



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

207634
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 311/22

(22) Přihlášeno 12 07 78
(21) [PV 5163-79]
(32) (31) (33) Právo přednosti od 15 07 77
(77 786) Lucembursko
(40) Zveřejněno 15 09 80
(45) Vydáno 15 02 84

(72)
Autor vynálezu

HAAS GEORGES dr., BINNINGEN, ROSSI ALBERTO dr., OBERWIL,
JAEGGI KNUT A. dr., BASILEJ a SELE ALEX, MUTTENZ
(Švýcarsko)

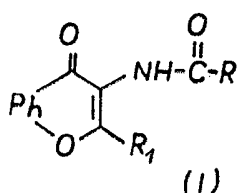
(73)
Majitel patentu

CIBA-GEIGY AG, BASILEJ (Švýcarsko)

(54) Způsob přípravy 3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyranových derivátů

1

Vynález se týká způsobu přípravy nových 3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyranových derivátů obecného vzorce I



kde znamená

Ph 1,2-fenylenovou skupinu popřípadě substituovanou alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylenovou skupinou s 3 až 5 atomy uhlíku, hydroxylovou skupinou a/nebo atomem halogenu,

R karboxyskupinu nebo hydroxymethylovou skupinu a

R1 atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

ve volné formě nebo ve formě solí.

Popřípadě substituovaná 1,2-fenylenová skupina může být substituována jedním nebo několika substituenty, přičemž jako substituenty přicházejí v úvahu například alky-

2

lová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu, nebo na dva sousední atomy uhlíku vázaná alkylenová skupina s 3 až 5 atomy uhlíku.

Jako příklady alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku ve smyslu symbolu R1 se uvádějí skupina methylová, ethylová, isopropyllová a butylová skupina.

Případný výraz „nižší“ znamená vždy organické sloučeniny nebo zbytky s až 7 atomy uhlíku a zvláště s až 4 atomy uhlíku, přičemž tyto sloučeniny nebo zbytky mají buď přímé nebo rozvětvené řetězce.

Alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku se vždy míní například skupina methylová, ethylová, propylová nebo n-butylová nebo dále skupina isopropylová, sek.butylová, isobutylová nebo terc.butylová.

Alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku se vždy míní například methoxy skupina, ethoxy skupina, propoxy skupina, isopropoxy skupina nebo butoxy skupina.

Alkylenovou skupinou s 3 až 5 atomy uhlíku se vždy míní například 1,3-propylenová skupina, 1,4-butylenová skupina nebo 1,5-pentylenová skupina.

Atomem halogenu se míní atom halogenu s atomovým číslem až 35, jako je atom fluoru, chloru nebo bromu.

Solemi sloučenin obecného vzorce I, kde R znamená karboxyskupinu, jsou soli se zásadami, především odpovídající farmaceuticky použitelné soli, jako jsou soli s alkalickým kovem nebo s kovem alkalické zeminy, například sodné, draselné, hořečnaté nebo vápenaté soli, dále amoniové soli s amoniakem nebo s aminy, jako jsou například nižší alkylaminy nebo hydroxyalkylaminy s 1 až 7 atomy uhlíku v alkylovém podílu, například trimethylamin, triethylamin nebo di-(2-hydroxyethyl)amin.

Nové sloučeniny obecného vzorce I mají hodnotné farmakologické vlastnosti, obzvláště vykazují antialergické působení, které lze doložit například na kryších v dávkách asi 3 až asi 100 mg/kg při orálních podání nebo v dávkách asi 0,3 až asi 10 mg/kg při intravenózním podání v pasivní kutaní anafylaxické zkoušce [Anaphylaxie-Test] (PCA-reakce). Tato zkouška se provádí obdobně, jako je popsáno v publikaci Goose a Blair, Immunology, svazek 16, str. 749 (1969), přičemž se pasivní kutaní anafylaxie vytváří způsobem popsaným v práci von Ovary, Progr. Allergy, svazek 5, str. 459 (1958) nebo tlumením uvolňování histaminu, například z kryších peritoneálních buněk in vitro [viz Dukor a kol. Intern. Arch. Allergy (1976), v tisku].

Nové sloučeniny obecného vzorce I jsou účinnější než ze stavu techniky známé anti-alergicky působící prostředky podobné struktury, než například v americkém patentovém spise č. 3 937 719 popsané 2-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyranové deriváty substituované na 1,2-fenylenovém zbytku alkoxykupinou nebo hydroxyalkoxykupinou vždy s až 6 atomy uhlíku.

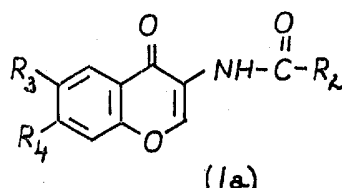
Sloučenin obecného vzorce I, připravených způsobem podle vynálezu, se tedy s výhodou používá k brzdění alergických onemocnění, jako je astma, a to jak extrinsecké tak také intrinsecké astma, nebo jiných alergických onemocnění, jako jsou senná rýma, zánět spojivek, kopřivka a ekzémy.

Vynález se týká především způsobu přípravy sloučenin obecného vzorce I, kde znamená R karboxyskupinu, Ph 1,2-fenylenovou skupinu popřípadě substituovanou alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methylová skupina, alkylenovou skupinou s 3 až 5 atomy uhlíku, jako je 1,3-propylenová skupina, hydroxykupinou, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methoxykupina a/nebo atomem halogenu, jako je atom chloru, a R₁ atom vodíku nebo také alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako methylovou skupinu, a to ve volné formě nebo ve formě solí.

Vynález se obzvláště týká způsobu přípravy sloučenin obecného vzorce I, kde znamená R karboxyskupinu nebo hydroxymethylovou skupinu, Ph 1,2-fenylenovou skupinu popřípadě monosubstituovanou alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methylová skupina, alkoxykupinou s 1 až 4

atomy uhlíku, jako je methoxyskupina nebo atomem halogenu s atomovým číslem až 35, jako je atom chloru, nebo popřípadě disubstituovanou alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methylová skupina, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methoxyskupina, a/nebo atomem halogenu s atomovým číslem až 35, jako je atom chloru nebo na dvou sousedních atomech uhlíku, alkylenovou skupinou s 3 až 4 atomy uhlíku, jako je 1,3-propylenová skupina a R₁ atom vodíku a to ve volné formě nebo ve formě solí.

Zcela zvláště se pak vynález týká způsobu přípravy sloučenin obecného vzorce Ia



kde znamená

R₂ karboxyskupinu a

R₃ a R₄ na sobě nezávisle atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methylová skupina, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methoxyskupina, hydroxykupinu nebo atom halogenu s atomovým číslem až 35, jako je atom chloru, nebo spolu dohromady znamenají alkylenovou skupinu s 3 až 4 atomy uhlíku, jako je 1,3-propylenová skupina, ve volné formě nebo ve formě solí.

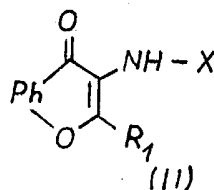
Vynález se týká především způsobu přípravy sloučenin obecného vzorce Ia, kde znamená

R₂ karboxyskupinu a

R₃ a R₄ buď atom vodíku, nebo navzájem nezávisle alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je skupina methylová nebo dohromady alkylenovou skupinu s 3 nebo 4 atomy uhlíku, jako je skupina 1,3-propylenová, přičemž se shora uvedené sloučeniny připravují ve volné formě nebo ve formě svých solí.

Vynález se také týká především způsobů přípravy sloučenin obecného vzorce I ve volné formě nebo ve formě solí, popsaných v následujících příkladech.

Způsobem podle vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I připravují tak, že se ve sloučenině obecného vzorce II



kde znamená

X skupinu hydrolyticky převeditelnou na žádanou skupinu obecného vzorce



a

R₁ a Ph má shora uvedený význam, skupina X hydrolyzuje na skupinu vzorce



a popřípadě se takto získaná sloučenina obecného vzorce I převádí na jinou sloučeninu obecného vzorce I a/nebo se získaná sůl převádí na volnou sloučeninu nebo na jinou sůl nebo se získaná solitvorná sloučenina převádí na sůl.

Skupinou, převeditelnou na oxaloskupinu obecného vzorce



je například funkčně obměněná esterifikovaná nebo amidovaná oxalová skupina. Takovými funkčně obměněnými oxalovými skupinami jsou s výhodou skupiny, které mají jako funkčně obměněnou α -karbonylovou skupinu, skupinu thioxomethylenovou, iminomethylenovou nebo esterifikovanou a/nebo etherifikovanou dihydroxymethylenovou skupinu a/nebo jako funkčně obměněnou karboxylovou skupinu od esterifikované nebo amidované karboxyskupiny odlišně funkčně obměněnou karboxylovou skupinu.

Esterifikovanou nebo amidovanou karboxyskupinou je například alkoholem alifatického charakteru esterifikovaná karboxyskupina, popřípadě alespoň jedním popřípadě substituovaným arylovým zbytkem nebo popřípadě heteroanalogickým uhlovodíkovým zbytkem alifatického charakteru, hydroxyskupinou nebo primární aminoskupinou substituovaná karbamoylová skupina nebo především volná karboxyskupina.

Alkoholem alifatického charakteru je alkohol, jehož s hydroxyskupinou vázaný atom uhlíku není členem aromatického systému, například popřípadě substituovanou fenylovou skupinou substituovaný nižší alkanol, nebo cykloalifatický alkohol, například pětičlenný až osmičlenný cykloalkanol. Jako příklady popřípadě substituovaným alkoholem alifatického charakteru esterifikované karboxyskupiny se uvádějí nižší alkoxykarbonylová skupina, například skupina methoxykarbonylová, ethoxykarbonylová, propoxy-

karbonylová, isopropoxykarbonylová a butoxykarbonylová skupina, ve fenylovém podílu popřípadě substituovaná fenylní (nižší alkoxy)skupina, především α -fenyl (nižší alkoxy)karbonylová a β -fenyl (nižší alkoxy)karbonylová skupina, například popřípadě substituovaná benzyloxykarbonylová, α -fenethoxykarbonylová, jakož také β -fenethoxykarbonylová skupina a pětičlenná až osmičlenná cykloalkoxykarbonylová skupina, například cyklopentyloxykarbonylová, cyklohexyloxykarbonylová a cykloheptyloxykarbonylová skupina.

V případě substituovaném popřípadě heteroanalogickým uhlovodíkovým zbytkem alifatického charakteru, jako substituentu karbamoylové skupiny, vychází volná vazba z nearomatického atomu uhlíku. Takovým zbytkem je například nižší alkylová nebo nižší alkenylová skupina substituovaná popřípadě substituovanou fenylovou skupinou, nebo pětičlenná až šestičlenná cykloalkylová skupina, jako je cyklohexylová skupina, nebo popřípadě nízko alkylovaná popřípadě monooxaanalogová, monoazaanalogová nebo monothiaanalogová čtyřčlenná až sedmičlenná alkylenová skupina, například tetramethylenová nebo pentamethylenová skupina nebo 3-oxapentamethylenová, 3-azapentamethylenová nebo 3-thiapentamethylenová skupina. Jako příklady alespoň jedním takovým zbytkem substituovaná karbamoylové skupiny se uvádějí skupina mono (nižší alkyl)karbamoylová a di (nižší alkyl)karbamoylová jako je například N-methylkarbamoylová, N-ethylkarbamoylová nebo N,N-diethylkarbamoylová skupina, ve fenylovém podílu popřípadě substituovaná fenylní (nižší alkyl)karbamoylová skupina, jako je N-benzylkarbamoylová, N-(1-fenylethyl)karbamoylová a N-(2-fenylethyl)karbamoylová skupina nebo pyrrolidinkarbonylová, piperidinokarbonylová, morfolinokarbonylová, thiomorfolinokarbonylová, piperazinokarbonylová nebo 4-nížší alkyl-piperazinokarbonylová jako například 4-methylpiperazinokarbonylová skupina.

Esterifikovanými a/nebo etherifikovanými dihydroxymethylovými skupinami jsou například skupiny dihydroxymethylenové esterifikované například halogenovodíkovými kyselinami, jako například kyselinou chlorovodíkovou a/nebo etherifikované nižším alkoholem, jako methanolem, nebo ethanolem. Jako příklady se uvádějí především dihalogenmethylenové skupiny, jako je skupina dichlormethylenová, nižší alkoxyhalogenmethylenová, jako methoxychlormethylenová nebo ethoxychlormethylenová skupina nebo di (nižší alkoxy)methylenové skupiny, jako je skupina dimethoxymethylenová nebo diethoxymethylenová.

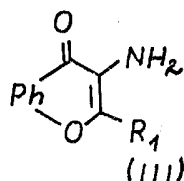
Od esterifikovaných nebo amidovaných karboxylových skupin odlišně funkčně obměněnými karboxylovými skupinami jsou

například kyanoskupina, anhydrovaná karboxyskupina, jako je halogenkarbonylová například chlorkarbonylová skupina, iminoesterová skupina, jako imidhalogenidová popřípadě amidhalogenidová skupina, například iminochlormethylová nebo aminodichlormethylová skupina, iminoetherové skupiny, jako je nižší alkyliminoetherová skupina nebo nižší alkyleniminoetherová skupina, například methoxyiminomethylová nebo ethoxyiminomethylová skupina, 4,4-dimethyloxazoliny-(2)ová nebo 5,5-dimethyloxazoliny-(2)ová skupina nebo 4,4,6-trimethyldihydroaziny-(2)ová skupina, amidinoskupiny, jako je amidinoskupina nebo nižší alkylamidinoskupina, například methylamidinoskupina; dále ortokyselinové skupiny esterifikované halogenovodíkovými kyselinami, jako kyselinou chlorovodíkovou a/nebo etherifikované nižším alkanolem, jako tri(nižší alkoxy)skupina, nižší alkoxydihalogenová skupina nebo trihalogenmethylová skupina, především pak trimethoxymethylová, triethoxymethylová, ethoxydichlormethylová nebo trichlormethylová nebo popřípadě esterifikované thiokarboxylové skupiny, jako je nižší alkylthiokarboxylová skupina, například skupina ethylthiokarboxylová.

Na hydroxymethylovou skupinu R hydrolyzovatelnými skupinami jsou například popřípadě karboxylovou kyselinou, jako je například nižší alkanová kyselina nebo minerální kyselinou, jako je například halogenovodíková kyselina esterifikované glykolylové skupiny, jako je skupina acetoxycetylová, chloracetylová, bromacetylová nebo jodacetylová.

Hydrolýza se může provádět o sobě známým způsobem, popřípadě v přítomnosti zásaditého nebo s výhodou kyselého hydrolyzačního prostředku, jako hydroxidu alkalickeho kovu, např. hydroxidu sodného nebo hydroxidu draselného, nebo s výhodou v přítomnosti protonové kyseliny, především minerální kyseliny, jako je například kyselina halogenovodíková, jako je kyselina chlorovodíková nebo v přítomnosti organické karboxylové nebo sulfonové kyseliny, jako je například kyselina octová, kyselina p-toluensulfonová, popřípadě v polárním rozpouštědle, jako je nižší alkanol, keton nebo ether, například ethanol, aceton nebo di-oxan a/nebo za chlazení nebo za zahřívání, například při teplotě asi 0 až asi 100 °C.

Jako výchozí sloučeniny uváděné sloučeniny obecného vzorce II se mohou připravit o sobě známými způsoby, s výhodou tak, že se sloučenina obecného vzorce III



nebo její adiční sůl s kyselinou nechá reagovat s kyselinou obecného vzorce IV



(IV),

kde

Ph, R₁ a X mají shora uvedený význam, nebo s jejím funkčním derivátem.

Funkčními deriváty kyselin obecného vzorce IV jsou například deriváty kyseliny obsahující například esterifikovanou nebo amidovanou karboxylovou skupinu nebo karboxylovou skupinu ve formě anhydridu, jako je nižší alkoxykarbonylová skupina, popřípadě substituovaná karbamoylová skupina, například karbamoylová skupina, di(nižší alkyl)karbamoylová skupina nebo imidazolyl-1-karbonylová skupina, nebo halogenkarbonylová skupina, například chlorkarbonylová nebo bromkarbonylová skupina. Jako příklady kyselin obecného vzorce IV a jejich funkčních derivátů se zvláště uvádějí: oxalylhalogenidy, jako je oxalylchlorid nebo oxalylbromid, tri nižší alkoxyoctová kyselina ve formě diethylesteru a dihalogen(nižší alkoxy)octová kyselina ve formě nižšího alkylesteru, jako je tetraethylester oxalové kyseliny nebo diethylester dichloroxalové kyseliny, iminodialkylester oxalové kyseliny, jako je monoiminoethylester oxalové kyseliny a diiminodiethylester oxalové kyseliny, dithio(nižší alkyl)ester oxalové kyseliny, jako je dithiodimethylester oxalové kyseliny, kyanofornylchlorid a dikyan.

Reakce sloučenin obecného vzorce III s kyselinami obecného vzorce IV popřípadě s jejich deriváty se provádí o sobě známým způsobem, například v přítomnosti prostředku vázajícího vodu, jako je anhydrid kyseliny, například pentoxid fosforečný nebo dicyklohexylkarbodiimid nebo v přítomnosti například kyselého nebo zásaditého kondenzačního prostředku, jako je minerální kyselina, například kyselina chlorovodíková, nebo hydroxid nebo uhličitán alkalickeho kovu, jako hydroxid sodný a hydroxid draselný nebo organická dusíkatá zásada, například triethylamin nebo pyridin.

Při reakci s anhydridem kyseliny, například s chloridem kyseliny, se používá s výhodou organické dusíkaté zásady jako kondenzačního prostředku. Reakce s karboxylovými kyselinami se provádí s výhodou v přítomnosti prostředku vázajícího vodu. Popřípadě se pracuje vždy s inertním rozpouštědlem při teplotě místnosti nebo za chlazení nebo za zahřívání, například při teplotě asi 0 až asi 100 °C, v uzavřené nádobě a/nebo v atmosféře inertního plynu, jako v atmosféře dusíku.

Jako sloučenina obecného vzorce II obsahující jako funkčně obměněnou karboxylovou skupinu, funkčně obměněnou oxalovou skupinu s iminoetherovou skupinou,

se může připravit z odpovídající kyanokarbonylové sloučeniny reakcí s odpovídajícím alkoholem, cyklický iminoether zpracováním nižším alkandiolem nebo amino(nižším alkanolem).

Sloučenina obecného vzorce I, připravená způsobem podle vynálezu, se může o sobě známým způsobem převádět na jinou sloučeninu obecného vzorce I.

Na zbytku Ph sloučeniny obecného vzorce I, připravené způsobem podle vynálezu se mohou popřípadě esterifikované nebo etherifikované hydroxylové skupiny navzájem zaměňovat.

Tak se může například volná hydroxylová skupina reakcí s etherifikačním prostředkem, jako například s nižším alkylačním prostředkem, etherifikovat na etherifikovanou hydroxylovou skupinu například na nižší alkoxykupinu, hydroxy(nižší alkoxykupinu) nebo na nižší alkylendioxykupinu.

Etherifikačními prostředky jsou například reaktivní esterifikované alkoholy, jako minerální kyselinou, například kyselinou jodovodíkovou, bromovodíkovou nebo chlorovodíkovou nebo kyselinou sírovou, nebo organickými sulfonovými kyselinami, například p-toluensulfonovou, p-brombenzenovou, benzensulfonovou, methansulfonovou, ethansulfonovou nebo ethensulfonovou, nebo fluorsulfonovou esterifikované nižší alkanoly nebo nižší alkandiolu, jakož také diazo(nižší alkany).

Jako etherifikační prostředky se uvádějí zvláště nižší alkylchloridy, nižší alkylbromidy, nebo nižší alkyljodidy, například methyljodid, nižší alkylenhalohydriny, například ethylenchlorhydrin, di(nižší alkyl)sulfáty, jako je například dimethylsulfát nebo diethylsulfát, methylfluorsulfonát, nižší alkylsulfonáty, jako je například methylmethansulfonát nebo ethylmethansulfonát, p-toluensulfonát nebo p-brombenzensulfonát, epoxy(nižší alkany), jako je například propylenoxid a diazoalkany, jako je například diazomethan.

Reakce s etherifikačními prostředky, například s etherifikačními prostředky shora uvedenými, se může provádět o sobě známým způsobem; v případě reakce s diazo(nižším alkanem) například v inertním rozpouštědle, jako je ether, například tetrahydrofuran, nebo při použití reaktivního esterifikovaného alkoholu například v přítomnosti zásaditého kondenzačního prostředku, jako je anorganická zásada, například hydroxid nebo uhličitán sodný, draselný nebo vápenatý, nebo v přítomnosti terciární nebo kvartérní dusíkaté zásady, jako je například pyridin, triethylamin nebo tetraethylamoniumhydroxid nebo benzylerethylamoniumhydroxid; a/nebo v přítomnosti pro příslušnou reakci běžného rozpouštědla, kterým může být také nadbytek pro etherifikaci například použitého nižšího alkylhalogenidu nebo alkylsulfátu a/nebo nadbytek jako zásaditého kondenzačního prostředku použité

terciární dusíkaté zásady, jako je triethylamin nebo pyridin a popřípadě se reakce může provádět za zvýšené teploty. Doporučuje se zvláště methylace methyljodidem v systému amylalkohol/uhličitán draselný při teplotě varu.

Naopak se etherifikovaná hydroxyskupina může převádět o sobě známým způsobem na hydroxyskupinu, například v přítomnosti kyselého prostředku, jako je halogenovodíková kyselina, například jodovodíková kyselina, v inertním rozpouštědle, jako je například ethanol nebo kyselina octová.

Obdobným způsobem se může také esterifikovaná hydroxyskupina jako halogen převádět na etherifikovanou hydroxyskupinu reakcí s odpovídajícím alkoholátem kovu, jako s nižším alkanolátem alkalického kovu, například reakcí s natriummethoxidem.

Volné sloučeniny obecného vzorce I, připravené způsobem podle vynálezu, kde R znamená karboxyskupinu, se mohou o sobě známým způsobem převádět na soli, například zpracováním zásadou nebo vhodnou solí karboxylové kyseliny, zpravidla v přítomnosti rozpouštědla nebo ředidla.

Způsobem podle vynálezu připravené soli sloučenin obecného vzorce I se mohou o sobě známým způsobem převádět na volné sloučeniny, například zpracováním kyselým činidlem, jako například zpracováním minerální kyselinou.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli mohou být také ve formě svých hydrátů nebo mohou zahrnovat rozpouštědla použitá k jejich krystalizaci.

Pro úzký vztah mezi sloučeninami obecného vzorce I ve volné formě a ve formě solí se v předešlém i v následujícím textu pod pojmem volných sloučenin nebo jejich solí podle smyslu a účelu rozumějí odpovídající soli popřípadě odpovídající volné sloučeniny.

Způsob podle vynálezu se týká také takových forem provedení, při kterých se vychází ze sloučeniny získané jako meziprodukt z jakéhokoliv stupně postupu nebo při kterém se postup na jakémkoliv stupni přerušuje nebo při kterém se výchozí látka vytváří za reakčních podmínek nebo při kterém jsou reakční složky rovněž ve formě svých derivátů, například solí.

Vynález se také týká takových forem provedení způsobu, při kterém se vychází z racematů popřípadě z antipodů.

S výhodou se používá takových výchozích látek, které vedou ke shora uvedeným zvláště výhodným sloučeninám obecného vzorce I.

Vynález se rovněž týká farmaceutických prostředků, které obsahují sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky použitelné soli. V případě farmaceutických prostředků jde o prostředky k lokálnímu, jakož také k enterálnímu, jako orálnímu a

rektálnímu podáváníí, dále k parenterálnímu podáváníí a k inhalaci pro teplokrevné jedince, přičemž uvedené prostředky obsahují samotnou farmakologicky účinnou látku nebo ji obsahují ve směsi s farmaceuticky použitelnými nosiči. Dávkování účinné látky záleží na druhu teplokrevných jedinců, na stáří a na individuálním stavu a také na způsobu podání.

Nové farmaceutické prostředky obsahují například asi 10 až asi 95 %, s výhodou asi 20 až asi 90 % účinné látky. Farmaceutickými prostředky podle vynálezu jsou například prostředky v aerosolové a sprejové formě, nebo ve formě dávkovacích jednotek, jako jsou dražé, tablety, kapsle nebo čípky a ampule.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu se připravují o sobě známými způsoby, například běžnými způsoby mísení, granulace, dražování, přípravy roztoků nebo lyofilizace. Tak se mohou připravovat farmaceutické prostředky pro orální podání tak, že se účinná látka kombinuje s pevnými nosiči, získaná směs se popřípadě granuluje a směs, popřípadě granulát se popřípadě nebo nutně po přidání vhodných pomocných látek zpracuje na tablety nebo na jádra dražé.

Vhodnými nosiči jsou zvláště plnidla, jako je cukr, například laktóza, sacharóza, mannit nebo sorbit, celulózové přípravky a/nebo fosforečnan vápenatý, jako je například fosforečnan vápenatý nebo hydrogenufosforečnan vápenatý, dále pojidla, jako je škrobový kliš, například škrob kukuřičný, pšeničný, rýžový nebo bramborový a jejich klišová forma, želatina, tragan, methylcelulóza a/nebo polyvinylpyrrolidon a/nebo popřípadě látky usnadňující rozpad, jako jsou shora uvedené škroby, dále karboxymethylové škroby, příčně zesílený polyvinylpyrrolidon, agar, alginová kyselina a její soli, jako je natriumalginát.

Pomocnými prostředky jsou především prostředky k řízení tekutosti a kluzné prostředky jako například kyselina křemičitá, mastek, stearová kyselina nebo její soli, jako je magnesiumstearát nebo kalciumstearát a/nebo polyethylenglykol.

Jádra dražé se opatřují vhodnými povlaky odolávajícími popřípadě působení žaludečních šťáv, přičemž se používá například koncentrovaných cukerných roztoků, které obsahují popřípadě arabskou gumu, mastek, polyvinylpyrrolidon, polyethylenglykol a/nebo kyslíčnick titaničitý, nebo se používá roztoků laků ve vhodných organických rozpouštědlech nebo ve vhodných směsích rozpouštědel nebo pro přípravu povlaků odolávajících působení žaludečních šťáv se používá roztoků vhodných celulózových přípravků, jako je ftalát acetylcelulózy nebo ftalát hydroxypropylmethylcelulózy.

Tablety nebo povlaky dražé mohou obsahovat barviva nebo pigmenty, například

pro identifikaci nebo pro vyznačení různé velké dávky účinné látky.

Dalšími, orálně použitelnými prostředky jsou zasouvací kapsle z želatiny, jakož také měkké, uzavřené kapsle ze želatiny a ze změkčovadla, jako glycerin nebo sorbitol. Zasouvací kapsle mohou obsahovat účinnou látku ve formě granulátu, např. ve směsi s plnidly, jako je laktóza, pojidla, jako jsou škroby a/nebo ve směsi s kluznými prostředky, jako je mastek nebo magnesiumstearát a popřípadě ve směsi se stabilizátory. V měkkých kapslích je účinná látka s výhodou ve vhodných kapalinách, jako jsou mastné oleje, parafinový olej nebo tekuté polyethylenglykoly, a to buď rozpuštěna nebo suspendována, přičemž se popřípadě přidávají také stabilizátory.

Jako rektálně použitelné farmaceutické prostředky přicházejí v úvahu čípky, které sestávají z kombinace účinné látky a čípkové základní hmoty. Jako čípková základní hmota jsou vhodné například přírodní nebo syntetické triglyceridy, parafinové uhlovodíky, polyethylenglykoly nebo vyšší alkanoly. Dále se může také používat želatinových rektálních kapslí, které obsahují kombinaci účinné látky se základní hmotou; jako základní hmota přicházejí v úvahu například tekuté triglyceridy, polyethylenglykoly nebo parafinové uhlovodíky.

K parenterálnímu použití jsou vhodné především vodné roztoky účinné látky ve formě rozpustné ve vodě, například ve formě ve vodě rozpustné soli, dále suspenze účinné látky, odpovídající olejové suspenze pro vstřikování, přičemž vhodnými lipofilními rozpouštědly nebo nosiči jsou mastné oleje, jako je například sezamový olej, nebo syntetické estery mastných kyselin, jako je například ethyleléat nebo triglyceridy. Nebo se pro vstřikování může používat vodných suspenzí, které obsahují látky zvyšující viskozitu, například karboxymethylcelulózu, sorbit a/nebo dextran a popřípadě také stabilizátory.

Inhalační prostředky pro ošetřování dýchacích cest nasálním nebo ústním podáním jsou například aerosoly nebo speje, které obsahují farmakologicky účinnou látku ve formě pudru, nebo ve formě kapek roztoku nebo suspenze. Prostředky s pudrovitou účinnou látkou obsahují kromě účinné látky zpravidla kapalným hnací plyn a teplotou varu pod teplotou místnosti a popřípadě nosiče, jako jsou kapalné nebo pevné neionické nebo anionické povrchově aktivní látky a/nebo obsahují pevná ředidla. Přípravky, které obsahují účinnou látku ve formě roztoku, obsahují vhodný hnací prostředek, popřípadě přídavné rozpouštědlo a/nebo stabilizátor. Místo hnacího plynu je také možno použít stlačeného vzduchu, přičemž se tyto prostředky vyrábějí se vhodným utěšňovacím zařízením a zařízením k uvolnění napětí.

Farmaceutickými prostředky pro lokální použití jsou například roztoky a krémy vhodné pro ošetření pokožky, které obsahují kapalné nebo polopevné emulze oleje ve vodě a vody v oleji a masti, přičemž takové prostředky s výhodou obsahují konzervační přísady; pro ošetření očí přicházejí v úvahu oční kapky, které obsahují aktivní látku ve vodném nebo v olejovém roztoku a oční masti, které se s výhodou vyrábějí ve sterilní formě; pro ošetření nosu přicházejí v úvahu nosní pudry, aerosoly a spreje, podobné jako shora popsané pro dýchací cesty, jakož také hrubé pudry, které se podávají rychlým vdechováním nosními dírkami a kapky do nosu, které obsahují aktivní látku ve vodném nebo v olejovém roztoku; pro ošetření úst přicházejí v úvahu cucací bonbony, které obsahují aktivní látku ve hmotě sestávající z cukru, z arabské gumy nebo z traganu a do nichž se mohou přidávat chuťové látky, jakož také pastilky, které obsahují aktivní látku v inertní hmotě, která se stává například z želatiny a glycerinu nebo z cukru a z arabské gumy.

Vynález se rovněž týká použití nových látek obecného vzorce I ve formě jejich solí jako farmakologicky aktivních látek, zvláště jako antialergetik, s výhodou ve formě farmaceutických prostředků. Denní dávka pro teplokrevné jedince o hmotnosti asi 70 kg je asi 200 až asi 1200 mg.

Následující příklady způsob podle vynálezu objasňují a nijak ho neomezují. Teploty se udávají ve °C.

Příklad 1

Do suspenze 7,6 g 3-methoxyoxalylamino-4-oxo-4H-1-benzopyranu v 200 ml ethanolu se přidá 35 ml roztoku hydroxidu sodného a pak se přidá 1,3 litru vody. Zahřívá se za míchání po dobu 15 minut na teplotu 70 st. Celsia. Hodnota pH nyní čirého roztoku se koncentrovanou chlorovodíkovou kyselinou upraví na 2 a pomalu se ochladí na teplotu místnosti. Přitom vykřystaluje 3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran o teplotě tání 200 °C (za rozkladu).

Výchozí látka se může připravit tímto způsobem:

Do roztoku 3,7 g triethylaminu a 5 g 3-amino-4-oxo-4H-1-benzopyranu ve 100 ml chloroformu se přidá za míchání v atmosféře prosté vody při teplotě 10 °C po kapkách 4,5 g monomethylesterchloridu kyseliny šťavelové. Po ukončeném přidávání se míchá ještě po dobu 90 minut při teplotě místnosti. Pak se reakční roztok rozdělí mezi tři krát 50 ml chloroformu a 50 ml 2 N kyseliny chlorovodíkové. Organická fáze se promyje do neutrální reakce, vysuší se síranem sodným a zahustí se ve vakuu. Po přidání etheru do koncentrovaného roztoku vykřystaluje 3-methoxyoxalylamino-4-oxo-4H-1-benzopyran o teplotě tání 200 až 201 °C.

Příklad 2

Do roztoku 2,7 g 3-ethoxyoxalylamino-6-chlor-4-oxo-4H-1-benzopyranu ve 200 ml 50-procentního ethanolu se za případného zahřívání na parní lázni přikape až do slabě zásadité reakce 0,1 N roztok hydroxidu sodného. Barva reakční směsi se nejdříve přemyskyne na oranžovou a pak na bílou. Přidá se další 0,1 N roztok hydroxidu sodného až do trvalého slabě oranžového zabarvení. Sraženina se odfiltruje, promyje se N kyselinou chlorovodíkovou a pak vodou, odsaje se, usuší a překrystaluje se z methanolu. Získá se 6-chlor-3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran o teplotě tání 213 až 215 °C.

Výchozí látka se může připravit tímto způsobem:

Do roztoku 1,95 g 3-amino-6-chlor-4-oxo-4H-1-benzopyranu v 1,58 g pyridinu a 100 ml methylenchloridu se přidá po kapkách 1,36 g monoethylesterchloridu kyseliny šťavelové. Po ukončeném přidávání se míchá ještě po dobu 90 minut při teplotě 90 °C a odpaří se za sníženého tlaku k suchu. Žlutavý, pevný odparek po odpaření se disperguje vodou, zfiltruje se, usuší se a překrystaluje se z ethanolu. Získá se 3-ethoxyoxalylamino-6-chlor-4-oxo-4H-1-benzopyran o teplotě tání 161 až 162 °C.

Obdobným způsobem jako je popsáno se získá z 15,5 g 3-ethoxyoxalylamino-4-oxo-4H-1-benzopyranu 3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran, teplota tání 195 až 197 °C (z ethanolu) a z 1 g 3-ethoxyoxalylamino-2-methyl-4-oxo-4H-1-benzopyranu 2-methyl-3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran o teplotě tání 208 až 209 °C (z ethanolu).

Výchozí látka se může připravit tímto způsobem:

Roztok 5,0 g 2-methyl-3-nitro-4-oxo-4H-1-benzopyranu ve 250 ml ethanolu se smíchá s 0,75 g 10% paládia na uhlí a při teplotě místnosti a za normálního tlaku se hydrogenuje po dobu 40 minut.

Pak se katalyzátor odfiltruje a rozpouští se odežene za sníženého tlaku. Žlutý odparek po odpaření se překrystaluje z benzenu. Získá se 3-amino-2-methyl-4-oxo-4H-1-benzopyran o teplotě tání 118 až 120 °C.

Příklad 3

Obdobným způsobem jako je popsáno v příkladu 2 se získá z 5 g 3-amino-7-methoxy-4-oxo-4H-1-benzopyranu přes 3-ethoxyoxalylamino-7-methoxy-4-oxo-4H-1-benzopyran o teplotě tání 218 až 220 °C 7-methoxy-3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran o teplotě tání 236 až 238 °C.

Výchozí látka se může připravit tímto způsobem:

1,85 g 4-hydroxy-7-methoxy-3-nitrokumarinu se míchá v 60 ml 5% vodného roztoku hydroxidu sodného po dobu 20 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se filtruje,

odsaje do sucha a překrystaluje z ethanolu. Získá se 2-hydroxy-4-methoxy- β -nitroacetofenon o teplotě tání 138 až 140 °C.

2,11 g 2-hydroxy-4-methoxy- β -nitroacetofenonu se přidá do míchané směsi 0,68 g natriumformiátu a 25 ml směsného anhydridu kyseliny octové a mravenčí. Zahřeje se na teplotu 80 °C, nechá se ochladit na teplotu místnosti, míchá se po dobu 1 hodiny při teplotě místnosti, přidá se 100 ml ledové vody, odsaje se, promyje se vodou, odsaje se do sucha a překrystaluje se z ethylacetátu. Získá se 7-methoxy-3-nitro-4-oxo-4H-1-benzopyran o teplotě tání 185 až 187 °C.

Do suspenze 7 g 7-methoxy-3-nitro-4-oxo-4H-1-benzopyranu v 80 ml ethanolu a 30 ml vody, míchané v atmosféře dusíku se přidá 20 g natriumdithionitu. Míchá se 20 minut, odpaří se za sníženého tlaku, pevný zbytek po odpaření se rozpustí ve vodě a extrahuje se chloroformem. Chloroformový extrakt se vysuší síranem sodným a odpaří se. Získá se 3-amino-7-methoxy-4-oxo-4H-1-benzopyran o teplotě tání 143 až 146 °C.

Příklad 4

Obdobným způsobem jako je popsáno v příkladu 1 se získá z 3-amino-5,7-dimethyl-4-oxo-4H-1-benzopyranu přes 5,7-dimethyl-3-methoxyoxalylamino-4-oxo-4H-1-benzopyran o teplotě tání 186 až 187 °C 5,7-dimethyl-3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran o teplotě tání 224 °C (ze systému voda/ethanol, za rozkladu).

Výchozí látka se připraví například z 5,7-dimethyl-4-hydroxykumarinu reakcí s kyselinou dusičnou v kyselině octové při teplotě 80 °C za vzniku 5,7-dimethyl-4-hydroxy-3-nitrokumarinu, který se zpracovává po dobu 24 hodin roztokem hydroxidu sodného a následným okyselením za dekarboxylace na 4,6-dimethyl-2-hydroxy- β -nitroacetofenon obdobně jako je popsáno v J. Am. Chem. Soc. **67**, 99 (1945) nebo reakcí 5,7-dimethyl-4-hydroxy-3-nitrokumarinu se směsným anhydridem kyseliny mravenčí a octové za vzniku 5,7-dimethyl-3-nitro-4-oxo-4H-1-benzopyranu o teplotě tání 120 až 125 °C a jeho redukcí natriumdithionitem se získá 3-amino-5,7-dimethyl-4-oxo-4H-1-benzopyran (teplota tání 120 až 121 °C) obdobně jako je popsáno v časopise Tetrahedron Letters **1976**, 719. Produkt se pak čistí přes hydrochlorid.

Příklad 5

Obdobným způsobem jako je popsáno v příkladu 4 se získá z 4-hydroxy-6-methoxykumarinu přes hydroxy-6-methoxy-3-nitrokumarin o teplotě tání 172 až 174 °C, 2-hydroxy-5-methoxy- β -nitroacetofenon o teplotě tání 143 až 144 °C (ze systému methylenchlorid/petrolether), 6-methoxy-3-nitro-4-oxo-4H-1-benzopyran o teplotě tání 149 až 150 °C a z 3-amino-6-methoxy-4-oxo-4H-1-

-benzopyranu a 6-methoxy-3-methoxyoxalylamino-4-oxo-4H-1-benzopyranu o teplotě tání 174 až 175 °C 6-methoxy-3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran o teplotě tání 230 st. Celsia.

Příklad 6

Obdobným způsobem jako je popsáno v příkladu 4 se získá z 6,7-dimethyl-4-hydroxykumarinu přes 6,7-dimethyl-4-hydroxy-3-nitrokumarin o teplotě tání 205 až 207 °C (za rozkladu), 4,5-dimethyl-2-hydroxy- β -nitroacetofenon o teplotě tání 142 až 144 °C (ze systému methylenchlorid/petrolether), 6,7-dimethyl-3-nitro-4-oxo-4H-1-benzopyran o teplotě tání 155 až 157 °C a přes 3-amino-6,7-dimethyl-4-oxo-4H-1-benzopyran o teplotě tání 150 až 152 °C (ze systému chloroform/toluen) a 6,7-dimethyl-3-methoxyoxalylamino-4-oxo-4H-1-benzopyran o teplotě tání 222 až 224 °C 6,7-dimethyl-3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran o teplotě tání 205 °C.

Příklad 7

Obdobným způsobem jako je popsáno v příkladu 4 se získá z 4-hydroxy-6-methylkumarinu přes 4-hydroxy-6-methyl-3-nitrokumarin o teplotě tání 178 °C (za rozkladu), 2-hydroxy-5-methyl- β -nitroacetofenon o teplotě tání 137 až 138 °C (z ethanolu), 6-methyl-3-nitro-4-oxo-4H-1-benzopyran o teplotě tání 97 až 99 °C, 3-amino-6-methyl-4-oxo-4H-1-benzopyran o teplotě tání 96 až 98 °C (ze systému ethylacetát/petrolether) a 3-methoxyoxalylamino-6-methyl-4-oxo-4H-1-benzopyran o teplotě tání 179,5 °C 6-methyl-3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran o teplotě tání 199,5 °C.

Příklad 8

Obdobným způsobem jako je popsáno v příkladu 4 se získá z 4-hydroxy-4,6,7,8-tetrahydro-2-oxocyklopenta[g]-1-benzopyranu přes 4-hydroxy-3-nitro-4,6,7,8-tetrahydrokumarin o teplotě tání 215 až 217 °C (za rozkladu), 5-(2-nitroacetyl)-6-hydroxyindan o teplotě tání 115 až 117 °C (ze systému methylenchlorid/petrolether), 3-nitro-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydrocyclopenta[g]-1-benzopyran o teplotě tání 145 °C (za rozkladu), 3-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydrocyclopenta[g]-1-benzopyran o teplotě tání 151 až 152 °C (ze systému ethylacetát/petrolether) a 3-methoxyoxalylamino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydrocyclopenta[g]-1-benzopyran o teplotě tání 185 až 186 °C 3-oxaloamino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydrocyclopenta[g]-1-benzopyran o teplotě tání 185 °C (za rozkladu).

Příklad 9

Do směsi zahřáté na 60 °C 50 ml ethanolu a 0,5 ml 2 N roztoku hydroxidu sodného se přidá 0,5 g 3-chloroxalylamino-5,7-dime-

thyl-4-oxo-4H-1-benzopyranu. Smíchá se s 300 ml vody, zahřeje se na teplotu 60 °C a okyslí se 2 N chlorovodíkovou kyselinou na hodnotu pH 1. Vypadlá sraženina se odfiltruje, promyje se malým množstvím ethanolu a usuší se. Získá se 5,7-dimethyl-3-oxaloamino-4-oxo-1-benzopyran o teplotě tání 222 °C (za rozkladu).

Výchozí látka se může připravit tímto způsobem:

Do 5 ml oxalylchloridu se v atmosféře dusíku pomalu přikapává roztok 0,5 g 3-amino-5,7-dimethyl-4-oxo-4H-1-benzopyranu v 5 mililitrech chloroformu. Míchá se po dobu jedné hodiny, odpaří se za sníženého tlaku k suchu, zbytek po odpaření se rozpustí v 30 ml chloroformu, filtruje se a opět se odpaří k suchu. Získá se 3-chloroxalylamino-5,7-dimethyl-4-oxo-4H-1-benzopyran o teplotě tání 150 až 153 °C.

Příklad 10

Reakcí 3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyranu s ekvimolárním množstvím 2 N roztoku hydroxidu sodného se získá jeho sodná sůl a reakcí uvedené kyseliny, rozpuštěné v horkém dimethylformamidu, s 0,1 M roztokem chloridu vápenatého se získá vápenatá sůl 3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyranu s teplotou tání až 300 °C.

Příklad 11

Obdobným způsobem jako je popsán v příkladu 1 se získá z 3-methoxyoxalylamino-4-oxo-2,6,7-trimethyl-4H-1-benzopyranu 3-oxaloamino-4-oxo-2,6,7-trimethyl-4H-1-benzopyran o teplotě tání nad 200 °C (za rozkladu). Výchozí látka se může připravit o sobě známým způsobem z 6,7-dimethyl-4-hydroxy-3-nitrokumarinu zpracováním roztokem hydroxidu sodného a kyselou dekarboxylací na 2-hydroxy-4,5-dimethyl-β-nitroacetofenon, jehož reakcí s acetanhydridem v přítomnosti kyseliny mravenčí se získá 3-nitro-4-oxo-2,6,7-trimethyl-4H-1-benzopyran o teplotě tání 175 až 177 °C a jeho hydrogenací v přítomnosti palladia na uhličitá vápenatém v dimethylformamidu.

Obdobným způsobem, jako je popsáno v příkladu 1, se získá reakcí 3-amino-4-oxo-2,6,7-trimethyl-4H-1-benzopyranu s methyl-esterchloridem oxalové kyseliny 3-methoxyoxalylamino-4-oxo-2,6,7-trimethyl-4H-1-benzopyran o teplotě tání 210 až 211 °C.

Příklad 12

Obdobným způsobem jako je popsáno v příkladu 1 až 11 se mohou dále připravit tyto sloučeniny:

6-hydroxy-3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran,

5,8-dimethyl-3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran,

6,7-dimethyl-3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran, teplota tání 205 °C,

6-chlor-7-methyl-3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran,

6-chlor-7-methyl-3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran a

3-hydroxyametyl-amino-4-oxo-4H-1-benzopyran, teplota tání 199 až 200 °C.

Příklad 13

Tablety obsahující 0,1 g 3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyranu se připraví tímto způsobem:

Složení (pro 1000 tablet)

3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran	100 g
laktóza	50 g
pšeničný škrob	73 g
koloidní kyselina křemičitá	13 g
stearát hořečnatý	2 g
masek	12 g
voda	q.s.

3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran se smíchá s dílem pšeničného škrobu, s laktózou a s koloidní kyselinou křemičitou a směs se protře sítem. Další díl pšeničného škrobu se rozvaří s pětinasobkem vody na vodní lázni a shora uvedená prášková směs se hněte s tímto gelem až do vzniku mírně plastické hmoty. Tato plastická hmota se protře sítem o velikosti ok asi 3 mm, suší se a suchý granulát se opět protře sítem. Pak se přimísí zbytek pšeničného škrobu, masek a stearát hořečnatý a vzniklá směs se lisuje na tablety o hmotnosti 0,25 g.

Obdobným způsobem se získají také tablety obsahující vždy 0,1 g látky ze skupiny zahrnující

6-hydroxy-3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran,

6-chlor-3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran,

6-methoxy-3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran,

5,8-dimethyl-3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran,

3-oxaloamino-6,7-trimethylen-4-oxo-4H-1-benzopyran.

Příklad 14

K inhalaci vhodný asi 2% roztok účinné látky podle vynálezu ve volné formě nebo ve formě sodné soli se připraví například v následujícím složení:

Složení

účinná látka 3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran	2000 mg
stabilizátor, například dvojsodná sůl ethylendiamin-tetraoctové kyseliny	10 mg
konzervační prostředek například benzalkoniumchlorid	10 mg
voda čerstvě destilovaná	do 100 ml

Příprava

Účinná látka se rozpustí za přísady ekvimolárního množství 2 N roztoku hydroxidu sodného v čerstvě destilované vodě. Pak se přidá stabilizátor a konzervační prostředek. Po dokonalém rozpuštění všech složek se získaný roztok doplní na 100 ml, plní se do lahviček, které se plynotěsně uzavřou.

Obdobným způsobem se mohou připravit také 2% vodné inhalační roztoky, které obsahují

6-hydroxy-3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran,

6-chlor-3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran,

6-methoxy-3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran,

5,8-dimethyl-3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran,

3-oxaloamino-6,7-trimethylen-4-oxo-4H-1-benzopyran.

Příklad 15

K insufflaci vhodné asi 25 mg účinné látky podle vynálezu obsahující kapsle se mohou připravit například tímto způsobem:

Složení:

účinná látka například 3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran	25 mg
laktóza nejjemněji mletá	25 mg

Příprava

Účinná látka a laktóza se dokonale promísí. Získaný prášek se pak proseje a v podílech vždy 50 mg se plní do 1000 želatinných kapslí.

Obdobným způsobem se připraví také insufflační kapsle obsahující vždy 25 mg těchto látek

6-hydroxy-3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran,

6-chlor-3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran,

6-methoxy-3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran,

5,8-dimethyl-3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran,

3-oxaloamino-6,7-trimethylen-4-oxo-4H-1-benzopyran.

Příklad 16

Obdobným způsobem, jako je popsáno v příkladu 12 až 14, se mohou připravit farmaceutické prostředky obsahující jakožto účinnou látku

2-methyl-3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran,

7-methoxy-3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran,

5,7-dimethyl-3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran,

3-oxaloamino-4-oxo-2,6,7-trimethyl-4H-1-benzopyran,

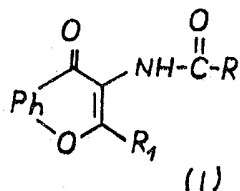
3-hydroxyacetyl-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydrocyklopenta[g]-1-benzopyran,

6-methyl-3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran

6,7-dimethyl-3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyran.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy 3-oxaloamino-4-oxo-4H-1-benzopyranových derivátů obecného vzorce I



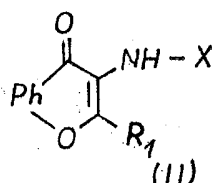
kde znamená

Ph 1,2-fenylenovou skupinu popřípadě substituovanou alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylenovou skupinou s 3 až 5 atomy uhlíku, hydroxylovou skupinou a/nebo atomem halogenu,

R karboxyskupinu nebo hydroxymethylovou skupinu a

R₁ atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

ve volné formě nebo ve formě solí, vyznačený tím, že se ve sloučenině obecného vzorce II



kde znamená

X skupinu hydrolyticky převeditelnou na žádanou skupinu obecného vzorce



a

R₁ a Ph má shora uvedený význam,

skupina X hydrolyzuje na skupinu vzorce



a popřípadě se takto získaná sůl převádí na volnou sloučeninu nebo na jinou sůl, nebo se získaná solitvorná sloučenina převádí na sůl.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se vychází ze sloučeniny obecného vzorce II, kde znamená X skupinu převeditelnou hydrolyticky na karboxyskupinu, Ph popřípadě alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylenovou skupinou s 3 až 5 atomy

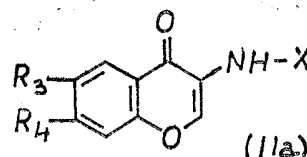
uhlíku, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinou a/nebo atomem halogenu substituovanou 1,2-fenylenovou skupinu, R₁ atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačený tím, že se vychází ze sloučeniny obecného vzorce II, kde znamená X funkčně obměněnou oxaloskupinu, například esterifikovanou nebo amidovanou karboxyskupinu, iminoetherovou, ortoesterovou nebo esterhalogenidovou skupinu, amidinohalogenidovou, imidhalogenidovou nebo amidhalogenidovou.

4. Způsob podle bodů 1 až 3, vyznačený tím, že se vychází ze sloučenin obecného vzorce II, kde X má význam uvedený v bodu 1, 2 nebo 3, Ph znamená na jednom z volných míst popřípadě alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylenovou skupinou s 3 nebo 4 atomy uhlíku, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinou a/nebo atomem halogenu s atomovým číslem až 35 substituovanou 1,2-fenylenovou skupinu a R₁ znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

5. Způsob podle bodů 1 až 3, vyznačený tím, že se vychází ze sloučenin obecného vzorce II, kde X má význam uvedený v bodu 1, 2 nebo 3, Ph znamená alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, atomem halogenu s atomovým číslem až 35 nebo na dvou sousedních atomech uhlíku alkylenovou skupinou s 3 až 4 atomy uhlíku substituovanou 1,2-fenylenovou skupinu a R₁ atom vodíku.

6. Způsob podle bodů 2 a 3, vyznačený tím, že se vychází ze sloučeniny obecného vzorce IIa



kde má

X v bodu 2 a 3 uvedený význam,

R₃ a R₄ znamená na sobě nezávisle atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu nebo atomem halogenu s atomovým číslem až 35 nebo dohromady vytvářejí alkylenovou skupinu s 3 až 4 atomy uhlíku.

7. Způsob podle bodu 6, vyznačený tím, že se vychází ze sloučeniny obecného vzorce IIa, kde X má význam uvedený v bodu 2 nebo 3, R₃ a R₄ znamená atom vodíku nebo R₃ znamená atom vodíku a R₄ hydroxyskupinu, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo atom halogenu s atomovým číslem až 35.

8. Způsob podle bodu 6, vyznačený tím, že se vychází ze sloučeniny obecného vzorce Iia, kde X má význam uvedený v bodu 2 nebo 3, R₃ a R₄ znamenají na sobě nezávisle alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo dohromady alkylenovou skupinu s 3 nebo 4 atomy uhlíku.

9. Způsob podle bodů 2 a 3, vyznačený tím, že se vychází z 3-X-amino-4-oxo-4H-1-benzopyranu, kde znamená X hydrolyticky na oxaloskupinu převeditelnou skupinu.

10. Způsob podle bodů 2 a 3, vyznačený tím, že se vychází z 6-hydroxy-3-O-amino-4-oxo-4H-1-benzopyranu, kde znamená X hydrolyticky na oxaloskupinu převeditelnou skupinu.

11. Způsob podle bodů 2 a 3, vyznačený tím, že se vychází z 6-chlor-3-X-amino-4-oxo-4H-1-benzopyranu, kde znamená X hydrolyticky na oxaloskupinu převeditelnou skupinu.

12. Způsob podle bodů 2 a 3, vyznačený tím, že se vychází z 6-methoxy-3-X-amino-4-oxo-4H-1-benzopyranu, kde znamená X hydrolyticky na oxaloskupinu převeditelnou skupinu.

13. Způsob podle bodů 2 a 3, vyznačený tím, že se vychází z 5,8-dimethyl-3-X-amino-4-oxo-4H-1-benzopyranu, kde znamená X hydrolyticky na oxaloskupinu převeditelnou skupinu.

14. Způsob podle bodů 2 a 3, vyznačený tím, že se vychází z 3-X-amino-6,7-trimethylen-4-oxo-4H-1-benzopyranu, kde znamená X hydrolyticky na oxaloskupinu převeditelnou skupinu.

15. Způsob podle bodů 1 až 3, vyznačený tím, že se vychází z 5,7-dimethyl-3-X-a-

mino-4-oxo-4H-1-benzopyranu, kde znamená X hydrolyticky na oxaloskupinu převeditelnou skupinu.

16. Způsob podle bodů 1 až 3, vyznačený tím, že se vychází z 3-X-amino-8-methyl-4-oxo-4H-1-benzopyranu, kde znamená X hydrolyticky na oxaloskupinu převeditelnou skupinu.

17. Způsob podle bodů 1 až 3, vyznačený tím, že se vychází z 6,7-dimethyl-3-X-4-oxo-4H-1-benzopyranu, kde znamená X hydrolyticky na oxaloskupinu převeditelnou skupinu.

18. Způsob podle bodů 1 až 3, vyznačený tím, že se vychází z 3-X-amino-6-methyl-4-oxo-4H-1-benzopyranu, kde znamená X hydrolyticky na oxaloskupinu převeditelnou skupinu.

19. Způsob podle bodů 1 až 3, vyznačený tím, že se vychází z 6-chlor-7-methyl-3-X-amino-4-oxo-4H-1-benzopyranu, kde znamená X hydrolyticky na oxaloskupinu převeditelnou skupinu.

20. Způsob podle bodů 1 až 3, vyznačený tím, že se vychází z 6-chlor-8-methyl-3-X-amino-4-oxo-4H-1-benzopyranu, kde znamená X hydrolyticky na oxaloskupinu převeditelnou skupinu.

21. Způsob podle bodů 1 až 3, vyznačený tím, že se vychází z 3-X-amino-4-oxo-2,6,7-trimethyl-4H-1-benzopyranu, kde znamená X hydrolyticky na oxaloskupinu převeditelnou skupinu.

22. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se vychází z 3-X-amino-4-oxo-4H-1-benzopyranu, kde znamená X hydrolyticky na oxaloskupinu převeditelnou skupinu.