

PATENTSCHRIFT 142 340

Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

| | | | Int. Cl. ³ | | |
|------|---------------------|------|-----------------------|-------|---------------|
| (11) | 142 340 | (44) | 18.06.80 | 3(51) | C 07 D 311/60 |
| (21) | AP C 07 D / 211 585 | (22) | 14.03.79 | | |
| (31) | 10251/78 | (32) | 15.03.78 | (33) | GB |

(71) siehe (73)

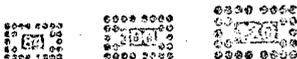
(72) Batchelor, John F.; Bauer, Denis J.; Hodson, Harold F.;
Selway, John W. T.; Young, David A. B., GB

(73) The Wellcome Foundation Ltd., London, GB

(74) Patentanwaltsbüro Berlin, 1130 Berlin, Frankfurter Allee 296

(54) Verfahren zur Herstellung von Flavan und substituierten
Flavanen

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Flavan bzw. eines Flavanderivats beispielsweise von 4'-Methylflavan, 7-Chlorflavan, 6'-Chlor-4'-methylflavan oder 4',7-Dichlorflavan. Zur Herstellung von 4'-Methylflavan wird 2'-Hydroxy-4-methylchalcon mit einer Lösung von Phosphorsäure in 2-Methoxyäthanol unter Rückfluß gekocht, das Reaktionsgemisch verdünnt und der ölige Niederschlag in Dichlormethan extrahiert. Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind gegen bestimmte Viren wirksam, einschließlich solcher, die die Atemwege infizieren. Sie wirken vor allem gegen Rhinoviren, insbesondere gegen die Serotypen 1B, 2 und 9.



Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft Virustatika, insbesondere Verbindungen und pharmazeutische Zubereitungen, die gegen Rhinoviren wirksam sind.

Infektionen mit Rhinoviren sind für etwa 70% der Erkrankungen verantwortlich, die im allgemeinen als Erkältungen bezeichnet werden, auch wenn Infektionen mit anderen Viren, wie z.B. Entero- und Coronaviren, sowie allergische Reaktionen "Erkältungen" zur Folge haben können. Die gesamte Menschheit ist anfällig für Rhinovirus-Infektionen, die eine der Hauptursachen für Krankheit und Arbeitsunfähigkeit und daher von großer wirtschaftlicher Bedeutung sind.

Die allgemeine Erkältung wird durch Tröpfchen übertragen, die von einer infizierten Person beim Husten oder Niesen ausgeatmet und von einer anderen Person eingeatmet werden und dort zu einer Infektion der Atemwege führen. Nach einer Inkubationszeit von 48 h bis 2 Wochen kann die infizierte Person an Halsschmerzen, Husten, Niesen, erhöhter Schleimsekretion und Fieber auf Grund einer sekundären bakteriellen Infektion leiden.

Nach der Infektion bleibt eine gewisse Resistenz gegen einen Rhinovirus-Serotyp zurück, verleiht jedoch keine Immunität

gegen andere Serotypen. Durch fortlaufende Neuinfizierung mit in einer bestimmten Gemeinschaft vorherrschenden Serotypen wird bei den meisten Menschen ein bestimmter Grad von Resistenz gegen diese Viren aufrechterhalten. Eine Erkältung tritt folglich nur auf, wenn, durchschnittlich zweibis dreimal im Jahr, Kontakt mit einem neuen Serotyp erfolgt.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Nachdem es keine Kreuzimmunität gibt, jedoch mindestens 120 immunologisch verschiedene Rhinovirus-Serotypen bekannt sind, ist eine Impfung keine brauchbare Behandlungsmethode. Ein Versuch, die Erkältungsfälle durch Lufthygiene zu verringern, war nicht erfolgreich. Die einzige mögliche Behandlung scheint die mit einer Verbindung zu sein, die an Menschen verabreicht werden kann und die vorzugsweise gegen alle häufigen Serotypen oder wenigstens ein breites Spektrum von Rhinoviren wirksam ist. Trotz beachtlicher Forschungsanstrengungen sind solche Verbindungen bis heute nicht gefunden worden und es gibt kein anerkanntes chemotherapeutisches Mittel gegen diese Krankheit.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Es wurde nunmehr gefunden, daß Flavan und verschiedene seiner Derivate gegen bestimmte Viren wirksam sind, einschließ-

lich solcher, die die Atemwege infizieren, wie z.B. Picorna-, Menge-, Arbo-, Myxo-, Corona-, Herpes- und Adenoviren. Diese Verbindungen wirken vor allem gegen Rhinoviren, insbesondere gegen die Serotypen 1B, 2 und 9. Außer einigen in diese Gruppe fallenden Verbindungen, die zwar bekannt sind, von denen jedoch keine relevante Wirkung in dieser Hinsicht berichtet wurde, wurden auch weitere neue Derivate hergestellt und getestet. Es wurde beobachtet, daß diese Verbindungen bei in vitro-Tests in Kultur Rhinoviren hemmen können, und daß einige auch gegen andere Viren, wie Herpes-, Influenza- und Masernviren eine gewisse Wirksamkeit zeigen. Ferner besitzen die gleichen Verbindungen in vivo-Wirksamkeit gegen Rhinoviren bei Menschen und anderen Säugetieren, vor allem, wenn sie in geeigneten Dosen verabreicht werden. Flavan selbst besitzt eine ziemlich gute Wirksamkeit gegen Rhinoviren, jedoch haben substituierte Derivate eine ähnliche oder stärkere Wirksamkeit, je nach Art und Stellung des Substituenten.

Es wurde auch eine sehr niedrige Toxizität der Verbindungen nachgewiesen, und zwar liegt die LD₅₀ bei über 500 mg/kg.

Die Wirksamkeit kann mit dem Plaque-Hemmungstest festgestellt und mit dem Plaque-Reduktionstest gemessen werden. Bei beiden Tests wird in einer Petrischale eine Monolayer-Zellkultur gebildet, die anschließend mit einer Virussuspension

sion infiziert wird. Danach wird die Kultur mit Nähragarose in Form eines Gels überschichtet. Mit diesem Gel wird sichergestellt, daß sich der Virus nicht in der Kultur ausbreitet, und es werden Gebiete mit lokalisierter Zellzerstörung oder "Plaques" gebildet.

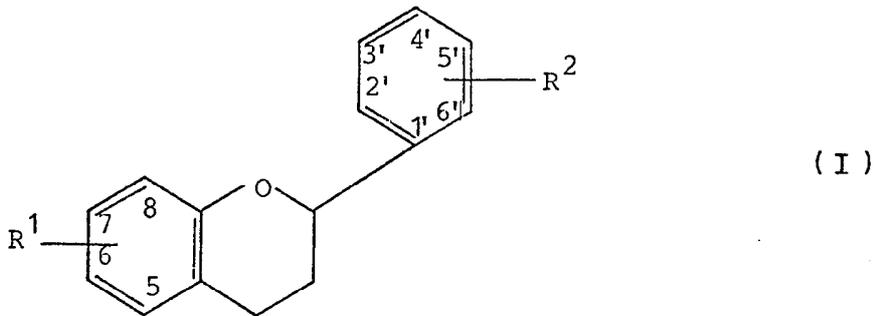
Bei dem Plaque-Hemmungstest wird eine Filterpapierscheibe, die 0,01 ml einer Lösung einer Verbindung, mit der sie imprägniert ist, hält, auf das Agarosegel gelegt. Die Verbindung kann dann durch das Gel diffundieren, so daß sich ihre größte Konzentration um die Scheibe, und die niedrigste Konzentration an der Peripherie der Petrischale findet. Die Wirksamkeit der Verbindung kann durch Beobachtung der Hemmzone der Plaquebildung festgestellt werden.

Erkennbare Wirksamkeit wird mit dem Plaque-Reduktionstest gemessen. Dabei wird in die Agaroseabdeckschicht eine Verdünnungsreihe der Verbindung mit bekannten Molaritäten aufgenommen. Die Plaque-Suppression ist proportional zur Konzentration der Verbindung. Plaque-Zahlen werden als Prozentzahlen eines Kontrollwertes angegeben, und es kann eine Kurve in Abhängigkeit von der Dosierung erstellt werden. Nach dieser Kurve können 50% der wirksamen Dosis (ED 50) geschätzt werden.

Einige Flavane sind bereits in der chemischen Literatur bekannt, ihre Verwendung zur Behandlung von Menschen und Tie-

ren wurde jedoch in keiner Veröffentlichung vorgeschlagen. Ausgenommen davon sind 3,3',4,4',5,7-Hexahydroxyflavan, mit dem Venenstörungen behandelt werden können; -3-Hydroxyflavan, das ohne Erfolg gegen Virushepatitis angewandt wurde (Lancet, 2, 1153, 1977); verschiedene 3,6-Dialkyl- oder Dialkoxyflavane (US-PS 3 555 047), die den Blutcholesterolspiegel absenken sollen; 1-epi-3',4',5',5,7-Pentahydroxyflavan-3-ol (J.M. Gazave, Fruits, 32, 275-284, 1977), ein potentielles Antiscorbutmittel; und 3,3',4',5,7-Pentahydroxyflavan (FR-PSen 988 332 und 988 333), das eine vitaminartige Wirkung auf Blutgefäße haben soll.

Die vorliegende Erfindung betrifft Flavan oder ein Derivat desselben mit der allgemeinen Formel I



oder gegebenenfalls ein pharmazeutisch verträgliches Salz derselben, worin R¹ und R² aus der unten aufgeführten Gruppe gewählte Substituenten darstellen; es sollen damit Virusinfektionen verhindert oder behandelt werden. Ebenso betrifft sie eine Verbindung der Formel I in einer pharma-

zeutischen Zubereitung zusammen mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger.

In Formel I können R^1 Wasserstoff oder bis zu 4 Substituenten und R^2 Wasserstoff oder bis zu 5 Substituenten darstellen. Vorzugsweise bedeuten R^1 und R^2 jeweils bis zu 2 Substituenten, am besten jeweils einen Substituenten.

Vorzugsweise besitzt die Verbindung die Substituenten R^1 in 6- oder 7-Stellung und/oder R^2 in 2'-, 3'-, 4'-, 5'- oder 6'-Stellung, wobei die 6- und 4'-Stellungen besonders bevorzugt werden. Auch wurde gefunden, daß die Größe der Substituenten relevant sein kann. So wird beispielsweise in den 4'- und 6-Stellungen eine erhöhte Aktivität mit einem Substituenten assoziiert, der einen $[R]_D$ -Wert unter 15, vorzugsweise unter 10 hat.

Der $[R]_D$ -Wert ist ein korrigiertes molares Volumen, wie es in S. Glasstone, Textbook of Physical Chemistry, 2. Ausg., 1948, McMillan, London, S. 528, beschrieben ist. Es kann aus der Molmasse M , der Dichte ρ und dem Brechungsindex n gemäß der folgenden Gleichung berechnet werden:

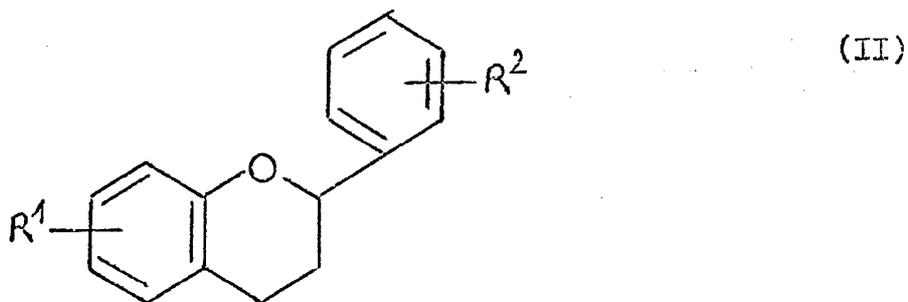
$$[R]_D = \frac{M}{\rho} \times \frac{n^2 - 1}{n^2 + 2}$$

Werte für viele Substituenten wurden von Vogel bestimmt und in J. Chem. Soc. während des Jahres 1948 veröffentlicht.

Vorteilhafterweise sind die Substituenten Halogenatome oder Nitro-, Cyan-, Trifluormethyl-, Niedrigalkyl-, Niedrigalkoxyl-, Amino-, Hydroxyl- oder Niedrigalkylaminogruppen. Chlor-, Nitro-, Cyan- und Hydroxylgruppen werden bevorzugt, Chlor ist der am meisten bevorzugte Substituent.

Anzahl, Stellung und Art des Substituenten können nach Wunsch kombiniert werden, um die Wahrscheinlichkeit einer verbesserten Aktivität zu erhöhen. Die endgültigen Eigenschaften der verwendeten Verbindungen hängen jedoch auch noch von anderen physikalischen und biologischen Eigenschaften ab.

Die Erfindung betrifft ferner eine Verbindung der allgemeinen Formel II



oder gegebenenfalls ein pharmazeutisch verträgliches Salz derselben, worin R¹ oder R² oder beide einen oder mehrere Substituenten bedeuten, die aus Halogenatomen oder Nitro-, Cyan-, Trifluormethyl-, Niedrigalkyl-, Niedrigalkoxyl-,

Amino-, Niedrigalkylamino- oder Hydroxylgruppen gewählt werden, mit der Maßgabe, daß

- a) die Verbindung monosubstituiert ist und daß der Substituent nicht eine 4'-, 5- oder 7-Methoxyl-, 6-Methyl-, 6-Amino- oder 7-Hydroxylgruppe ist; oder
- b) die Verbindung monosubstituiert in Bezug auf R^1 und R^2 ist, wobei die beiden Substituenten nicht eine 4'-Methoxylgruppe zusammen mit einer 6- oder 7-Methoxyl- oder 7-Hydroxylgruppe oder eine 4'-Hydroxylgruppe zusammen mit einer 7-Methyl- oder 7-Hydroxylgruppe sind, oder
- c) die Verbindung entweder in Bezug auf R^1 oder R^2 disubstituiert ist, während der andere nicht substituier ist, wobei die beiden Substituenten nicht eine 5,7-Dimethyl- oder 5,7-Dihydroxyl-, 5-Methoxyl-7-hydroxyl-, 6-Butyl-7-hydroxyl- oder 3', 4'-Dimethoxyl- oder Dihydroxylgruppe sind, oder
- d) die Verbindung drei- oder vierfach substituiert ist, wobei die Substituenten nicht 5,7-Dimethoxyl kombiniert mit entweder einer 4'-Methoxyl- oder 3', 4'-Dihydroxyl- oder 3', 4'-Dimethoxyl- oder 4', 6-Dihydroxylgruppe; oder 4'7-Dimethoxyl zusammen mit entweder einer 3'- oder 6-Methoxylgruppe; oder 5-Hydroxyl-4-methoxyl- zusammen mit einer 7-Hydroxyl- oder 7-Methoxylgruppe; oder 5,6,7,8-Tetrachlorsubstituenten sind.

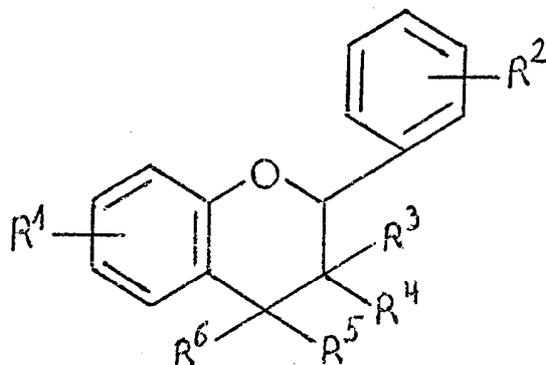
Salze der Verbindungen I oder II können gebildet werden, wenn ein Hydroxyl- oder Aminosubstituent vorhanden ist. Pharmazeutisch verträgliche Salze sind solche, die mit Mineralsäuren, wie Salz- oder Schwefelsäure, organischen Säuren, wie Milch-, Malein- und Essigsäure, sowie Basen wie Natrium oder Kalium gebildet werden.

Verbindungen, die in die obige Gruppe fallen, können Substituenten in Übereinstimmung mit den für die Formel I angegebenen Präferenzen besitzen. Die neuen Verbindungen, die in Tests die höchste Aktivität aufweisen sind:

4'-Fluorflavan, 3'-4'-Dichlor-6-methylflavan, 4'-Chlor-7-methylflavan, 6-Chlor-4'-methoxyflavan, 6-Methoxyflavan, 4'-Methylflavan, 6-Chlor-4'-methylflavan und 4',6-Dichlorflavan.

Die Erfindung betrifft des weiteren ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formeln I oder II, bei dem entweder

a) eine Verbindung der Formel III

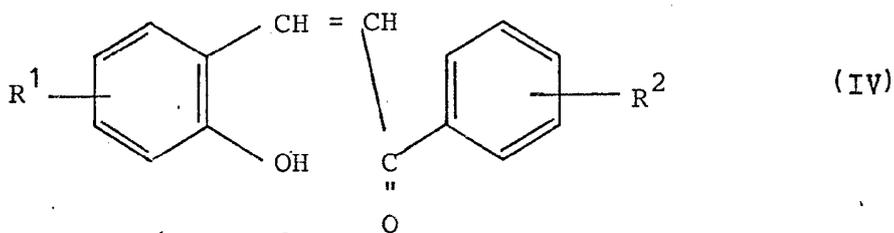


(III)

worin R^1 und R^2 die für die Formeln I oder II angegebene Bedeutung haben, R^3 und R^6 Wasserstoffatome darstellen, und R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff- oder Halogenatome oder Hydroxylgruppen bedeuten, mit der Maßgabe, daß nur eines von R^4 oder R^5 ein Wasserstoffatom bedeutet; oder R^4 und R^5 zusammen eine Doppelbindung bilden, oder eines der Zwillingspaare R^3/R^4 oder R^5/R^6 eine Oxo-, Ketal-, Thioketal- oder Dithioketalgruppe darstellt, während ein R des anderen Paares ein Wasserstoffatom und das andere ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine Hydroxylgruppe oder ein Tautomer oder ein Salz davon darstellt,

mit bekannten Methoden reduziert wird; oder

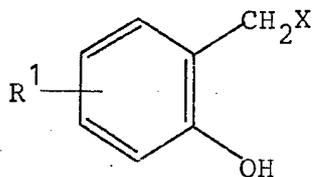
b) eine Verbindung der Formel IV



worin R^1 und R^2 die unter a) angegebene Bedeutung haben

mit bekannten Methoden nacheinander reduziert und cyclisiert oder cyclisiert und dann reduziert wird, und zwar mit oder ohne Isolierung von Zwischenprodukten; oder

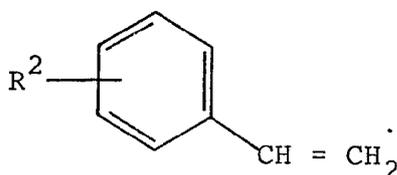
c) eine Verbindung der Formel V



(V)

worin R¹ die unter a) angegebene Bedeutung hat, und X eine Hydroxylgruppe oder ein Halogenatom bedeutet,

mit einer Verbindung der Formel VI



(VI)

worin R² die unter a) angegebene Bedeutung hat, mit bekannten Methoden kondensiert wird; anschließend wird wahlweise eine solcherart hergestellte Verbindung der Formeln I oder II mit bekannten Methoden zu einer anderen Verbindung der Formeln I oder II umgewandelt, und wenn nötig werden aus den Verbindungen der Formel I oder II Salze hergestellt, und zwar durch Umsetzung der Verbindung, die einen Amino- oder Hydroxylsubstituenten besitzt, mit einer geeigneten Mineral- oder organischen Säure oder Base in einem wässrigen Medium.

Es gibt eine Vielzahl gut bekannter Verfahren, die für die Methode a) angewandt werden können, so z.B. die Clemmensen und Wolff-Kischner-Reduktionen, oder katalytische Hydrierung unter Verwendung von Palladium-Kohle-, Kupferchrom-

oxid- oder Raneynickel-Katalysatoren.

Die Clemmensen Reduktion (vgl. E.L. Martin, Organic Reactions, 1942, 1, 161) und Variationen dieses Verfahrens (vgl. E. Vedej's, Organic Reactions, 1974, 22, 412; B.L. Verma, et al, Indian J. Chem., 1962, 3 (12), 565; M.M. Bokadia & B.L. Verma, Chem. and Ind., 1964, 235) sind besonders für die Reduktion von Ketonderivaten der Formel III geeignet.

Die Wolff-Kischner-Reduktion kann nur bei Verbindungen der Formel III angewandt werden, in denen R^3 und R^4 zusammen eine Oxogruppe darstellen. Zu dieser Reaktion gehört die Bildung des Hydrazondervats des Ketons; diese Zwischenstufe wird dann reduziert.

Dithioketale können z.B. unter Verwendung von Raneynickel in Dioxan reduziert werden (vgl. E.J. Keogh, et al, Chem. and Ind., 1961, 2100).

Flavanon kann auch unter Verwendung von Lithiumaluminiumhydrid, das mit Aluminiumchloriden vermischt ist, reduziert werden (M.M. Bokadia, et al, J. Chem. Soc., 1962, 1658; B.L. Verma, et al, Indian J. Chem., 1965, 3 (12), 565).

Die Flav-3-enderivate der Formel III können leicht mit Natriumborhydrid oder anderen komplexen Hydridreagenzien reduziert werden (J.W. Clark-Lewis und R.W. Jemison, Austral. J. Chem., 1968, 21, 2247).

Katalytische Reduktionen von Verbindungen der Formel III, insbesondere der halogenierten Derivate, können mit entsprechenden Verfahren, wie sie von J.W. Clark-Lewis (oben), M. Suzuki et al, Nippon Kagaku Zasshi, 1968, 89 (9), 878-82 und 1969, 90 (4), 397-400 sowie R. Mazingo und H. Adkins, J. Am. Chem. Soc., 1938, 60, 669, beschrieben wurden, bewirkt werden.

Nach Methode b) können Verbindungen der Formel IV durch Behandlung mit Salzsäure cyclisiert werden, was das Flavylliumsals ergibt; dieses kann durch katalytische Hydrierung zu einem Flavan reduziert werden (vgl. US-PS 3 555 047).

Das Chalcon kann durch katalytische Hydrierung zu dem Dihydrochalcon reduziert werden. Das benötigte Flavan erhält man durch Behandlung des Dihydrochalcon mit Zinkchlorid in Benzol (vgl. Van Allan, Reynolds und Regan, J. Org. Chem., 1967, 32, 1897). Wahlweise kann das Chalcon mit einem komplexen Hydrid-Reduktionsmittel, wie Natriumborhydrid oder Cyanborhydrid, behandelt werden, damit man das entsprechende (2-Hydroxyphenyl)-äthylphenylcarbinol erhält.

Letzteres wird unter Verwendung eines Säurekatalysators, wie Essig- oder p-Toluolsulphosäure, cyclisiert (vgl. L. Jurd, Chem. and Ind., 1967, 2175).

Eine kombinierte Reduktion und Cyclisierung von Chalconen der Formel IV wird bewirkt, wenn diese Verbindungen mit einem Gemisch aus Lithiumaluminiumhydrid und Aluminiumchlorid (M.M. Bokadia et al, J. Chem. Soc., 1962, 1658) behandelt werden.

Nach Methode c) kann die Kondensation thermisch oder bei den Verbindungen, in denen X ein Halogenatom darstellt, mit einem Friedel-Crafts-Katalysator in einem geeigneten Lösungsmittel bewirkt werden. In diesem Fall wird Zinn-tetrachlorid als Katalysator und 1,2-Dichloräthan als Lösungsmittel bevorzugt. Die Produkte erhält man im Fall niedrig siedender Flavanderivate durch Destillation, besonders nach thermischer Kondensation, oder, wo angebracht, durch Chromatographie. Die Kondensation kann auch in Gegenwart einer Säure, vor allem Schwefelsäure, erfolgen (vgl. R.R. Schmidt, Tet. Letters, 1969, 80, 5279; K. Hultsch, J. prakt. Chem., 1941, 158, 275; M. Wakselman und M. Vilkas, C.R. hebd. Séances, Acad. Sci., 1964, 258, 1526).

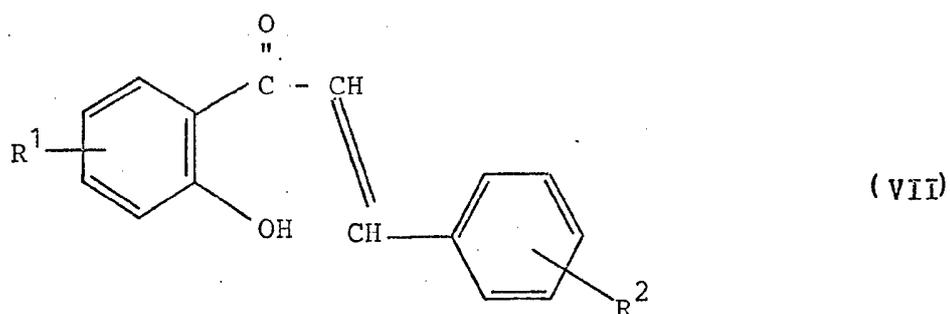
Es erwies sich als besonders günstig, Flavan und seine Derivate durch Clemmensen-Reduktion von Flavanonen der Formel III zu synthetisieren, worin R^3 und R^4 Halogen bedeuten und R^5 und R^6 zusammen eine Oxogruppe darstellen; oder durch katalytische Reduktion eines Flav-3-en der Formel III, worin R^4 und R^5 zusammen eine Doppelbindung bilden, wofür Palladium-Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Alkohol, z.B. Äthanol, oder eine Niedrigcarbonsäure, z.B. Essigsäure, oder ein aromatisches Lösungsmittel, wie Toluol, verwendet werden.

Flav-3-ene erhält man vorzugsweise durch Behandlung des entsprechenden 2'-Hydroxychalcon mit einem komplexen Hydrid, vorzugsweise Natriumborhydrid.

Reduktion und Cyclisierung nach Methode b) erfolgen am besten durch Behandlung der Verbindung der Formel IV mit einem Natriumborhydrid in einem Ätherlösungsmittel, vorzugsweise Tetrahydrofuran, und anschließende Cyclisierung unter Verwendung einer geeigneten Säure, vorzugsweise Essigsäure.

Kondensation nach Methode c) erfolgt am besten durch Erhitzen der Verbindungen der Formeln V und VI auf Temperaturen zwischen 150 und 250 °C.

Verbindungen der obigen Formel III können hergestellt werden durch mit Säure oder Base katalysierte Cyclisierung von Chalconen der Formel VII



worin R^1 und R^2 die unter a) angegebene Bedeutung haben. Diese Chalcone sowie diejenigen der Formel IV oben werden durch Knoevenagel-Kondensation von in geeigneter Weise substituierten Acetophenon- und Benzaldehydderivaten hergestellt (Nielsen, Organic Reactions, 1968, 16, 44). Dies kann durch Säure- oder Basen-Katalyse im wässrigen oder organischen Medium geschehen, wobei entweder organische oder anorganische Säuren oder Basen wie Alkalimetallhydroxide oder Alkoxide verwendet werden.

Die oben beschriebenen Ausgangsstoffe und Zwischenprodukte sowie die Acetophenon- und Benzaldehydderivate, die zur Herstellung der Chalcone der Formel IV und VII benötigt werden, sind im Handel erhältlich oder können mit bekannten Methoden hergestellt werden (vgl. obige Zitate).

Die Erfindung betrifft ferner eine pharmazeutische Zubereitung, die eine Verbindung der Formeln I oder II, ein Tauto-

mer oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz derselben zusammen mit einem pharmazeutisch verträglichem Träger enthält.

In einer besonderen Ausführungsform enthält die pharmazeutische Zubereitung eine Verbindung der Formeln I oder II in Form wirksamer Einheitsdosen.

Die hier verwendete Bezeichnung "wirksame Einheitsdosis" bedeutet eine vorherbestimmte virustatische Menge, die ausreicht, um gegen die Virusorganismen in vivo wirksam zu sein. Pharmazeutisch verträgliche Träger sind Stoffe, die für den Zweck der Verabreichung des Medikaments bekannt und anerkannt sind; sie können feste, flüssige oder gasförmige Stoffe sein, die jedoch ansonsten inert und medizinisch verträglich und mit den Wirkstoffen vereinbar sind.

Diese pharmazeutischen Zubereitungen können parenteral, oral oder intranasal verabreicht oder als Suppositorium, Inhalat, Einreibemittel, Creme, Aerosol, Pulver oder Dampf verwendet, oder als Nasentropfen usw. gegeben werden, wenn die Zubereitung zur Behandlung von Rhinovirusinfektionen verwendet wird.

Bei solchen Infektionen werden die Zubereitungen oral oder parenteral in Dosen, berechnet für das freie Flavan, von

etwa 0,125 µg bis 1,25 mg/kg, vorzugsweise 0,25 µg bis 0,125 mg/kg, am besten 8 bis 30 µg/kg Körpergewicht verabreicht. Sie werden in Form von Einheitsdosen verwendet, die mehrmals täglich in Höhe von 10 µg bis 100 mg, am günstigsten 0,1 bis 10 mg pro Einheitsdosis verabreicht werden.

Für die orale Verabreichung können feine Pulver oder Granula Streck-, Dispergierungs- und/oder oberflächenwirksame Mittel enthalten. Sie können angeboten werden: als Trank, in Wasser oder einem Syrup; als Kapseln oder Sachets in trockenem Zustand oder in einer nichtwässrigen Lösung oder Suspension, in der Suspendierungsmittel enthalten sein können; als Tabletten, in denen Binde- und Gleitmittel enthalten sein können; oder als Suspension in Wasser oder einem Syrup. Wenn gewünscht oder notwendig können Geschmacksstoffe, Konservierungs-, Suspendierungs-, Eindickungs- oder Emulgierungsmittel zugefügt werden. Tabletten, Kapseln oder Granula werden bevorzugt; diese können beschichtet sein. Wahlweise können die Zubereitungen auch als Lösung der Verbindung der Formeln I oder II in einem geeigneten Medium auf Ölbasis dargereicht werden.

Die Zubereitungen können auch intranasal unter Verwendung von Inhalatoren, Aerosolen oder Sprays oder durch Inhalieren eines Dampfes, der die Verbindungen der Formeln I oder

II enthält, angewandt werden.

Für die parenterale Verabreichung oder für die Verabreichung als Aerosol, Spray oder Tropfen können die Verbindungen in einer wässrigen Lösung in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 10%, vorzugsweise 0,1 bis 1%, am besten 0,2% Gew./Vol. angeboten werden. Die Lösung kann Antioxidantien, Puffer usw. enthalten.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Behandlung der oben beschriebenen Virusinfektionen bei Säugetieren mit einer Verbindung der Formeln I oder II oder gegebenenfalls einem pharmazeutisch vertäglichen Salz derselben. Die Verabreichung erfolgt vorzugsweise oral, intranasal oder parenteral.

Ausführungsbeispiele

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert.

Beispiele 1-47

Herstellung von Chalcon-Zwischenprodukten

O-Hydroxyacetophenon, das in den folgenden Beispielen verwendet wurde, wurde im Handel bezogen; substituierte Derivate desselben wurden mit Fries-Umgruppierung des entsprechenden Phenylacetat-Derivates oder mit anderen, in der Literatur beschriebenen Verfahren hergestellt.

Beispiel 1

Herstellung von 2'-Hydroxy-5'-methylchalcon

Zu einer Lösung von 30,0 g 2-Hydroxy-5-methylacetophenon und 21,2 g Benzaldehyd in 250 ml Äthanol wurde eine Lösung aus 39,5 g Kaliumhydroxidpellets in 100 ml Wasser gegeben.

Die erhaltene klare Lösung blieb 4 h bei Raumtemperatur stehen, während dieser Zeit wurde sie rot. Sie wurde auf Eis und 80 ml konzentrierte Salzsäure gegossen, das ausgefällte gelbe Chalcon wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert. Dies ergab 31 g 2'-Hydroxy-5'-methylchalcon als orangefarbene Kristalle (Schmelzpunkt 107-108 °C).

Beispiele 2 bis 44

Die Verbindungen der Beispiele 2 bis 44 wurden mit einem Verfahren hergestellt, das genau dem in Beispiel 1 verwendeten entsprach. Es wurden dabei die in geeigneter Weise substituierten Ausgangsstoffe verwendet.

| <u>Beispiel</u> | <u>Verbindung</u> | <u>Fp. (°C)</u> |
|-----------------|--|-----------------------|
| 2 | 2'-Hydroxychalcon | 89-90 |
| 3 | 2-Chlor-2'-hydroxychalcon | 98-100 |
| 4 | 3-Chlor-2'-hydroxychalcon | 105-106 |
| 5 | 4-Chlor-2'-hydroxychalcon | 152-153 |
| 6 | 3,4-Dichlor-2'-hydroxychalcon | 155-157 |
| 7 | 2,4-Dichlor-2'-hydroxychalcon | 169-171 |
| 8 | 2,6-Dichlor-2'-hydroxychalcon | 100-104 |
| 9 | 4-Brom-2'-hydroxychalcon | 144-146 |
| 10 | 4-Fluor-2'-hydroxychalcon | 110-113 |
| 11 | 2'-Hydroxy-2-methylchalcon | 77-79 |
| 12 | 2'-Hydroxy-3-methylchalcon | Öl nicht festgestellt |
| 13 | 2'-Hydroxy-4-methylchalcon | 119-120 |
| 14 | 2,2'-Dihydroxychalcon | 160-161 |
| 15 | 2',4-Dihydroxychalcon | 160-161 |
| 16 | 2'-Hydroxy-2-methoxychalcon | 110-112 |
| 17 | 2'-Hydroxy-3-methoxychalcon | 94-96 |
| 18 | 2'-Hydroxy-4-methoxychalcon | 94-95 |
| 19 | 2'-Hydroxy-4-(N,N-dimethylamino)-chalcon | 175-177 |

| <u>Beispiel</u> | <u>Verbindung</u> | <u>Fp. (°C)</u> |
|-----------------|---|-----------------|
| 20 | 2'-Hydroxy-4-acetylamino-chalcon | 198-202 |
| 21 | 4'-Chlor-2'-hydroxychalcon | 124-126 |
| 22 | 4,4'-Dichlor-2'-hydroxy-chalcon | 160-162 |
| 23 | 4'-Chlor-2'-hydroxy-4-methoxychalcon | 140-142 |
| 24 | 4'-Chlor-2'-hydroxy-4-methylchalcon | 160-162 |
| 25 | 5'-Chlor-2'-hydroxychalcon | 108-109 |
| 26 | 4,5'-Dichlor-2'-hydroxy-chalcon | 190-193 |
| 27 | 5'-Chlor-2'-hydroxy-4-methylchalcon | 131-133 |
| 28 | 5'-Chlor-2'-hydroxy-4-methoxychalcon | 107-109 |
| 29 | 5'-Chlor-2'-hydroxy-4-bromchalcon | 192-194 |
| 30 | 4-Chlor-2'-hydroxy-5'-methylchalcon | 150 |
| 31 | 3,4-Dichlor-2'-hydroxy-5'-methylchalcon | nicht bestimmt |
| 32 | 2'-Hydroxy-4,5'-dimethylchalcon | 104-109 |
| 33 | 2'-Hydroxy-4-methoxy-5'-methylchalcon | 96 |
| 34 | 5'-Fluor-2'-hydroxychalcon | 85-96 |

| <u>Beispiel</u> | <u>Verbindung</u> | <u>Fp. (°C)</u> |
|-----------------|--|-----------------------|
| 35 | 5'-Brom-2'-hydroxychalcon | 108-109 |
| 36 | 5'-Brom-2'-hydroxy-4-methylchalcon | 119-120 |
| 37 | 5'-Brom-4-chlor-2'-hydroxychalcon | 188-190 |
| 38 | 3',4-Dichlor-2'-hydroxychalcon | 108-109 |
| 39 | 2'-Hydroxychalcon | 86-88 |
| 40 | 2'-Hydroxy-4-isopropylchalcon | 93-95 |
| 41 | 5'-Chlor-2'-hydroxy-4-isopropylchalcon | 93-95 |
| 42 | 5'-Äthyl-2-hydroxychalcon | (nicht rein erhalten) |
| 43 | 4-Chlor-5'-äthyl-2'-hydroxychalcon | 89-90 |

Beispiel 44

Herstellung von 5-Brom-2-hydroxy-4'-methoxychalcon

20,1 g 5-Bromsalicylaldehyd und 15,0 g p-Methoxyacetophenon wurden in 80 ml Äthanol gelöst und eine Lösung aus 26,5 g Kaliumhydroxid in 40 ml Wasser wurde unter Kühlen zugegeben. Das Reaktionsgemisch blieb über Nacht stehen und wurde dann durch Zugabe eines Überschusses von Salzsäure angesäuert. Das ausgefällte 5-Brom-2-hydroxy-4'-methoxychalcon wurde abfiltriert, mit Wasser ausgewaschen und aus Äthanol umkristallisiert; 27,5 g, Fp. 177-179 °C.

Beispiele 45-47

Die Verbindungen der Beispiele 45 bis 47 wurden mit einem Verfahren hergestellt das dem in Beispiel 44 verwendeten genau entsprach; es wurden in geeigneter Weise substituierte Ausgangsstoffe verwendet.

| <u>Beispiel</u> | <u>Verbindung</u> | <u>Fp. (°C)</u> |
|-----------------|--------------------------------|-----------------|
| 45 | 2-Hydroxychalcon | 153-154 |
| 46 | 2-Hydroxy-4'-methoxychalcon | 144-146 |
| 47 | 2,4'-Dimethyl-2-hydroxychalcon | 122-123 |

Beispiele 48-98

Herstellung von Flavanen aus den Chalconen der Beispiele 1 bis 47.

Beispiel 48

Herstellung von 4'-Methylflavan

7,3 g des 2'-Hydroxy-4-methylchalcon von Beispiel 13 wurden mit einer Lösung von 22 ml 85%iger Phosphorsäure in 219 ml 2-Methoxyäthanol 8 h unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde mit 1 Liter Wasser verdünnt, und der ölige Niederschlag wurde in 300 ml Dichlormethan extrahiert. Der organische Extrakt wurde abgetrennt und mit Wasser und gesättigter Bicarbonatlösung ausgewaschen. Filtrieren und Verdampfen ergaben einen Rückstand von

4'-Methylflavanon, der mit dem Ausgangschalcon verunreinigt war.

Das Zwischenprodukt Flavanon konnte nicht in reiner Form isoliert werden, weil die Chalcon-Flavanon-Umwandlung eine Gleichgewichtsreaktion ist und selten zur Vollständigkeit gelangt, bzw. es nicht erlaubt, das Flavanon leicht von dem im allgemeinen weniger löslichen Chalcon abzutrennen.

Es wurde deshalb mit dem rohen Chalcon-Flavanon-Gemisch eine Clemmensen-Reduktion durchgeführt, und die auf diese Weise gebildeten phenolischen Verunreinigungen wurden mit Aluminiumoxid-Chromatographie entfernt.

Das rohe Flavanon wurde in einem Gemisch aus 200 ml Essigsäure und 45 ml konzentrierter Salzsäure gelöst, auf 50 °C erhitzt, und zu nassem Zinkamalgam gegeben (hergestellt aus 60 g Zinkpulver und 6 g Quecksilberacetat). Das Gemisch wurde 15 min gerührt, blieb 30 min stehen, dann wurde es im Dampfbad 15 min erhitzt. Das restliche Zink wurde abfiltriert, und das Filtrat mit Wasser verdünnt. Das Rohprodukt wurde in Toluol extrahiert, und der Extrakt mit Wasser und gesättigter Natriumbicarbonatlösung ausgewaschen. Verdampfen ergab einen Rückstand, der auf alkalischem Aluminiumoxid chromatographiert wurde, wobei mit Toluol eluiert wurde. Die bei Verdampfen des Lösungsmittels erhaltene erste Fraktion wurde aus Äthanol umkristallisiert und ergab 1,4 g

4'-Methylflavan, Fp. 94 °C.

Beispiele 49 bis 64

Die Verbindungen der Beispiele 49 bis 64 wurden mit einem Verfahren hergestellt, das genau dem in Beispiel 48 verwendeten entsprach; es wurde das geeignete Chalcon der Beispiele 1 bis 47 verwendet.

| <u>Beispiel</u> | <u>Verbindung</u> | <u>Fp. (°C)</u> |
|-----------------|------------------------------|-----------------|
| 49 | 7-Chlorflavan | 37-40 |
| 50 | 6-Chlor-4'-methylflavan | 132-134 |
| 51 | 4',6-Dichlorflavan | 97-99 |
| 52 | 6-Chlor-4'-methoxyflavan | 83-84 |
| 53 | 4',6-Dimethylflavan | 90-91 |
| 54 | 4'-Methoxy-6-methylflavan | 57 |
| 55 | 4',7-Dichlorflavan | 62-65 |
| 56 | 7-Chlor-4'-methylflavan | 77-78 |
| 57 | 4'-Chlor-6-methylflavan | 89 |
| 58 | 3',4'-Dichlorflavan | 76 |
| 59 | 7-Chlor-4'-methoxyflavan | 84 |
| 60 | 2',4'-Dichlorflavan | Kp. 138-142 * |
| 61 | 2',6'-Dichlorflavan | 87-89 |
| 62 | 4'-Bromflavan | 78-79 |
| 63 | 2'-Methylflavan | 73-75 |
| 64 | 3',4'-Dichlor-6-methylflavan | Kp. 170-180 ** |

* bei 0,05 mm Hg = 6,7 Pa, ** bei 0,15 mm Hg = 20 Pa.

Beispiel 65

Herstellung von 4'-Chlorflavan

5,17 g 4-Chlor-2'-hydroxychalcon wurden unter Rückfluß mit einem Gemisch aus 250 ml Äthanol und einer Lösung aus 4,10 g Natriumacetat (wasserfrei) in 25 ml Wasser 5 h gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und blieb über Nacht stehen. Der feste Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser ausgewaschen und getrocknet. Umkristallisation aus Petroläther (Kp. 80-100 °C) ergab 1,50 g 4'-Chlorflavanon, Fp. 96-98 °C.

4,0 g 4'-Chlorflavanon wurden in 150 ml Essigsäure und 20 ml konzentrierter Salzsäure gelöst und zu nassem Zinkamalgam gegeben (hergestellt aus 80 g Zinkpulver und 6,4 g Quecksilberchlorid). Das Reaktionsgemisch wurde 1 h gerührt, blieb dann über Nacht stehen. Das restliche Zink wurde abfiltriert und mit Wasser ausgewaschen, das Filtrat und die Waschlösungen wurden vereinigt und mit Wasser verdünnt. Das ölige Produkt wurde in Äther extrahiert, der Extrakt wurde mit Wasser und gesättigter Natriumbicarbonatlösung ausgewaschen; er wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und verdampft, und der Rückstand wurde auf alkalischem Aluminiumoxid chromatographiert, wobei mit Toluol eluiert wurde. Das Eluat wurde verdampft, und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert; dies ergab

4'-Chlorflavan, Fp. 76-77 °C.

Beispiele 66 bis 76

Die Verbindungen der Beispiele 66 bis 76 wurden mit einem Verfahren hergestellt, das genau dem in Beispiel 65 verwendeten entsprach; es wurden die geeigneten Chalcone der Beispiele 1 bis 47 verwendet.

| <u>Beispiel</u> | <u>Verbindung</u> | <u>Fp. (°C)</u> |
|-----------------|--------------------------|------------------|
| 66 | 4'-Methoxyflavanon | 90-91 |
| | 4'-Methoxyflavan | 80-81 |
| 67 | 2'-Chlorflavanon | 100-102 |
| | 2'-Chlorflavan | Kp. 130-135 °C* |
| 68 | 3'-Chlorflavanon | 100-102 |
| | 3'-Chlorflavan | Kp. 120-125 °C** |
| 69 | 3'-Methoxyflavanon | 75-76 |
| | 3'-Methoxyflavan | 53-55 |
| 70 | 4'-Fluorflavanon | 79-80 |
| | 4'-Fluorflavan | 66-67 |
| 71 | 4'-Brom-6-chlorflavanon | 154-155 |
| | 4'-Brom-6-chlorflavan | 105-107 |
| 72 | 6-Fluorflavanon | 72-74 |
| | 6-Fluorflavan | 66-68 |
| 73 | 6-Bromflavanon | 118-120 |
| | 6-Bromflavan | 58-59 |
| 74 | 6-Brom-4'-methylflavanon | 116-119 |
| | 6-Brom-4'-methylflavan | 129-130 |

| <u>Beispiel</u> | <u>Verbindung</u> | <u>Fp. (°C)</u> |
|-----------------|-------------------------|-----------------|
| 75 | 6-Brom-4'-chlorflavanon | 155-157 |
| | 6-Brom-4'-chlorflavan | 78-81 |
| 76 | Flavanon | 75-76 |
| | Flavan | 43-44 |

* bei 0,1 mm Hg = 13,3 Pa, ** bei 0,07 mm Hg = 9,3 Pa.

Beispiele 77 bis 80

Die Verbindungen der Beispiele 77-80 wurden mit einem Verfahren hergestellt, das genau dem in Beispiel 65 verwendeten entsprach; es wurden die geeigneten Chalcone der Beispiele 1 bis 47 verwendet, jedoch wurde das Zwischenprodukt Flavanon nicht gereinigt.

| <u>Beispiel</u> | <u>Verbindungen</u> | <u>Fp. (°C)</u> |
|-----------------|-------------------------|-----------------|
| 77 | 2'-Methoxyflavan | 80-81 |
| 78 | 3'-Trifluormethylflavan | 64-65 |
| 79 | 6-Methoxyflavan | 85-86 |
| 80 | 4',8-Dichlorflavan | Kp. 137-142 * |

* bei 0,06 mm Hg = 8 Pa.

Beispiele 81 und 82

Die Verbindungen der Beispiele 81 und 82 wurden mit einem Verfahren hergestellt, das genau dem in Beispiel 77 verwendeten entsprach, jedoch erfolgte die Reinigung durch Chro-

matographie auf Siliciumdioxidgel, das mit dem angegebenen Lösungsmittel eluiert wurde, und nicht auf Aluminiumoxid.

| <u>Beispiel</u> | <u>Verbindung</u> | <u>Fp. (°C)</u> |
|-----------------|--|-----------------|
| 81 | 4'-Hydroxyflavan (Dichlormethan) | 97-98 |
| 82 | 2'-Hydroxyflavan (1:1 Toluol:Dichlormethan) | Kp. 130-135 * |

* bei 0,45 mm Hg = 60 Pa.

Beispiel 83

Herstellung von 6-Chlorflavan

25,0 g 5'-Chlor-2'-hydroxychalcon wurden in 125 ml Äthanol gelöst und eine wässrige Lösung von 375 ml 1,5%igem Natriumhydroxid wurde zugegeben. Das Gemisch wurde 4 h bei Raumtemperatur gerührt, der Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser ausgewaschen und getrocknet; dies ergab 16,65 g 6-Chlorflavanon, Fp. 90-93 °C. Eine aus Petroläther (60-80 °C) umkristallisierte Probe hatte einen Fließpunkt von 95-96 °C. 4,0 g Flavanon wurden in 160 ml Essigsäure und 20 ml konzentrierter Salzsäure gelöst und zu amalgamiertem Zink gegeben (aus 40 g Zinkstaub und 0,5 g Quecksilberchlorid). Das Gemisch wurde eine Stunde gerührt und blieb dann über Nacht stehen. Das restliche Zink wurde abfiltriert, und das Filtrat mit Wasser verdünnt. Der ölige Niederschlag

wurde in Äther extrahiert, und der Extrakt wurde mit Wasser und gesättigter Natriumbicarbonatlösung ausgewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und verdampft. Der Rückstand wurde auf alkalischem Aluminiumoxid chromatographiert, wobei mit Petroläther mit 60-80 °C eluiert wurde; dies ergab 0,52 g 6-Chlorflavan, Fp. 71-72 °C.

Beispiele 84 bis 85

Die Verbindungen der Beispiele 84 und 85 wurden mit einem Verfahren hergestellt, das genau dem in Beispiel 83 verwendeten entsprach, jedoch wurde in Beispiel 85 das Flavanon-Zwischenprodukt nicht charakterisiert.

| <u>Beispiel</u> | <u>Verbindung</u> | <u>Kp. (°C)</u> |
|-----------------|-------------------|-----------------|
| 84 | 6-Methylflavan | 138-148 * |
| | 6-Methylflavanon | Fp. 107 |
| 85 | 3'-Methylflavan | 114-120 ** |

* bei 0,5 mm Hg = 67 Pa, ** bei 0,1 mm Hg = 13 Pa.

Beispiel 86

Herstellung von 4'-(N,N-Dimethylamino)-flavan

6,6 g 4-(N,N-Dimethylamino)-2'-hydroxychalcon wurden unter Rückfluß mit 100 ml (2 mol/l) Salzsäure 3 h gekocht. Die erhaltene Lösung von 4'-(N,N-Dimethylamino)-flavanonhydrochlorid wurde zu einer Suspension von amalgamiertem Zink

(aus 40 g Zinkpulver und 0,8 g Quecksilberchlorid) in 30 ml Wasser gegeben, und das Gemisch wurde 45 min bei 45 °C gerührt. Das restliche Zink wurde von der wässrigen Flüssigkeit abdekantiert, mit 150 ml Essigsäure gerührt und abfiltriert. Das Zink wurde weiter mit Essigsäure gewaschen, und die mit dem Filtrat vereinigte Waschlösung wurde mit Wasser verdünnt und mit Toluol extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser ausgewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und verdampft. Der Rückstand wurde auf neutralem Aluminiumoxid chromatographiert und die erste Fraktion wurde verdampft; dies ergab kristallines 4'-(N,N-Dimethylamino)-flavan, welches zunächst aus Methanol, und dann aus Petroläther bei 60-80 °C, umkristallisiert wurde; 0,7 g, Fp. 77-78 °C.

Beispiel 87

Herstellung von 4'-Aminoflavan

7,20 g 4-Acetylamino-2'-hydroxychalcon wurden mit 100 ml Essigsäure und 25 ml konzentrierter Salzsäure unter Rückfluß 7 Stunden gekocht. Die klare Lösung von 4'-Aminoflavanonhydrochlorid wurde unter Stickstoffatmosphäre mit amalgamiertem Zink behandelt (aus 40 g Zinkpulver und 0,8 g Quecksilberchlorid) und bei Raumtemperatur 4 h gerührt. Der Zinkrückstand wurde abfiltriert und mit Essigsäure ausgewaschen. Die mit dem Filtrat kombinierten Waschlösungen

wurden mit Bicarbonatlösung neutralisiert, und das ölige Produkt wurde in Dichlormethan extrahiert. Die Lösung wurde auf neutralem Aluminiumoxid chromatographiert, wobei mit Dichlormethan eluiert wurde, und die erste Fraktion wurde verdampft. Dies ergab festes 4'-Aminoflavan, das aus siedendem Petroläther (60-80 °C) umkristallisiert wurde, auf -10 °C abgekühlt wurde und 180 mg ergab; Fp. 85-87 °C.

Beispiel 88

Herstellung von Flavan

9,0 g 2'-Hydroxychalcon wurden mit 100 ml Äthanol bei Raumtemperatur gerührt, während 3,05 g Natriumborhydrid in kleinen Portionen zugegeben wurden. Nach 2-stündigem Rühren wurde die farblose Lösung zur Trockne verdampft und 100 ml Essigsäure wurden zugegeben. 1,0 g Toluolsulfosäure wurde zugegeben, und die Lösung wurde 30 min im Dampfbad erhitzt. Die Lösung wurde mit Wasser verdünnt und mit Toluol extrahiert. Der Extrakt wurde mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung ausgewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und verdampft. Der Rückstand wurde auf neutralem Aluminiumoxid chromatographiert und ergab 6,3 g Flav-3-en als Öl, das mit Hilfe seines NMR-Spektrums identifiziert wurde. Das Multiplet bei 5,8 ppm ist für Flav-3-ene charakteristisch.

Das Flav-3-en wurde in 60 ml Essigsäure katalytisch hydriert, wobei 150 mg eines 10%igen Palladium-Kohle-Katalysators

bei Raumtemperatur und Normaldruck verwendet wurden. Innerhalb von 3 Stunden wurden 750 ml Wasserstoff absorbiert. Das Reaktionsgemisch wurde abfiltriert, mit Wasser verdünnt, mit Toluol extrahiert, und der verdampfte Extrakt wurde auf neutralem Aluminiumoxid chromatographiert, wobei mit Toluol eluiert wurde. Das Produkt wurde aus Äthanol umkristallisiert und ergab 2,75 g Flavan, Fp. 43-44 °C.

Beispiel 89

Herstellung von 4', 6-Dichlorflavan

7,32 g 4,5'-Dichlor-2'-hydroxychalcon wurden in 100 ml Äthanol gelöst und 1,89 g Natriumborhydrid wurden in kleinen Portionen zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt, zur Trockne verdampft und mit Wasser verdünnt. Der ausgefällte Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser ausgewaschen und mit 100 ml Essigsäure 2 h im Dampfbad erhitzt. Die Essigsäure wurde verdampft, der Rückstand in Dichlormethan gelöst, und die Lösung wurde nacheinander mit Wasser, gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Wasser ausgewaschen, getrocknet und verdampft. Der Rückstand wurde auf Aluminiumoxid chromatographiert, wobei mit Toluol eluiert wurde. Dies ergab 3,84 g 4',6-Dichlorflav-3-en als farbloses Öl, das mit NMR-Spektroskopie identifiziert wurde.

3,7 g Flaven wurden in 100 ml Essigsäure gelöst, 100 mg 10%iger Palladium-Kohle-Katalysator wurden zugegeben und die Lösung bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Nach 1 h waren 400 ml Wasserstoff aufgenommen worden. Die Lösung wurde abfiltriert, mit Wasser verdünnt und mit Toluol extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser und gesättigter Natriumbicarbonatlösung ausgewaschen, getrocknet und verdampft. Umkristallisation des Rückstands ergab 2,70 g 4',6-Dichlorflavan, Fp. 99-100 °C.

Beispiele 90 bis 93

Die Verbindungen der Beispiele 90 bis 93 wurden mit einem Verfahren hergestellt, das dem in Beispiel 80 verwendeten genau entsprach; es wurden dazu die geeigneten Verbindungen der Beispiele 44 bis 47 verwendet.

| <u>Beispiel</u> | <u>Verbindung</u> | <u>Fp. (°C)</u> |
|-----------------|----------------------------|-----------------|
| 90 | 4'-Isopropylflavan | 46-47 |
| 91 | 6-Chlor-4'-isopropylflavan | 117-119 |
| 92 | 6-Äthylflavan | Kp. 130-140 * |
| 93 | 4'-Chlor-6-äthylflavan | 61-63 |

* bei 0,15 mm Hg = 20 Pa

Beispiel 94

Herstellung von Flavan

28,5 g 2-Hydroxychalcon wurden mit 500 ml Äthanol gerührt, während 9,45 g Natriumborhydrid in kleinen Portionen zugegeben wurden. Die Lösung, deren Farbe sich von rot zu blaßgelb änderte, blieb über Nacht bei Raumtemperatur stehen, dann wurde das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand mit Dichlormethan extrahiert und mit Wasser ausgewaschen. Verdampfen des Lösungsmittels ergab 24,4 g 3-(o-Hydroxyphenyl)-1-phenylpropan-1-ol. 1,0 g dieses Carbinols wurde in konzentrierter Schwefelsäure gelöst und die Lösung blieb bei Raumtemperatur 2 h stehen. Die Lösung wurde in Eiswasser gegossen, und das klebrige orangefarbene Produkt wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet, und auf Aluminiumoxid chromatographiert, wobei mit Toluol eluiert wurde. Verdampfen des Eluats ergab 0,20 g Flavan, das aus Petroläther, Kp. 40-60 °C, zu Flavan umkristallisiert wurde, Fp. 42-43 °C.

Beispiel 95

Herstellung von 4'-Methoxyflavan

12,7 g 2-Hydroxy-4'-methoxychalcon wurden mit 200 ml Äthanol gerührt, und 3,8 g Natriumborhydrid wurden in Portionen zugegeben. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel verdampft, und der Rückstand wurde mit Wasser ausgewaschen und aus wässrigem Äthanol zu 8,60 g 3-(o-Hydro-

xyphenyl)-1-(p-methoxyphenyl)-propan-1-ol, Fp. 114-116 °C, umkristallisiert. Das gesamte Produkt wurde unter Rückfluß mit 100 ml Essigsäure 2 h gekocht, die Lösung wurde verdampft, und der Rückstand wurde auf Aluminiumoxid chromatographiert, wobei mit Toluol eluiert wurde; dies ergab 8,0 g 4'-Methoxyflavan, Fp. 82-83 °C.

Beispiel 96

Herstellung von 6-Brom-4'-methoxyflavan

16,7 g 5-Brom-2-hydroxy-4'-methoxychalcon wurden in 200 ml Äthanol suspendiert und 3,78 g Natriumborhydrid wurden in Portionen zugegeben. Die erhaltene Lösung wurde 30 min gerührt und blieb dann über Nacht stehen. Das Lösungsmittel wurde verdampft, der Rückstand in Chloroform gelöst und mit Wasser ausgewaschen. Verdampfen des Lösungsmittels ergab das rohe Carbinol-Zwischenprodukt, das unter Rückfluß mit Essigsäure 2 h gekocht wurde. Beim Abkühlen kristallisierte 6-Brom-4'-methoxyflavan aus, es wurde abfiltriert und getrocknet; 10,2 g, Fp. 121-123 °C.

Beispiel 97

Herstellung von 2',4'-Dimethylflavan

8,20 g 2-Hydroxy-2',4'-dimethylchalcon wurden in 150 ml Äthanol suspendiert und 2,50 g Natriumborhydrid wurden in Portionen zugegeben.

Das Gemisch wurde 30 min gerührt, und die erhaltene Lösung blieb über Nacht stehen. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, der Rückstand wurde in Chloroform gelöst und mit Wasser ausgewaschen. Verdampfen des Chloroforms ergab das rohe Zwischenprodukt Carbinol, das unter Rückfluß mit 100 ml Essigsäure 2 h gekocht wurde. Verdampfen ergab einen öligen Rückstand, der auf Aluminiumoxid chromatographiert wurde, wobei mit Toluol eluiert wurde. Die Hauptfraktion, die beim Verdampfen des Lösungsmittels entstand, wurde im Vakuum destilliert und ergab 4,80 g 2',4'-Dimethylflavan, Kp. 135-145 °C/0,8 mm Hg = 107 Pa.

Beispiel 98

Herstellung von 4',5,7-Trihydroxyflavan

10,5 g 4',5,7-Trihydroxyflavanon wurden mit 50 ml Essigsäureanhydrid und 5 Tropfen Schwefelsäure 2 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend in Eiswasser gegossen. Das Produkt wurde in Äther extrahiert, der Extrakt wurde mit Wasser und anschließend mit Natriumbicarbonatlösung gewaschen. Bei Verdampfen des Äthers erhielt man 4',5,7-Triacetoxyflavanon, dieses wurde in einem Gemisch aus 250 ml Tetrahydrofuran und 250 ml Äthanol gelöst. Innerhalb von 5 min wurden 1,2 g Natriumborhydrid zugegeben, und die Lösung wurde 30 min gerührt. Weitere 1,8 g Borhydrid wurden zugegeben und es wurde weitere 30 min gerührt. Die Lösung wurde durch vorsichtige

Zugabe von 8 ml Eisessig angesäuert. Das Lösungsmittel wurde verdampft, der Ölrückstand wurde in Chloroform extrahiert, mit Wasser ausgewaschen, getrocknet und verdampft.

Der Rückstand wurde unter Rückfluß mit einem Gemisch aus 360 ml Äthanol, 240 ml Wasser und 3,0 g Imidazol 12 h unter Stickstoff gekocht, die Lösung wurde mit 4,0 ml Essigsäure angesäuert und zur Trockne verdampft. Der Rückstand wurde in Chloroform (2 x 250 ml) extrahiert, der Extrakt wurde verdampft, und der Rückstand wurde auf Siliciumdioxidgel chromatographiert, wobei mit Chloroform-Methanol 95:5 eluiert wurde; dies ergab 0,9 g 4',5,7-Trihydroxyflavan, Fp. 212-215 °C (215-217 °C nach Umkristallisation aus Essigsäure).

Beispiel 99

Herstellung von 4'-(2-Hydroxyäthoxy)-flavan

2,26 g 4'-Hydroxyflavan, 8,8 g Äthylencarbonat und 0,30 g Tetramethylammoniumiodid wurden zusammen bei 140 °C 4 h erhitzt. 6,5 g Natriumhydroxid in 20 ml Wasser und 250 ml Äthanol wurden zugegeben, die Lösung wurde unter Rückfluß 5 h gekocht. Die Lösung wurde abfiltriert, mit Wasser verdünnt und dreimal mit Äther extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet und verdampft, der Rückstand wurde auf neutralem Aluminiumoxid chromatographiert. Das Produkt wurde mit Chloroform eluiert und nach Verdampfen des Lösungsmittels

wurde es aus Petroläther mit 60-80 °C zu 1,2 g 4'-(2-Hydroxy-äthoxy)-flavan, Fp. 84-85 °C, umkristallisiert.

Beispiel 100

Herstellung von 6,8-Dichlorflavan

Ein Gemisch aus 15,3 g 2,4-Dichlorphenol, 100 ml 10%iger Natriumhydroxidlösung und 37,5 ml 40%iger wässriger Formaldehydlösung wurde bei 95-100 °C 4 h erhitzt, anschließend abgekühlt und durch Zugabe von 70 ml (2 mol/l) Schwefelsäure angesäuert. Das ausgefällte Öl wurde in Toluol extrahiert, der Extrakt wurde mit Natriumbicarbonatlösung ausgewaschen, getrocknet und verdampft. Der Rückstand wurde aus siedendem Wasser umkristallisiert und ergab 4,0 g 3,5-Dichlor-2-hydroxybenzylalkohol, Fp. 81-82 °C nach Trocknen bei 56 °C/20 mm Hg = 2660 Pa.

4,0 g 3,5-Dichlor-2-hydroxybenzylalkohol und 2,19 g Styrol wurden zusammen bei 190 °C 3 h erhitzt. Das gewünschte 6,8-Dichlorflavan erhielt man durch chromatographieren des rohen Reaktionsgemisches auf Aluminiumoxid, wobei mit Toluol-Petroläther (Kp. 60-80 °C) 1:1 eluiert wurde; Umkristallisation aus Petroläther (Kp. 60-80 °C) ergab 2,60 g, Fp. 74-76 °C.

Beispiel 101

Herstellung von 8-Chlorflavan

Es wurde mit dem von Zinate et al, J. Prakt. Chem. [2], 152, 1939, 126, beschriebenen Verfahren 3-Chlor-2-hydroxybenzyl-

alkohol hergestellt. 3,96 g Alkohol wurden mit 2,6 g Styrol bei 180 °C 2 h erhitzt, das Reaktionsgemisch wurde auf Aluminiumoxid chromatographiert, wobei mit Toluol eluiert wurde. Das bei Verdampfen des Eluats erhaltene Öl wurde im Vakuum destilliert und ergab 0,12 g 8-Chlorflavan, Kp. 155-160 °C/0,08 mm Hg = 10,7 Pa.

Beispiel 102

Herstellung von Flavan

15 g 2-Hydroxybenzylalkohol und 75 g Styrol wurden zusammen unter Rückfluß bei 230 °C 1,5 h erhitzt. Destillation ergab einen Styrol-Vorlauf, der von 13,9 g Flavan gefolgt wurde; dieses wurde aus Äthanol umkristallisiert und ergab 10,3 g, Fp. 44-46 °C.

Beispiel 103

In vivo-Tests

Die Verbindung 4',6-Dichlorflavan wurde in Olivenöl B.P. in Konzentrationen von 3 mg/ml und 1 mg/ml gelöst. 0,1 ml Aliquots dieser Lösungen wurden oral an Mäuse verabreicht.

Retroorbitale Blutentnahmen wurden eine halbe Stunde, 1 Stunde, anschließend stündlich bis zu 7 Stunden und wiederum 24 Stunden nach Verabreichung der Dosis vorgenommen. Das bei diesen Blutentnahmen gesammelte Plasma wurde

auf virustatische Wirksamkeit untersucht, wozu die oben beschriebene Plaquehemmung verwendet wurde. Die gesamten Faeces jeder Maus wurden nach 24 h gesammelt und mit einem Minimum an absolutem Alkohol maceriert; diese Flüssigkeit wurde dann mit Plaquehemmung auf virustatische Wirksamkeit untersucht. Es wurden die Gallenblasen der Mäuse entfernt und jede wurde mit 10 µl absolutem Alkohol extrahiert; auch dieser Extrakt wurde mit Plaquehemmung getestet.

Bis zu 2 h nach der Verabreichung wurde in den Plasmaproben sowie den Gallenblasen- und Faecesextrakten virustatische Aktivität beobachtet. Durch Kalibrieren gegen eine Standardkurve wurden die Konzentrationen im Plasma nach 1 h auf 2 bis 4 µmol/l für Mäuse, die die niedrigere Dosis erhalten hatten, und auf 10 µmol/l für Mäuse, die die höhere Dosis erhalten hatten, geschätzt (die Dosen betragen etwa 30 mg/kg bzw. 100 mg/kg Körpergewicht).

Beispiel 104

Intranasale Verabreichung - Simulierung in vitro

Es wurden Petrischalen wie für den Plaque-Hemmungstest hergestellt und die zusammenlaufenden Zellflächen wurden mit einer Agarosegelschicht bedeckt. Die Verbindung, 4',6-Dichlorflavan (1 µg) wurde in Äthanol gelöst und auf die Deckel der Petrischalen aufgebracht. Nachdem das Äthanol verdampft war und die Verbindung auf der Innenseite der Deckel verteilt zurück-

blieb, wurden diese auf die Petrischalen aufgesetzt. Eine ausreichende Menge der Verbindung durchdrang die Agaroseschicht, um eine vollständige Hemmung der Plaquebildung zu verursachen.

Beispiele 105 bis 166

Die folgenden Zubereitungen wurden mit bekannten pharmazeutischen Verfahren hergestellt.

Beispiel 105

Ein in einem Insufflator zu verwendendes Inhalationsmittel wurde aus den folgenden Bestandteilen hergestellt:

| | |
|-----------------------------|-----------|
| 4',6-Dichlorflavan | 0,6 g |
| Isopropylmyristat | 10,0 g |
| Tween 80 | 0,5 g |
| Span 80 | 0,5 g |
| Methyl-p-hydroxybenzoesäure | 0,1 g |
| Wasser | ad 100 ml |

Beispiel 106

Eine als Nasentropfen zu verwendende Suspension wurde aus den folgenden Bestandteilen hergestellt:

| | |
|-----------------------------|-----------|
| 4',6-Dichlorflavan | 0,6 g |
| Keltrol | 0,1 g |
| Natriumchlorid | 0,5 g |
| Natriumlaurylsulfat | 0,1 g |
| Methyl-p-hydroxybenzoesäure | 0,1 g |
| Wasser | ad 100 ml |

Beispiel 107

Kapsel 1

| | |
|--------------------------|-------|
| 4',6-Dichlorflavan | 6 g |
| Sprühgetrocknete Lactose | 300 g |

Gelatinekapseln der Größe 0 wurden mit je 500 mg der Zubereitung gefüllt, was pro Kapsel 10 mg Wirkstoff ergab.

Beispiel 108

Kapsel 2

| | |
|--------------------------|--------|
| 4',6-Dichlorflavan | 6 g |
| Sprühgetrocknete Lactose | 208 g |
| Maisstärke | 20,8 g |
| Polyvinylpyrrolidin | 5,2 g |

Gelatinekapseln der Größe 1 wurden mit je 400 mg der Zubereitung gefüllt, was 10 mg Wirkstoff pro Kapsel ergab.

Beispiel 109

Tabletten mit 4',6-Dichlorflavan

Mit Nassgranulation wird eine Tablettenzubereitung hergestellt, die ein Gemisch aus 10 mg 4',6-Dichlorflavan, 90 mg Lactose, 10 mg Maisstärke und 1 mg Magnesiumstearat enthält.

Beispiele 110 bis 165

Mit dem gleichen Verfahren wie in Beispiel 109 wurden Tablettenzubereitungen hergestellt, die jeweils eines der Flavan-derivate der Beispiele 48 bis 102 enthalten.

Beispiel 166

Ölzubereitung mit 4',6-Dichlorflavan

| | |
|-------------------|-----|
| 4'6-Dichlorflavan | 1 g |
| Olivenöl B.P. | 1 g |

Für die orale Verabreichung wurde die Verbindung in Olivenöl gelöst.

Beispiel 167

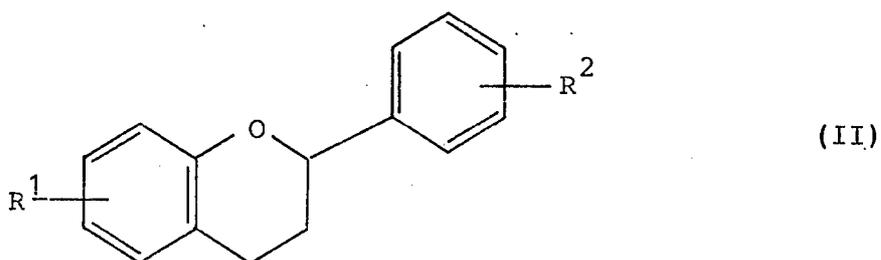
Mit dem oben beschriebenen Plaque-Reduzierungstest wurden verschiedene Flavanderivate getestet, und ihre ED₅₀-Werte gegen Rhinovirus Serotyp 1B wurden festgestellt.

| <u>Flavanderivat</u> | <u>ED₅₀ (µmol/l)</u> |
|-------------------------|---------------------------------|
| 4',6-Dichlor- | 0,0014 |
| 4'-Methyl-6-chlor- | 0,0023 |
| 4'-Methyl- | 0,0125 |
| 6-Methoxyl- | 0,0125 |
| 4'-Methoxyl-6-chlor- | 0,013 |
| 2'-Methyl- | 0,015 |
| 4'Chlor-7-methyl- | 0,0155 |
| 3',4'-Dichlor-6-methyl- | 0,017 |
| 4'-Fluor- | 0,0175 |
| 4'-Brom-6-chlor- | 0,021 |
| 4'-Brom- | 0,036 |
| 4'-Chlor- | 0,04 |
| 3',4'-Dichlor- | 0,04 |
| 4',6-Dimethyl- | 0,042 |
| Flavan | 0,046 |

| <u>Flavanderivat</u> | <u>ED₅₀ (μmol/l)</u> |
|-----------------------|---------------------------------|
| 2',6'-Dichlor- | 0,048 |
| 4',7-Dichlor- | 0,048 |
| 4'-Amino- | 0,05 |
| 6-Chlor- | 0,05 |
| 4'-Hydroxy- | 0,06 |
| 2',4'-Dichlor- | 0,064 |
| 4'-Acetoxyl- | 0,067 |
| 4'-Methoxyl- | 0,07 |
| 7-Chlor- | 0,07 |
| 4'-Methyl-7-chlor- | 0,083 |
| 4'-Methoxyl-6-methyl- | 0,1 |
| 2'-Chlor- | 0,112 |
| 3'-Methoxyl- | 0,125 |
| 6-Methyl- | 0,15 |
| 4'-N,N-Dimethylamino- | 0,265 |
| 3'-Chlor- | 0,27 |
| 3'-Methyl- | 0,29 |
| 2'-Methoxyl- | 0,37 |
| 2'-Hydroxyl- | 0,78 |
| 3'-Trifluormethyl- | 1,4 |

E r f i n d u n g s a n s p r ü c h e

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel II



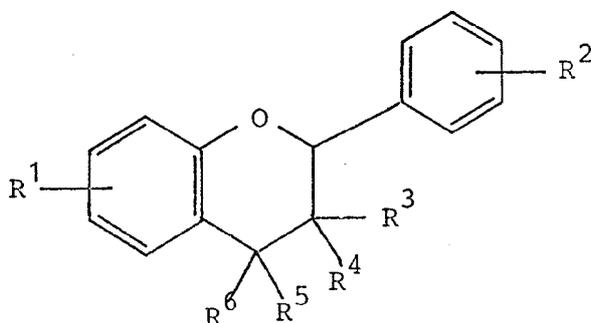
oder gegebenenfalls eines pharmazeutisch verträglichen Salzes derselben, worin R^1 oder R^2 oder beide einen oder mehrere Substituenten darstellen, die aus Halogenatomen, Nitro-, Cyan-, Trifluormethyl-, Niedrigalkyl-, Niedrigalkoxyl-, Amino-, Niedrigalkylamino- und Hydroxylgruppen gewählt werden, mit der Maßgabe, daß

- a) die Verbindung nur einen der obigen Substituenten besitzt, jedoch nicht eine 4'-, 5- oder 7-Methoxyl-, 6-Methyl-, 6-Amino- oder 7-Hydroxylgruppe; oder
- b) die Verbindung nur einen der obigen Substituenten an jedem aromatischen Ring besitzt, jedoch nicht eine 4'-Methoxylgruppe zusammen mit einer 6- oder 7-Methoxyl- oder 7-Hydroxylgruppe, oder eine 4'-Hydroxylgruppe zusammen mit einer 7-Methyl- oder 7-Hydroxylgruppe; oder

- c) die Verbindung nur zwei der obigen Substituenten besitzt, die sich beide an einem der aromatischen Ringe befinden, jedoch nicht 5,7-Dimethyl- oder 5,7-Dihydroxyl- oder 5-Methoxyl-7-hydroxyl- oder 6-Butyl-7-hydroxyl- oder 3',4'-Dihydroxyl- oder 3',4'-Dimethoxylgruppen; oder
- d) die Verbindung drei oder vier der obigen Substituenten besitzt, jedoch nicht 5,7-Dimethoxyl kombiniert mit 4'-Methoxyl-, 3',4'-Dihydroxyl-, 3',4'-Dimethoxyl- oder 4'6-Dihydroxylgruppen; oder 4',7-Dimethoxyl zusammen mit 3'- oder 6-Methoxylgruppen; oder 5-Hydroxyl-4-methoxyl zusammen mit 7-Hydroxyl- oder 7-Methoxylgruppen; oder 5,6,7,8-Tetrachlorgruppen;

d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß die Herstellung mit einer der folgenden Methoden erfolgt:

- 1.1 Reduktion mit bekannten Verfahren einer Verbindung der Formel III

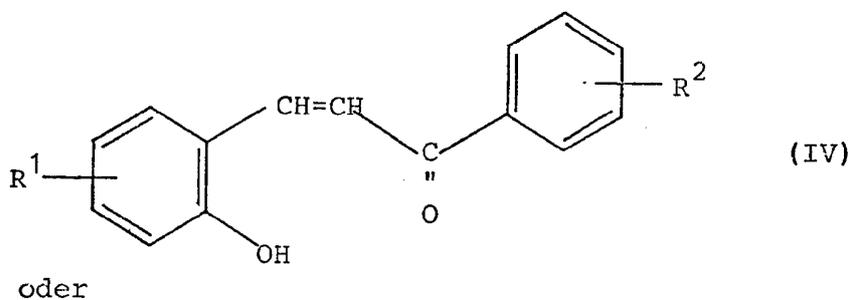


(III)

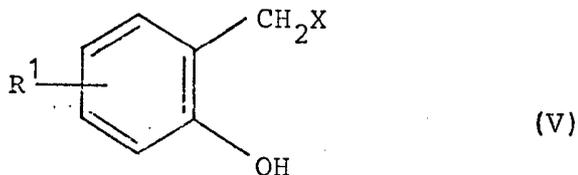
worin R³ und R⁶ Wasserstoffatome bedeuten, R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff- oder Ha-

logenatome oder Hydroxylgruppen darstellen, mit der Maßgabe, daß nur eines von R^4 oder R^5 ein Wasserstoffatom bedeutet; oder R^4 und R^5 zusammen eine Doppelbindung darstellen, oder eines der Zwillingspaare R^3/R^4 und R^5/R^6 eine Oxo-, Ketal-, Thioketal- oder Dithioketalgruppe bedeutet, während ein R des anderen Paares ein Wasserstoffatom darstellt und das andere ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine Hydroxylgruppe oder ein Tautomer oder ein Salz davon bedeutet;

- 1.2 aufeinanderfolgende Reduktion und Cyclisierung oder Cyclisierung und anschließende Reduktion mit bekannten Verfahren einer Verbindung der Formel IV

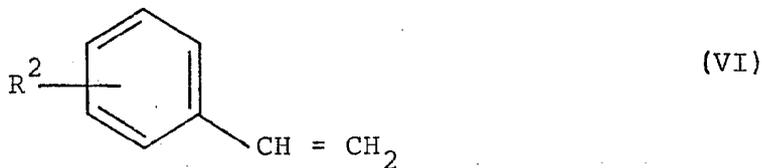


- 1.3 Kondensation mit bekannten Verfahren einer Verbindung der Formel V



worin X eine Hydroxylgruppe oder ein Halogenatom bedeutet,

mit einer Verbindung der Formel VI



und wahlweise anschließender Umwandlung mit bekannten Verfahren einer solcherart hergestellten Verbindung der Formel II in eine andere Verbindung der Formel II, und, wenn nötig, Bildung von Salzen von Verbindungen der Formel II, die einen Amino- oder Hydroxylsubstituenten besitzen, und zwar durch Umsetzung in einem wässrigen Medium mit einer geeigneten Mineral- oder organischen Säure oder Base.

2. Verfahren gemäß Punkt 1.1, d a d u r c h g e k e n n - z e i c h n e t , daß eine Verbindung der Formel III, worin R^3 und R^4 Wasserstoffatome bedeuten und R^5 und R^6 zusammen eine Oxo-Gruppe darstellen, unter Verwendung von Zinkamalgam und Salzsäure reduziert wird.
3. Verfahren gemäß Punkt 1.1, d a d u r c h g e k e n n - z e i c h n e t , daß eine Verbindung der Formel III, worin R^3 und R^6 Wasserstoffatome und R^4 und R^5 zusammen eine Doppelbindung darstellen, katalytisch reduziert wird.

4. Verfahren gemäß Punkt 3, d a d u r c h g e k e n n -
z e i c h n e t , daß der Katalysator Palladium-Holz-
kohle in einem geeigneten Lösungsmittel ist.

5. Verfahren gemäß Punkt 1.2, d a d u r c h g e k e n n -
z e i c h n e t , daß die Reduktion einer Verbindung der
Formel IV mit Hilfe eines gemischten Metallhydrids in
einem Ätherlösungsmittel, und die anschließende Cyclisie-
rung unter Verwendung eines Säurekatalysators durchgeführt
wird.

6. Verfahren gemäß Punkt 5, d a d u r c h g e k e n n -
z e i c h n e t , daß das Hydrid Natriumborhydrid, das
Ätherlösungsmittel Tetrahydrofuran und die Säure Essig-
säure ist.

7. Verfahren gemäß Punkt 1.3, d a d u r c h g e k e n n -
z e i c h n e t , daß die Kondensation bei erhöhter Tempe-
ratur durchgeführt wird.

8. Verfahren gemäß Punkt 7, d a d u r c h g e k e n n -
z e i c h n e t , daß die Kondensation bei Temperaturen
zwischen 150 und 250 °C durchgeführt wird.

9. Verfahren gemäß einem der Punkte 1 bis 8, d a d u r c h
g e k e n n z e i c h n e t , daß in der Verbindung der
Formel II R^1 und R^2 jeweils 0 bis 2 Substituenten dar-
stellen.
10. Verfahren gemäß einem der Punkte 1 bis 8, d a d u r c h
g e k e n n z e i c h n e t , daß in der Verbindung der
Formel II R^1 und R^2 jeweils 1 Substituenten darstellen.
11. Verfahren gemäß einem der Punkte 1 bis 10, d a d u r c h
g e k e n n z e i c h n e t , daß die Verbindung der
Formel IV die Substituenten R^1 in 6- oder 7-Stellung
und/oder R^2 in 2'-, 3'-, 4'-, 5'- oder 6'-Stellung be-
sitzt.
12. Verfahren gemäß einem der Punkte 1 bis 11, d a d u r c h
g e k e n n z e i c h n e t , daß in der Verbindung der
Formel II R^1 einen Substituenten in 6-Stellung darstellt.
13. Verfahren gemäß einem der Punkte 1 bis 12, d a d u r c h
g e k e n n z e i c h n e t , daß in der Verbindung der
Formel II R^2 einen Substituenten in 4'-Stellung darstellt.
14. Verfahren gemäß einem der Punkte 1 bis 13, d a d u r c h
g e k e n n z e i c h n e t , daß R^1 oder R^2 eine Chlor-,

Nitro-, Cyan- oder Hydroxylgruppe bedeuten.

15. Verfahren gemäß einem der Punkte 1 bis 14, d a d u r c h
g e k e n n z e i c h n e t , daß R^1 und R^2 jeweils ein
Chloratom bedeuten.

16. Verfahren gemäß einem der Punkte 1 bis 15, d a d u r c h
g e k e n n z e i c h n e t , daß die Verbindung der For-
mel II entweder 4'-Fluorflavan, 3',4'-Dichlor-6-methyl-
flavan, 4'-Chlor-7-methylflavan, 6-Chlor-4'-methoxyflavan,
4'-Methylflavan oder 6-Chlor-4'-methylflavan ist.

17. Verfahren gemäß einem der Punkte 1 bis 15, d a d u r c h
g e k e n n z e i c h n e t , daß die Verbindung der For-
mel II 4',6-Dichlorflavan ist.