



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 222 025 A5

4(51) C 07 D 311/60
C 07 D 335/06

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D / 266 736 3
(31) 8323293(22) 29.08.84
(32) 31.08.83(44) 08.05.85
(33) GB

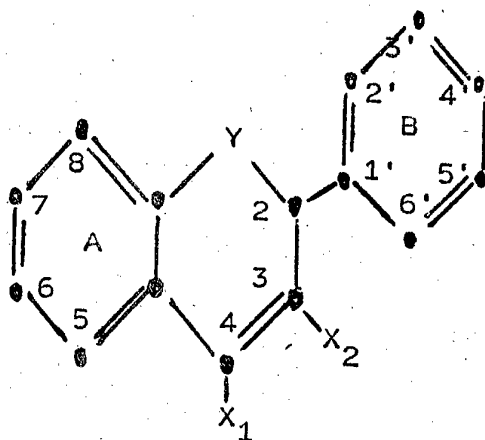
(71) siehe (73)

(72) Rimbault, Christian G., FR; Narbel, Philippe M., Dr., CH

(73) Zyma SA, 1260 Nyon, CH

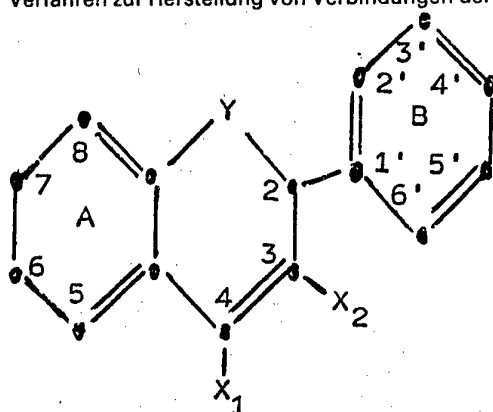
(54) Verfahren zur Herstellung neuer Flavene oder Thioflavene

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Flaven- oder Thioflavenderivaten für die Anwendung als Arzneimittel. Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung neuer Verbindungen, die zur Behandlung von Erkrankungen der Atemwege und von Erkrankungen der Leber geeignet sind. Erfindungsgemäß werden Verbindungen der Formel I



(I)

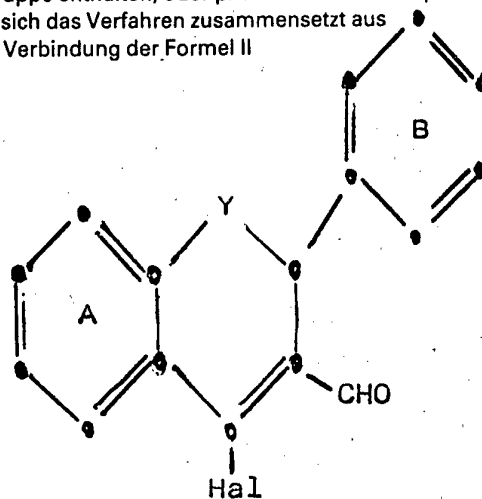
hergestellt, worin beispielsweise bedeuten: X_1 und X_2 unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, unsubstituiertes oder substituiertes Amino, quaternäres Ammoniumsalz, verethertes oder verestertes Hydroxy, freies, verethertes oder oxydiertes Mercapto u. a.; Y Schwefel, Sulfinyl oder Sulfonyl u. a.

Erfindungsansprüche:**1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I**

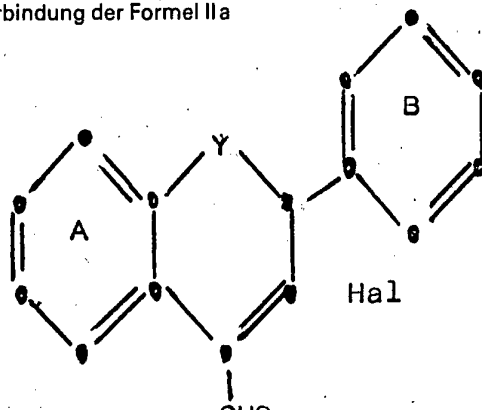
(I)

worin X_1 und X_2 — unabhängig voneinander — dargestellt werden durch Wasserstoff, Halogen, unsubstituiertes oder substituiertes Amino oder ein quaternäres Ammoniumsalz; verethertes oder verestertes Hydroxy; freies, verethertes, verestertes oder oxydiertes Mercapto; Nitro; funktionell modifiziertes Formyl; freies oder funktionell modifiziertes Carboxyl; Acyl; ein unsubstituiertes oder substituiertes Kohlenwasserstoff-Radikal, oder ein unsubstituiertes oder substituiertes heterozyklisches Radikal; unter der Voraussetzung, daß mindestens eines der Radikale X_1 und X_2 mittels eines Kohlenstoffatoms an das Ringsystem gebunden ist sowie unter der Voraussetzung, daß X_1 und X_2 nicht gemeinsam Halogen und Formyl sein können; daß darin Y für Sauerstoff, Schwefel, Sulfinyl oder Sulfonyl steht und daß darin die Ringe A und B jeweils unsubstituiert oder substituiert sind; unter den weiteren Voraussetzungen.

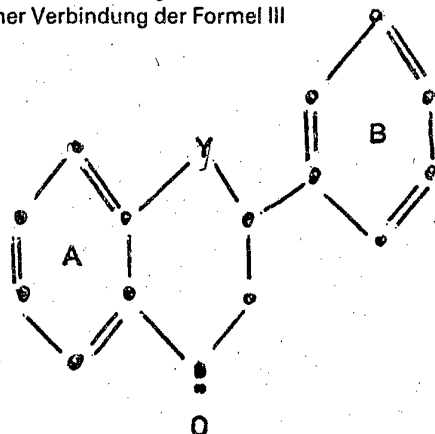
- daß Y für Schwefel, Sulfinyl oder Sulfonyl steht, wenn X_1 Wasserstoff ist und X_2 für Methyl, 2-Acetoxy-2-phenylethyl, $(C_3 \dots C_6)$ Alkyl, Formyl, 2-Phenylethenyl oder wahlweise durch Methoxy mono- oder di-substituiertes Phenyl steht;
 - daß Y für Schwefel, Sulfinyl oder Sulfonyl steht, wenn X_1 Acetyl ist, X_2 Acetoxy ist, A für 5,7-Dimethoxy-1,2-phenylen und B für 2', 3'-Diacetoxyphenyl steht;
 - daß Y für Schwefel, Sulfinyl oder Sulfonyl steht, wenn X_1 zumindest tri-substituiertes Phenyl ist, X_2 Acetoxy ist, A 5,7-Dimethoxy-1,2-phenylen und B Dimethoxyphenyl ist;
 - daß Y für Schwefel, Sulfinyl oder Sulfonyl steht, wenn X_1 für 4-Methylphenyl steht, X_2 Phenyl ist, A 6-Methyl-1,2-phenylen ist und B Phenyl ist;
 - daß Y für Schwefel oder Sulfinyl steht, wenn X_2 Wasserstoff und X_1 wahlweise substituiertes Phenyl ist;
- oder Salze jener Verbindungen, die eine salzbildende Gruppe enthalten, oder pharmazeutische Präparate, die solche Verbindungen enthalten, **gekennzeichnet dadurch**, daß sich das Verfahren zusammensetzt aus
- a) dem Ersetzen von Halogen und/oder Formyl in einer Verbindung der Formel II



oder in einer Verbindung der Formel IIa

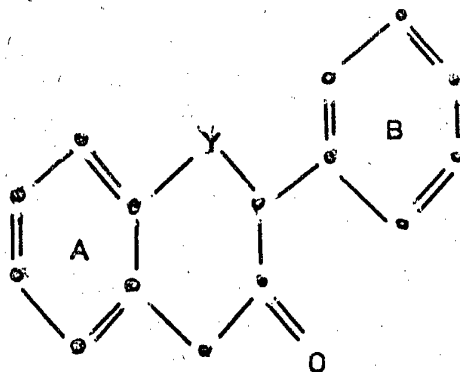


in welcher Hal für Halogen steht und A, B und Y die unter der Formel I genannten Bedeutungen tragen, durch einen Substituenten X_1 und/oder einen Substituenten X_2 , oder
 b) — zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen X_1 für Chlor steht und X_2 substituiertem Carbamoyl entspricht — dem Reagieren einer Verbindung der Formel III



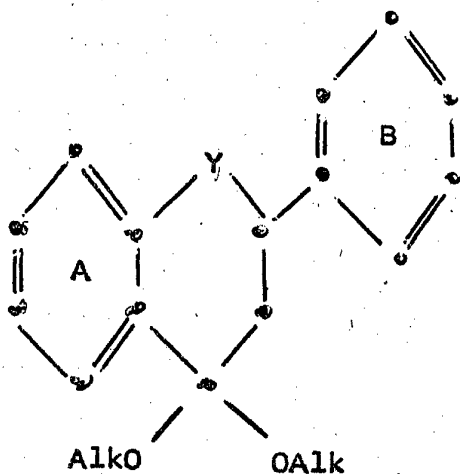
in welcher A, B und Y die unter der Formel I angegebene Bedeutung haben, mit einem Di-halomethylen-di-niederer-Alkyl-Ammoniumhalogenid, oder

c) — zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen X_1 substituiertem Carbamoyl entspricht und X_2 für Chlor steht — dem Reagieren einer Verbindung der Formel IIIa



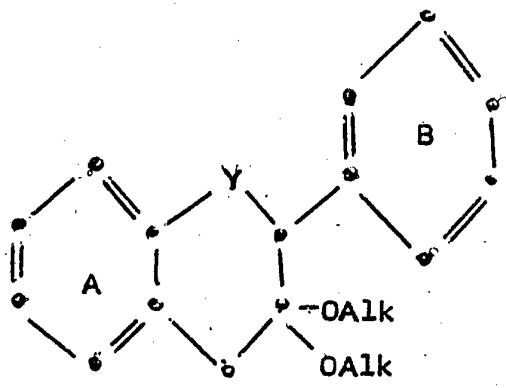
in welcher A, B und Y die unter der Formel I genannten Bedeutungen tragen, mit einem Di-halomethylen-di-niederer-Alkyl-Ammoniumhalogenid, oder

d) — zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen X_1 di-niederem Alkylamino oder niederem Alkoxy entspricht und X_2 für Formyl steht — dem Reagieren einer Verbindung der Formel V



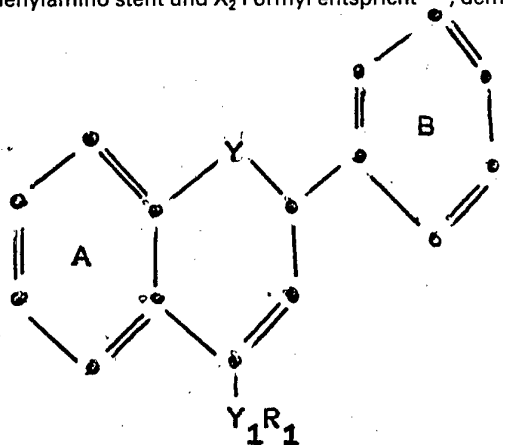
in welcher Alk niederem Alkyl entspricht und A, B und Y die unter Formel I genannten Bedeutungen haben, mit einem Halomethylen-di-niederer-Alkyl-iminiumhalogenid, oder

e) — zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen X_1 für Formyl steht und X_2 di-niederem Alkylamino oder niederem Alkoxy entspricht — dem Reagieren einer Verbindung der Formel Va



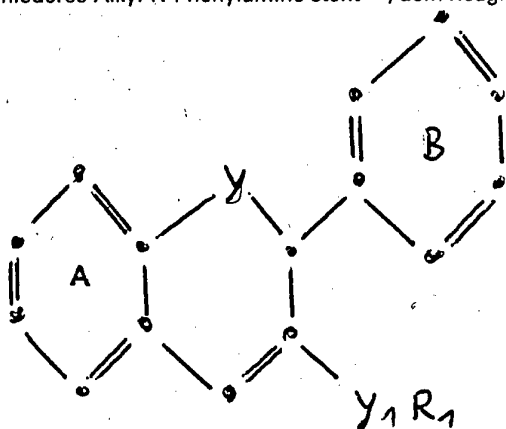
in welcher Alk niederem Alkyl entspricht und A, B und Y die unter der Formel I angegebenen Bedeutungen tragen, mit einem Halomethylen-di-niederem-Alkyl-Iminiumhalogenid, oder

f) — zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen X_1 für niederem Alkoxy, di-niederem Alkylamino oder N-niederem-Alkyl-N-Phenylamino steht und X_2 Formyl entspricht — dem Reagieren einer Verbindung der Formel VI



in welcher R_1 niederem Alkyl entspricht, X_1 für Sauerstoff steht und A, B und Y die unter der Formel I genannte Bedeutung haben, mit Halomethylen-di-niederem Alkyliminiumhalogenid oder Halomethylen-N-niederem-Alkyl-N-Phenyliminiumhalogenid, oder

g) — zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen X_1 Formyl entspricht und X_2 für niederem Alkoxy, di-niederem Alkylamino oder N-niederem-Alkyl-N-Phenylamino steht — dem Reagieren einer Verbindung der Formel VIa

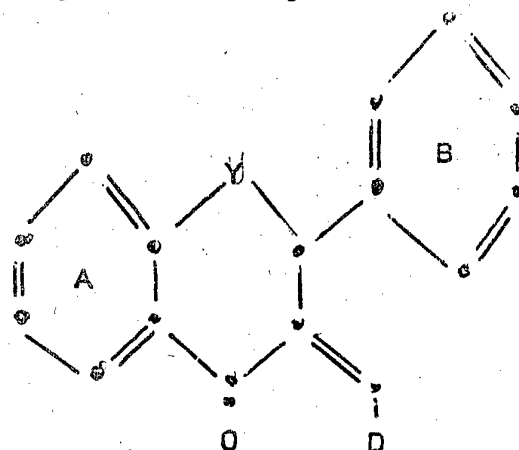


in welcher R_1 niederem Alkyl entspricht, Y_1 für Sauerstoff steht und A, B und Y die unter der Formel I genannte Bedeutung tragen, mit Halomethylen-di-niederem Alkyliminiumhalogenid oder Halomethylen-N-niederem-Alkyl-N-Phenyliminiumhalogenid, oder

h) — zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen X_1 niederem Alkoxy, niederem Alkylthio, Aryloxy oder Arylthio entspricht und X_2 für Trihaloacetyl steht — dem Reagieren einer Verbindung der Formel VI, in welcher R_1 niederem Alkyl oder Aryl entspricht, Y_1 für Sauerstoff steht und A, B und Y die unter der Formel I genannte Bedeutung haben, mit einem Trihaloacetylhalogenid oder Trihaloessigsäureanhydrid, oder

i) — zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen X_2 niederem Alkoxy, niederem Alkylthio, Aryloxy oder Arylthio entspricht und X_1 für Trihaloacetyl steht — dem Reagieren einer Verbindung der Formel VIa, in welcher R_1 niederem Alkyl oder Aryl entspricht, Y_1 für Sauerstoff oder Schwefel steht und A, B und Y die unter der Formel I genannten Bedeutungen haben, mit einem Trihaloacetyl-halogenid oder Trihaloessigsäureanhydrid, oder

k) — zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen X_1 einem Kohlenwasserstoff-Radikal entspricht und X_2 für Formyl steht —, dem Reagieren einer Verbindung der Formel VII



in welcher D für Halogen steht und in welcher A, B und Y die unter der Formel I genannten Bedeutungen tragen, mit einer Organometall-Verbindung des einzuführenden Kohlenwasserstoff-Radikals sowie dem Behandeln des resultierenden Alkohols mit einer Mineralsäure und/oder — wenn gewünscht —, dem Umwandeln einer resultierenden Verbindung der Formel I in eine andere Verbindung der Formel I, und/oder — falls gewünscht — dem Umwandeln einer gewonnenen freien Verbindung in ein Salz oder eines Salzes in dessen freie Verbindung oder ein davon abgeleitetes anderes Salz sowie — falls gefordert — dem Auflösen eines gewonnenen Gemisches von Isomeren oder Razemate, und — falls gefordert — dem Auflösen eines gewonnenen Razemats in die optischen Antipoden und/oder ein pharmazeutisches Präparat herstellt, das eine Verbindung enthält, die nach dem oben angegebenen Verfahren erhalten wurde oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon sowie einen pharmazeutischen Trägerstoff.

2. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß Verbindungen der Formel I, in denen X_1 und X_2 — unabhängig voneinander — dargestellt sind durch Wasserstoff, Halogen, primäres, sekundäres oder tertiäres Amino, Acylamino, Diacylamino oder ein quaternäres Ammoniumsalz; unsubstituiertes oder substituiertes niederes Alkoxy, niederes Alkenyloxy, Cycloalkoxy, Phenylloxy, phenyl-niederes Alkoxy, Heterocyclyloxy oder heterocyclyl-niederes Alkoxy, niederes Alkoxy-carbonyloxy, niederes Alkylsulfonyloxy, Phenylsulfonyloxy, Formyloxy, niederes Alkylcarbonyloxy oder Benzoyloxy; Mercapto, unsubstituiertes oder substituiertes niederes Alkylthio, Phenylthio, phenyl-niederes Alkylthio, Heterocyclylthio oder heterocyclyl-niederes Alkylthio; niederes-Alkoxy-Carbonylthio oder niederes Alkanoylthio; unsubstituiertes oder substituiertes Phenylsulfinyl, phenyl-niederes Alkylsulfinyl, niederes Alkylsulfinyl, Phenylsulfonyl, phenyl-niederes Alkylsulfonyl oder niederes Alkylsulfonyl; Nitro; Formyl, acetalisiertes oder semiacetalisiertes Formyl, oder unsubstituiertes oder substituiertes Imino; freies oder verestertes Carboxyl, amidiertes Carboxyl oder Cyano; unsubstituiertes oder substituiertes niederes Alkylcarbonyl, Cycloalkanoyl, Benzoyl oder phenyl-niederes Alkylcarbonyl; oder ein gesättigtes oder ungesättigtes, unsubstituiertes oder substituiertes aliphatisches, zykoaliphatisches, zykoaliphatisch-aliphatisches, aromatisches, aromatisch-aliphatisches, heterozyklisches oder heterozyklisch-aliphatisches Radikal; unter der Voraussetzung, daß mindestens eines der Radikale X_1 und X_2 mittels eines Kohlenstoffatoms an das Ringsystem gebunden ist und unter der weiteren Voraussetzung, daß X_1 und X_2 nicht gemeinsam Halogen und Formyl sein können; Y repräsentiert Sauerstoff, Schwefel, Sulfinyl oder Sulfonyl; und die Ringe A und B sind jeweils unsubstituierte oder durch 1, 2, 3 oder 4 Substituenten substituierte Ringe; unter den Voraussetzungen,
 - daß Y für Schwefel, Sulfinyl oder Sulfonyl steht, wenn X_1 Wasserstoff ist und X_2 dargestellt wird durch Formyl, niederes Alkyl, 2-Acetoxy-2-phenylethyl, 2-Phenylethenyl oder wahlweise durch Methoxy mono- oder disubstituiertes Phenyl;
 - daß Y für Schwefel, Sulfinyl oder Sulfonyl steht, wenn X_2 Acetoxy ist und X_1 Acetyl oder mindestens trisubstituiertem Phenyl entspricht;
 - daß X für Schwefel, Sulfinyl oder Sulfonyl steht, wenn X_1 4-Methylphenyl und X_2 Phenyl ist; und
 - daß Y für Schwefel, Sulfinyl oder Sulfonyl steht, wenn X_2 Wasserstoff und X_1 wahlweise substituiertes Phenyl ist; oder Salze jener Verbindungen, die eine salzbildende Gruppe enthalten, hergestellt werden.
3. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß Verbindungen der Formel I, in denen das eine der Radikale X_1 und X_2 dargestellt wird durch Halogen, Amino, unsubstituiertes oder substituiertes niederes Alkylamino, di-niederes Alkylamino, Cycloalkylamino, N-Cycloalkyl-N-niederes Alkylamino, Phenylamino, N-phenyl-N-niederes Alkylamino, phenyl-niederes Alkylamino, N-phenyl-niederes-Alkyl-N-niederes Alkylamino, niederes Alkylenamino, aza-, oxa- oder thia-niederes Alkylenamino, Heterocyclylamino, heterocyclyl-niederes Alkylamino, niederes Alkanoylamino, Benzoylamino, phenyl-niederes Alkylcarbonylamino oder Phenylhydrazino; ein tri-niederes Alkylammoniumsalz; unsubstituiertes oder substituiertes niederes Alkoxy, niederes Alkenyloxy, Phenylloxy, phenyl-niederes Alkoxy, Heterocyclyloxy, heterocyclyl-niederes Alkoxy, niederes Alkoxy-carbonyloxy, Formyloxy, $(C_2 \dots C_7)$ Alkylcarbonyloxy oder Benzoyloxy; Mercapto, unsubstituiertes oder substituiertes niederes Alkylthio, Phenylthio oder phenyl-niederes Alkylthio, Heterocyclylthio oder heterocyclyl-niederes Alkylthio; und in denen das andere der zwei Radikale X_1 und X_2 dargestellt wird durch Formyl, durch ein niederes Alkanol acetalisiertes oder semiacetalisiertes Formyl, wahlweise durch Hydroxy substituiertes Amino, niederes Alkoxy, niederes Alkyl, unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl, oder unsubstituiertes oder substituiertes Amino; Carboxy, niederes Alkoxy-carbonyl, wahlweise N-niedrig alkylisiertes, N,N-di-niedrig alkylisiertes oder N-phenyliertes Carbamoyl, oder Cyano; unsubstituiertes oder substituiertes niederes Alkylcarbonyl, Benzoyl oder phenyl-niederes Alkylcarbonyl; oder ein unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynyl-Radikal, unsubstituiertes oder substituiertes Cycloalkyl, Cycloalkenyl, cycloalkyl-niederes Alkyl, cycloalkenyl-niederes Alkyl, cycloalkyl-niederes Alkenyl oder cycloalkenyl-niederes Alkenyl, oder ein unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl oder phenyl-niederes Alkyl oder durch ein Kohlenstoffatom gebundenes unsubstituiertes oder substituiertes Heterocyclyl, oder heterocyclyl-niederes Alkyl;

wobei der Begriff „Heterocyclyl“ stets definiert ist als ein aza-, thia-, oxa-, thiaza-, oxaza-, diaza-, triaza- oder tetraza-Monoring von 3 bis 8 Ringgliedern mit null bis vier Doppelbindungen und wahlweise einen annelierten Benzo-Ring enthaltend; unter der Voraussetzung, daß X_1 und X_2 nicht gemeinsam Halogen und Formyl sein können; Y repräsentiert Sauerstoff, Schwefel, Sulfinyl oder Sulfonyl; und die Ringe A und B sind jeweils unsubstituiert oder durch 1, 2 oder 3 Substituenten substituiert; oder Salze jener Verbindungen, die eine salzbildende Gruppe enthalten, hergestellt werden.

4. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß Verbindungen der Formel I, in denen das eine der Radikale X_1 und X_2 Wasserstoff ist und das andere dargestellt wird durch Formyl — durch ein niederes Alkanol acetalisiert oder semiacetalisiert —; wahlweise durch Hydroxy, niederes Alkoxy, niederes Alkyl, unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes oder substituiertes Amino substituiertes Imino; Carboxy, niederes Alkoxy-carbonyl, wahlweise N-niedrig-alkyliertes, N,N-diniedrig-alkyliertes oder N-phenyliertes Carbamoyl, oder Cyano; unsubstituiertes oder substituiertes niederes Alkyl-carbonyl, Benzoyl oder phenyl-niederes Alkyl-carbonyl; oder ein unsubstituiertes oder substituiertes Alkynyl-Radikal, unsubstituiertes oder substituiertes Cycloalkyl, Cycloalkenyl, cycloalkyl-niederes Alkyl, cycloalkenyl-niederes Alkyl, cycloalkyl-niederes Alkenyl, cycloalkenyl-niederes Alkenyl, phenyl-niederes Alkyl oder durch ein Kohlenstoffatom gebundenes unsubstituiertes oder substituiertes Heterocyclyl, oder heterocyclyl-niederes Alkyl; wobei der Begriff „Heterocyclyl“ stets definiert ist als ein aza-, thia-, oxa-, thiaza-, oxaza-, diaza-, triaza- oder tetraza-Monoring von 3 bis 8 Ringgliedern mit null bis vier Doppelbindungen sowie wahlweise einen annelierten Benzo-Ring enthaltend; Y repräsentiert Sauerstoff, Schwefel, Sulfinyl oder Sulfonyl; und die Ringe A und B sind jeweils unsubstituiert oder durch 1, 2 oder 3 Substituenten substituiert; oder Salze jener Verbindungen, die eine salzbildende Gruppe enthalten, hergestellt werden.
5. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß Verbindungen der Formel I, in denen eines der Radikale X_1 und X_2 dargestellt ist durch Halogen, Amino, ein tri-niederes Alkylammonium-Salz, Formyloxy, niederes Alkoxy-carbonyloxy oder Mercapto; oder dargestellt wird durch wahlweise substituierte Phenylamino, Phenylhydrazino, Benzoylamino, Phenylloxy, Benzoyloxy, Phenylthio, N-phenyl-N-niederes-Alkylamino, phenyl-niederes Alkylamino, N-phenyl-niederes Alkyl-N-niederes Alkylamino, phenyl-niederes Alkyl-carbonylamino, phenyl-niederes Alkoxy oder phenyl-niederes Alkylthio, Heterocyclylamino, heterocyclyl-niederes Alkylamino, Heterocycloxy, heterocyclyl-niederes Alkoxy, Heterocyclylthio, oder heterocyclyl-niederes Alkylthio, wobei die an den Radikale X_1 bzw. X_2 wahlweise vorhandenen Substituenten dargestellt werden durch Hydroxy, niederes Alkoxy, niederes Alkanoyloxy, niederes Alkylthio, Amino, niederes Alkylamino, di-niederes Alkylamino, Acylamino, Diacylamino, niederes Alkyl, Phenyl, Halogen, Formyl, Carboxy, niederes Alkoxy-carbonyl, Carbamoyl, N-mono- oder N,N-di-niederes Alkyl-carbamoyl, Cyano, Nitro, Sulfo, oder Sulfamoyl, N-niederes Alkyl-, N,N-niederes Alkyl- oder N-Phenylsulfamoyl; oder in denen eines der Radikale X_1 und X_2 dargestellt ist durch unsubstituiertes oder substituiertes niederes Alkylamino, di-niederes Alkylamino, Cycloalkylamino, N-cycloalkyl-N-niederes Alkylamino, niederes Alkyl-enamino, aza-, oxa- oder thia-niederes Alkyl-enamino, niederes Alkanoylamino, niederes Alkoxy, niederes Alkenyloxy, (C₂...C₇)-Alkyl-carbonyloxy oder niederes Alkylthio, wobei die an den Radikale X_1 bzw. X_2 wahlweise vorhandenen Substituenten dargestellt werden durch Hydroxy, niederes Alkoxy, niederes Alkanoyloxy, Amino- niederes Alkylamino, di-niederes Alkylamino, Acylamino, Diacylamino, Carboxy, niederes Alkoxy-carbonyl, Carbamoyl, N-mono- oder N,N-di-niederes Alkyl-carbamoyl, wahlweise durch Carboxy, niederes Alkoxy-carbonyl oder Cyano substituiertes Phenyl; und in denen das andere der zwei Radikale X_1 und X_2 repräsentiert wird durch Formyl, durch ein niederes Alkanol acetalisiertes oder semiacetalisiertes Formyl, Imino — wahlweise substituiert durch Hydroxy, niederes Alkoxy, niederes Alkyl oder Amino, das seinerseits wahlweise durch niederes Alkyl, Phenyl oder Carbamoyl substituiert sein kann —; Carboxyl, niederes Alkoxy-carbonyl, Carbamoyl, N-mono- oder N,N-di-niederes Alkyl-carbamoyl oder Cyano; oder repräsentiert ein unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynyl-Radikal- unsubstituiertes oder substituiertes Cycloalkyl, Cycloalkenyl, cycloalkyl-niederes Alkyl, cycloalkenyl-niederes Alkyl, cycloalkyl-niederes Alkenyl oder cycloalkenyl-niederes Alkenyl oder ein unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl oder phenyl-niederes Alkyl-Radikal, unsubstituiertes oder substituiertes Phenylimino, N-phenyliertes Carbamoyl, niederes Alkyl-carbonyl, Benzoyl oder phenyl-niederes Alkyl-carbonyl, oder durch ein Kohlenstoffatom gebundenes unsubstituiertes oder substituiertes Heterocyclyl, oder heterocyclyl-niederes Alkyl, wobei die an den Radikale X_1 bzw. X_2 wahlweise vorhandenen Substituenten dargestellt werden durch Hydroxy, niederes Alkoxy, niederes Alkanoyloxy, Halogen, Mercapto, niederes Alkylthio, Carboxy, niederes Alkoxy-carbonyl, Carbamoyl, N-mono- oder N,N-di-niederes Alkyl-carbamoyl, Cyano, Nitro, Amino, niederes Alkylamino, di-niederes Alkylamino, Acylamino, Diacylamino, niederes Alkyl-enamino, Phenyl oder niederes Alkyl; wobei der Begriff „Heterocyclyl“ stets definiert ist als ein aza-, thia-, oxa-, thiaza-, oxaza-, diaza-, triaza- oder tetraza-Monoring von 3 bis 8 Ringgliedern mit null bis vier Doppelbindungen sowie wahlweise einen annelierten Benz-Ring enthaltend; unter der Voraussetzung, daß X_1 und X_2 nicht gemeinsam Halogen und Formyl sein können; Y repräsentiert Sauerstoff, Schwefel, oder Sulfinyl oder Sulfonyl; und die Ringe A und B sind jeweils unsubstituiert oder durch 1, 2 oder 3 Substituenten substituiert, welche ausgewählt werden unter Hydroxy, niederem Alkoxy, niederem Alkanoyloxy, niederem Alkylthio, Amino, niederem Alkylamino, di-niederem Alkylamino, Acylamino, Diacylamino, niederem Alkyl, Halogen, Carboxy, niederem Alkoxy-carbonyl, Carbamoyl, N-mono- oder N,N-di-niederem Alkyl-, N,N-di-niederem Alkyl- oder N-Phenylsulfamoyl; oder pharmazeutisch annehmbare Salze jener Verbindungen, die eine salzbildende Gruppe enthalten, hergestellt werden.
6. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß Verbindungen der Formel I, in denen das eine der Radikale X_1 und X_2 für Wasserstoff steht und das andere dargestellt wird durch Formyl — durch ein niederes Alkanol acetalisiert oder semiacetalisiert —, Imino — wahlweise substituiert durch Hydroxy, niederes Alkoxy, niederes Alkyl oder Amino, das seinerseits wahlweise durch niederes Alkyl, Phenyl oder Carbamoyl substituiert sein kann —; Carboxy, niederes Alkoxy-carbonyl, Carbamoyl, N-mono- oder N,N-di-niederes Alkyl-carbamoyl oder Cyano; oder dargestellt wird durch ein unsubstituiertes oder substituiertes Alkynyl-Radikal, unsubstituiertes oder substituiertes Cycloalkyl, Cycloalkenyl, cycloalkyl-niederes Alkyl, cycloalkenyl-niederes Alkyl, cycloalkyl-niederes Alkenyl oder cycloalkenyl-niederes Alkenyl, unsubstituiertes oder substituiertes Phenylimino, N-phenyliertes Carbamoyl, niederes Alkyl-carbonyl, Benzoyl oder phenyl-niederes Alkyl-carbonyl, oder durch ein Kohlenstoffatom gebundenes unsubstituiertes oder substituiertes Heterocyclyl, oder heterocyclyl-niederes Alkyl, wobei die an den Radikale X_1 bzw. X_2 wahlweise vorhandenen Substituenten dargestellt werden durch Hydroxy, niederes Alkoxy, niederes Alkanoyloxy, Halogen, Mercapto, niederes Alkylthio, Carboxy, niederes Alkoxy-carbonyl, Carbamoyl, N-mono- oder N,N-di-niederes Alkyl-carbamoyl, Cyano, Nitro, Amino, niederes Alkylamino, di-niederes Alkylamino, Acylamino, Diacylamino, niederes Alkyl-enamino, Phenyl oder niederes Alkyl; wobei der Begriff „Heterocyclyl“ stets definiert ist als ein aza-, thia-, oxa-, thiaza-, oxaza-, diaza-, triaza- oder tetraza-Monoring von 3 bis 8 Ringgliedern mit null bis vier Doppelbindungen sowie wahlweise einen annelierten Benz-Ring enthaltend; unter der Voraussetzung, daß X_1 und X_2 nicht gemeinsam Halogen und Formyl sein können; Y repräsentiert Sauerstoff, Schwefel, oder Sulfinyl oder Sulfonyl; und die Ringe A und B sind jeweils unsubstituiert oder durch 1, 2 oder 3 Substituenten substituiert, welche ausgewählt werden unter Hydroxy, niederem Alkoxy, niederem Alkanoyloxy, niederem Alkylthio, Amino, niederem Alkylamino, di-niederem Alkylamino, Acylamino, Diacylamino, niederem Alkyl, Halogen, Carboxy, niederem Alkoxy-carbonyl, Carbamoyl, N-mono- oder N,N-di-niederem Alkyl-, N,N-di-niederem Alkyl- oder N-Phenylsulfamoyl; oder pharmazeutisch annehmbare Salze jener Verbindungen, die eine salzbildende Gruppe enthalten, hergestellt werden.

unsubstituiertes oder substituiertes Heterocyclyl, oder heterocyclyl-niederer Alkyl; wobei der Begriff „Heterocyclyl“ stets definiert ist als ein aza-, thia-, oxa-, thiaza- oxaza-, diaza-, triaza- oder tetraza-Monoring von 3 bis 8 Ringgliedern mit null bis vier Doppelbindungen sowie wahlweise einen annelierten Benzo-Ring enthaltend;

wobei die an den Radikale X_1 bzw. X_2 vorhandenen Substituenten dargestellt werden durch Hydroxy, niederes Alkoxy, niederes Alkanoyloxy, Halogen, Mercapto, niederes Alkylthio, Carboxy, niederes Alkoxy-carbonyl, Carbamoyl, N-mono- oder N,N-di-niederer Alkylcarbamoyl, Cyano, Nitro, Amino, niederes Alkylamino, di-niederer Alkylamino, Acylamino, Diacylamino, niederes Alkylenamino, Phenyl oder niederes Alkyl; Y repräsentiert Sauerstoff, Schwefel, Sulfinyl oder Sulfonyl; und die Ringe A und B sind jeweils unsubstituiert oder durch 1, 2 oder 3 Substituenten substituiert, welche ausgewählt werden unter Hydroxy, niederes Alkoxy, niederes Alkanoyloxy, niederes Alkylthio, Amino, niederes Alkylamino, di-niederer Alkylamino, Acylamino, Diacylamino, niederes Alkyl, Halogen, Carboxy, niederes Alkoxy-carbonyl, Carbamoyl, N-mono- oder N,N-di-niederer Alkylcarbamoyl, Cyano, Nitro, Sulfo, Sulfamoyl, N-niederer Alkyl-, N,N-di-niederer Alkyl- oder N-Phenylsulfamoyl; oder pharmazeutisch annehmbare Salze jener Verbindungen, die eine salzbildende Gruppe enthalten, hergestellt werden.

7. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß Verbindungen der Formel I, bei denen eines der Radikale X_1 und X_2 dargestellt ist durch Wasserstoff, Halogen, Amino, niederes Alkylamino — dessen Alkyl-Teil wahlweise durch Carboxy oder niederes Alkoxy-carbonyl substituiert ist —, niederes Alkylenamino, aza-, oxa- oder thia-niederer Alkylenamino oder Phenylamino, niederes Alkanoylamino, niederes Alkoxy — wahlweise durch Carboxy oder niederes Alkoxy-carbonyl substituiert —, Phenyl- oder wahlweise durch Carboxy oder niederes Alkoxy-carbonyl substituiertes niederes Alkylthio, Phenylthio, phenyl-niederer Alkylthio oder Heterocyclylthio, wobei der Begriff „Heterocyclyl“ definiert ist als ein oxa-, thia- oder aza-Monoring von 5 oder 6 Ringgliedern mit null bis drei Doppelbindungen und wahlweise einen annelierten Benzo-Ring enthaltend sowie wahlweise durch Formyl und/oder Phenyl substituiert; bei denen das andere der zwei Radikale X_1 und X_2 dargestellt wird durch Formyl, wahlweise durch Hydroxy oder Phenyl substituiertes Imino, Carboxy, niederes Alkoxy-carbonyl, Carbamoyl, N-mono- oder N,N-di-niederer Alkylcarbamoyl, Cyano, niederes Alkylcarbonyl — wahlweise durch Halogen substituiert —; oder wahlweise durch Hydroxy substituiertes niederes Alkyl; Y repräsentiert Sauerstoff, Schwefel, Sulfinyl oder Sulfonyl, muß aber Schwefel, Sulfinyl oder Sulfonyl sein, wenn X_1 Wasserstoff ist und X_2 für Formyl oder niederes Alkyl steht; und die Ringe A und B sind jeweils unsubstituiert oder substituiert durch niederes Alkyl, niederes Alkoxy, niederes Alkanoyloxy, niederes Alkylthio, Carboxy, niederes Alkoxy-carbonyl, Cyano, Halogen und/oder Nitro; unter der Voraussetzung, daß X_1 und X_2 nicht gemeinsam Halogen und Formyl sein können; oder pharmazeutisch annehmbare Salze jener Verbindungen, die eine salzbildende Gruppe enthalten, hergestellt werden.
8. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß Verbindungen der Formel I, in denen das eine der Radikale X_1 und X_2 dargestellt wird durch Wasserstoff, Halogen, Amino, niederes Alkylamino oder di-niederer Alkylamino — im Alkyl-Teil wahlweise durch Carboxy oder niederes Alkoxy-carbonyl substituiert —, niederes Alkylenamino, aza-, oxa- oder thia-niederer Alkylenamino oder Phenylamino, niederes Alkoxy, niederes Alkylthio — wahlweise durch Carboxy oder niederes Alkoxy-carbonyl substituiert —, Benzylthio oder Heterocyclylthio, wobei der Begriff „Heterocyclyl“ definiert ist als ein oxa- oder thia-Monoring von 5 oder 6 Ringgliedern mit 1 oder 2 Doppelbindungen und wahlweise einen annelierten Benzo-Ring enthaltend sowie wahlweise durch Formyl und/oder Phenyl substituiert; in denen das andere der zwei Radikale X_1 und X_2 Formyl, wahlweise durch Hydroxy oder Phenyl substituiertes Imino, Carboxy, Cyano, wahlweise durch Halogen substituiertes niederes Alkylcarbonyl; oder wahlweise durch Hydroxy substituiertes niederes Alkyl; Y repräsentiert Sauerstoff oder Schwefel, muß aber Schwefel sein, wenn X_1 Wasserstoff ist und X_2 für Formyl oder niederes Alkyl steht; und die Ringe A und B sind jeweils unsubstituiert oder substituiert durch niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Halogen und/oder Nitro; unter der Voraussetzung, daß X_1 und X_2 nicht gemeinsam Halogen und Formyl sein können; oder pharmazeutisch annehmbare Salze jener Verbindungen, die eine salzbildende Gruppe enthalten, hergestellt werden.
9. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß 4-Ethoxy-3-formyl-flav-3-en hergestellt wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Flaven- oder Thioflavenderivaten mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden angewandt als Arzneimittel, beispielsweise zur Behandlung von Erkrankungen der Atemwege, zur Verhütung der Lebernekrose sowie zur Immunmodulation.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es sind keine Angaben darüber bekannt, welche Verbindungen bisher zur Behandlung von Erkrankungen der Atemwege, zur Verhütung der Lebernekrose sowie zur Immunmodulation angewandt wurden.

Es sind auch keine Angaben über Verfahren zur Herstellung von Flaven- oder Thioflavenderivaten bekannt.

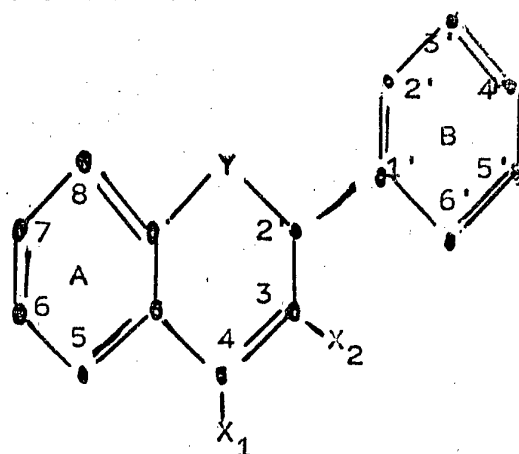
Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung neuer Verbindungen mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, die insbesondere geeignet sind für die Behandlung von Erkrankungen der Atemwege sowie für die Behandlung von Lebererkrankungen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit den gewünschten Eigenschaften und Verfahren zu ihrer Herstellung aufzufinden.

Erfindungsgemäß werden neue Flaven- und Thioflavenderivate der Formel I



hergestellt,

in welchen X_1 und X_2 unabhängig voneinander dargestellt werden durch Wasserstoff, Halogen, unsubstituiertes oder substituiertes Amino oder ein quaternäres Ammoniumsalz, verethertes oder verestertes Hydroxy; freies, verethertes, verestertes oder oxydiertes Mercapto; Nitro; funktionell modifiziertes Formyl; freies oder funktionell modifiziertes Carboxyl; Acyl; ein unsubstituiertes oder substituiertes Kohlenwasserstoff-Radikal, oder ein unsubstituiertes oder substituiertes heterozyklisches Radikal; unter der Voraussetzung, daß mindestens eines der Radikale X_1 und X_2 mittels eines Kohlenstoffatoms an das Ringsystem gebunden ist sowie unter der Voraussetzung, daß X_1 und X_2 nicht gemeinsam Halogen und Formyl sein können; in welchen Y für Sauerstoff, Schwefel, Sulfinyl oder Sulfonyl steht und in welchen die Ringe A und B jeweils unsubstituiert oder substituiert sind; unter den weiteren Voraussetzungen,

- daß Y für Schwefel, Sulfinyl oder Sulfonyl steht, wenn X_1 Wasserstoff ist und X_2 für Methyl, 2-Acetoxy-2-phenylethyl, (C_3 bis C_6) Alkyl, Formyl, 2-Phenyl-ethenyl oder wahlweise durch Methoxy mono- oder di-substituiertes Phenyl steht;
- daß Y für Schwefel, Sulfinyl oder Sulfonyl steht, wenn X_1 Acetyl ist, X_2 Acetoxy ist, A für 5,7-Dimethoxy-1,2-phenylen und B für 2',3'-Diacetoxyphenyl steht;
- daß Y für Schwefel, Sulfinyl oder Sulfonyl steht, wenn X_1 zumindest tri-substituiertes Phenyl ist, X_2 Acetoxy ist, A 5,7-Dimethoxy-1,2-phenylen und B Dimethoxyphenyl ist;
- daß Y für Schwefel, Sulfinyl oder Sulfonyl steht, wenn X_1 für 4-Methylphenyl steht, X_2 Phenyl ist, A 6-Methyl-1,2-phenylen ist und B Phenyl ist;
- daß Y für Schwefel oder Sulfinyl steht, wenn X_2 Wasserstoff und X_1 wahlweise substituiertes Phenyl ist;

sowie auf Salze jener Verbindungen, die eine salzbildende Gruppierung enthalten.

Falls Y für Sulfinyl steht, kann die entsprechende Sulfoxid-Verbindung in ihrer α - oder in ihrer β -Form existieren.

Sofern nicht anderweitig vermerkt, sind „niedere“ Radikale speziell jene Radikale mit bis zu 7, speziell bis zu 4 Kohlenstoffatomen. Der Begriff „substituiert“ im Zusammenhang mit organischen Gruppen oder Radikalen umfaßt stets vorzugsweise eine Mono- oder Di-, aber auch eine Polysubstitution. Ein substituiertes Ring A und B — wie weiter oben bereits erwähnt — repräsentiert einen beispielsweise durch 1, 2, 3 oder 4 Substituenten substituierten Benzenring.

Bei der unsubstituierten oder substituierten Aminogruppe kann es sich um eine primäre, sekundäre oder tertiäre Aminogruppe handeln. Bei den zwei letzterwähnten Aminogruppen kann das Stickstoffatom als Substituenten unsubstituierte oder substituierte aliphatische, zykoaliphatische, zykoaliphatisch-aliphatische, aromatische, araliphatische, heterozyklische oder heterozyklisch-aliphatische Kohlenwasserstoffradikale oder Acyl tragen. Zwei zusammengeordnete Substituenten können aber auch ein unsubstituiertes oder substituiertes zweiwertiges aliphatisches Kohlenwasserstoffradikal sein, so beispielsweise niederes Alkyl, niederes Alkenyl oder niederes Alkadienyl, wobei in allen diesen Fällen die Kohlenstoffatome der Kette wahlweise durch 1 oder 2 — vorzugsweise 1 — Heteroatome ersetzt sind, welche unter jener Gruppe ausgewählt wurden, die beispielsweise Sauerstoff, Schwefel oder unsubstituierten oder substituierten Stickstoff umfaßt.

Sekundäre Aminogruppen sind speziell: niederes Alkylamino wie etwa Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Iso-propylamino oder Di-n-butylamino; Cycloalkylamino wie z. B. Cyclohexylamino; phenyl-niederes Alkylamino wie z. B. Benzylamino; Phenylamino; Heterocyclamino wie z. B. 2-Imidazolylamino; oder heterocyclniederes Alkylamino wie z. B. 2-Imidazolyl-methylamino oder Acylamino.

Tertiäre Aminogruppen sind insbesondere: Di-niederes Alkylamino wie etwa Dimethylamino, Diethylamino, Di-n-propylamino oder Di-isopropylamino; N-Cycloalkyl-N-niederes Alkylamino wie N-Cyclopentyl-N-methylamino; N-Phenyl-N-niederes Alkylamino wie z. B. N-Methyl-N-phenylamino; oder N-Benzyl-N-methylamino; niederes Alkylamino, aza-, oxa- oder thia-niederes Alkylamino, niederes Alkenylamino, niederes Alkadienylamino; oder Di-acylamino.

Niedere Alkylamino und di-niedere Alkylaminogruppen können wahlweise innerhalb der niederen Alkylanteile substituiert sein, vorzugsweise durch Hydroxy und/oder freies oder verestertes Carboxyl. Vorteilhafterweise ist ein Hydroxy-Substituent vom Aminostickstoffatom durch mindestens 2, vorzugsweise 2 oder 3, Kohlenstoffatome separiert. Derartige Gruppen sind beispielsweise: 2-Hydroxyethylamino, N-(2-Hydroxyethyl)-N-methylamino oder di-(2-Hydroxyethyl)-amino. Freies oder verestertes carboxyl-substituiertes niederes Alkylamino ist z. B. (N-Carboxymethyl)amino oder (N-Methoxycarbonylmethyl)amino.

Niederes Alkylamino mit 3 bis 8 — vorzugsweise 5 bis 7 — Ringgliedern ist beispielsweise: Pyrrolidino, 2,5-Dimethylpyrrolidino, Piperidino, 2-Methyl-piperidino, 3-Ethyl-piperidino, Hexahydro-1H-azepino oder Octahydroazocino. Die als aza-, oxa- oder thia-niederes Alkylamino mit 6 bis 8 — vorzugsweise 6 — Ringgliedern erwähnten Komponenten, bei denen ein aza-Stickstoffatom unsubstituiert oder vorzugsweise durch z. B. niederes Alkyl, Hydroxy-($C_2 \dots C_7$)-Alkyl, Phenyl, phenyl-niederes Alkyl oder Pyridyl oder Acyl substituiert vorliegt und in denen das Heteroatom durch mindestens 2 Kohlenstoffatome vom Aminostickstoffatom getrennt ist, sind beispielsweise Piperazino, 4-Methylpiperazino, 4-(2-

Niederes Alkenylenamino hat vorzugsweise 5 bis 7 Ringglieder und ist dadurch gekennzeichnet, daß der Aminostickstoff nicht direkt an die Doppelbindung gebunden ist, wie etwa 2,5-Dihydro-1H-pyrrol-1-yl oder 1,2,3,6-Tetrahydro-1-pyridyl.

Niederes Alkadienlenamino ist z. B. ein sechsgliedriger Ring, z. B. 1,4-Dihydro-1-pyridyl oder vorzugsweise ein fünfgliedriger Ring von aromatischem Charakter wie z. B. 1H-Pyrrrol-1-yl. Eines oder zwei der Kohlenstoffatome können beispielsweise durch Stickstoff ersetzt sein, was z. B. in 1H-Triazol-1-yl, 1H-Pyrazol-1-yl oder vorzugsweise 1H-Imidazol-1-yl-Radikalen resultiert, welche durch die weiter unten für heterozyklische Radikale angegebenen Substituenten substituiert sein können oder welche vorteilhafterweise unsubstituiert sind.

In diesem Zusammenhang als sekundäre oder auch als tertiäre Aminogruppen zu erwähnen sind auch durch Arylamino- oder Arylimino-Gruppen substituierte Aminogruppen wie beispielsweise Phenylhydrazino- oder Phenylazo- oder niedere Alkylamino- oder niedere Alkylimino-Gruppen wie beispielsweise Methylhydrazino oder Methylazo.

Acylamino ist vorzugsweise niederes Alkanoylamino wie etwa Acetylamino, Benzoylamino oder phenyl-niederes Alkanoylamino, wobei beide im Phenylring beispielsweise mit Halogen, Nitro, niederem Alkyl und/oder niederem Alkoxy substituiert sein können.

Di-Acylamino ist z. B. di-niederes Alkanoylamino wie etwa Diacetylamino oder Dibenzoylamino, welches wahlweise in den Phenylringen beispielsweise durch Halogen, niederes Alkyl, niederes Alkoxy und/oder Nitro substituiert ist.

Quaternäre Ammoniumsalze sind von den oben erwähnten entsprechenden tertiären Aminogruppen abgeleitet, enthalten als quaternären Substituenten wahlweise substituiertes niederes Alkyl wie beispielsweise niederes Alkyl, Hydroxy- oder halogen-niederes Alkyl, phenyl-niederes Alkyl, phenoxy-niederes Alkyl oder phenylthio-niederes Alkyl, in welchem die Phenylkomponente in jedem Falle unsubstituiert oder z. B. durch niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Halogen, Trifluormethyl und/oder durch Nitro substituiert sein kann und bei der es sich vorzugsweise um ein tri-niederes Alkylammoniumsalz, aber auch z. B. um ein phenyl-niederes Alkyl-di-niederes Alkylammoniumsalz oder um ein phenoxy-niederes Alkyl-di-niederes Alkylammoniumsalz handeln kann. Sie korrespondieren zu den weiter unten definierten Salzen — speziell mit den als insbesondere pharmazeutisch annehmbar erwähnten nichttoxischen Säureadditionssalzen und dabei speziell wieder mit jenen Salzen, die mit Halogenwasserstoffsäuren, Schwefel- oder Phosphorsäuren gebildet wurden.

Halogen ist z. B. Brom oder Iod, vorzugsweise Fluor und insbesondere Chlor.

Veretheres Hydroxy ist speziell niederes Alkoxy oder niederes Alkoxy, substituiert z. B. durch Halogen, Hydroxy, Amino, mono- oder di-niederes Alkylamino, Epoxy oder vorzugsweise durch freies oder verestertes Carboxyl, z. B. (O-Carboxymethyl)oxy oder (O-Ethoxycarbonylmethyl)oxy; desweiteren niederes Alkenyloxy, Cycloalkyloxy, Phenyloxy, phenyl-niederes Alkoxy, Heterocyclimoxy oder heterocyclyl-niederes Alkoxy wie etwa Pyridyl-oxy oder -methoxy, Furyloxy oder -methoxy oder Thienyl-oxy oder -methoxy.

Verestertes Hydroxy ist vorzugsweise Alkanoyloxy, speziell niederes Alkanoyloxy oder Benzoyloxy, welches wahlweise durch Hydroxy, niederes Alkoxy, Halogen, niederes Alkyl und/oder Nitro substituiert ist; bei dem es sich aber auch um z. B. niederes Alkoxy-carboxyloxy oder N-niederes Alkylthiocarbonyloxy handeln kann.

Veretheres Mercapto ist speziell unsubstituiertes oder substituiertes niederes Alkylthio, substituiert vorzugsweise durch freies oder verestertes Carboxyl wie z. B. (S-Carboxymethyl)-thio oder (S-Ethoxycarbonylmethyl)-thio, aber auch z. B. durch Halogen wie z. B. Trifluormethylthio, Hydroxy, Amino, mono- oder di-niederes Alkylamino oder Epoxy; Phenylthio oder phenyl-niederes Alkylthio, Heterocyclylthio oder heterocyclyl-niederes Alkylthio wie z. B. 2-Imidazolylthio, 2''H-3''-Formyl-2''-phenyl-1''-benzopyran-4''-yl-thio oder 2-Imidazolylmethylthio.

Verestertes Mercapto ist vorzugsweise niederes Alkylsulfonyloxy wie z. B. Methylsulfonyloxy oder auch wahlweise substituiertes Phenylsulfonyloxy, es kann sich aber auch um beispielsweise niederes Alkanoylthio, Thiocyanato oder Benzoylthio handeln, welches wahlweise im Phenylring in der weiter unten beschriebenen Weise substituiert ist.

Oxydiertes Mercapto ist beispielsweise Phenylsulfenyl, phenyl-niederes Alkylsulfenyl, niederes Alkylsulfenyl, Phenylsulfenyl, phenyl-niederes Alkylsulfenyl oder niederes Alkylsulfenyl, wobei die Phenylradikale in der weiter unten beschriebenen Weise substituiert oder unsubstituiert sein können.

Freies oder funktionell modifiziertes Carboxyl ist beispielsweise Carboxy, verestertes Carboxyl, speziell niederes Alkoxy-carbonyl wie etwa Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl; amidiertes Carboxy, speziell Carbamoyl, welches frei vorliegt oder mono- oder di-substituiert ist durch niederes Alkyl, durch di-niederes Alkylaminoalkyl oder durch Phenyl, welches unsubstituiert vorliegt oder für seinen Teil beispielsweise durch Halogen, niederes Alkyl und/oder niederes Alkoxy substituiert ist; und auch die Cyano-Gruppe.

Die Acyl-Radikale einer aliphatischen Karbonsäure sind insbesondere Acyl-Radikale von Alkankarbonsäuren, d. h. Alkanoyl, speziell niedrig-Alkan-Karbonsäuren oder niedere Alkandikarbonsäuren, d. h. niederes Alkanoyl oder carboxy-substituiertes niederes Alkanoyl, aber auch von niederen Alkenkarbonsäuren oder niederen Alkandikarbonsäuren, d. h. niederes Alkenoyl oder carboxy-substituiertes niederes Alkenoyl, wie auch von substituierten niederen Alkankarbonsäuren — beispielsweise substituiert durch Halogen —, d. h. halogen-niederes Alkanoyl wie etwa Trifluoroacetyl.

Die Acyl-Radikale von zykoaliphatischen, zykoaliphatisch-aliphatischen, aromatischen, aromatisch-aliphatischen Karbonsäuren haben — sowohl für den Ring als auch für den wahlweise vorhandenen aliphatischen Teil — die weiter unten angegebene Bedeutung der entsprechenden Kohlenwasserstoffradikale und sind vorzugsweise Cycloalkanoyl, Benzoyl oder phenyl-niederes Alkanoyl. Sie können darüber hinaus Substituenten tragen, so beispielsweise Hydroxy, Halogen, niederes Alkyl und/oder niederes Alkoxy.

Ein unsubstituiertes oder substituiertes Kohlenwasserstoffradikal ist beispielsweise: ein aliphatisches, zykoaliphatisches, zykoaliphatisch-aliphatisches, aromatisches, aromatisch-aliphatisches oder heterozyklisch-aliphatisches Radikal.

Ein aliphatisches Kohlenwasserstoffradikal — unsubstituiert oder substituiert — ist insbesondere Alkyl und dabei speziell niederes Alkyl, es kann sich dabei aber auch um Alkenyl oder Alkynyl — speziell niederes Alkenyl oder niederes Alkynyl — handeln.

Substituenten von aliphatischen Kohlenwasserstoffradikalen sind beispielsweise: freies, verestertes oder veretheres Hydroxy, freies oder veretheres Mercapto, niederes Alkylthio, niederes Alkylsulfenyl, Halogen oder Nitro wie auch freies oder verestertes Carboxyl, Cyano und/oder Formyl.

Niederes Alkyl ist vorzugsweise Methyl, es kann sich aber auch um beispielsweise Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sek-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, n-Hexyl, Isohexyl oder n-Heptyl handeln. Niederes Alkyl kann auch substituiert sein, beispielsweise durch Nitro, Hydroxy, Halogen — speziell Fluor —, Hydroxycyano, Hydroxyamino, niederes

Alkylthio, Acyl — beispielsweise niederes Alkanoyl wie etwa Acetylmethyl — oder durch freies oder verestertes Carboxy, vorzugsweise niederes Alkoxy-carbonyl, beispielsweise Methoxycarbonyl-ethyl; unsubstituiertes oder substituiertes Imino wie etwa freies oder verestertes Hydroxyimino, niederes Alkylimino oder unsubstituiertes oder substituiertes Phenylimino; Acyloxyimino wie beispielsweise Acetyloxyiminomethyl, di-niederes Alkylimmonio-niederes Alkyl wie z. B.

Dimethylimmoniomethyl, Amino, mono- oder di-niederes Alkylamino oder niederes Alkylenamino wie beispielsweise Pyrrolidino oder Piperidino. Eine desweiteren mögliche substituierte niedere Alkylgruppe ist jene niedere Alkylgruppe, die durch eine 2,2-di-niedere Alkyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yliden-Gruppe substituiert ist, wie etwa (2,2-Dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yliden)-methyl.

Niederes Alkenyl ist beispielsweise: Vinyl, Allyl, 1-Propenyl, Isopropenyl, 1- oder 2-Methallyl oder 2- oder 3-Butenyl. Niederes Alkynyl ist beispielsweise: Propargyl oder 2-Butynyl.

Niederes Alkenyl kann z. B. durch freies oder verestertes Carboxy, Nitro, niederes Alkylsulfinyl, niederes Alkylsulfonyl, Aryl oder niederes Alkylthio substituiert sein. Niederes Alkynyl kann z. B. durch Aryl oder freies oder verestertes Carboxy substituiert sein.

Ein unsubstituiertes oder substituiertes zykoaliphatisches oder zykoaliphatisch-aliphatisches Radikal ist beispielsweise mono-, bi- oder polyzyklisches Cycloalkyl, Cycloalkenyl oder cycloalkyl-niederes Alkyl, cycloalkenyl-niederes Alkyl, cycloalkyl-niederes Alkenyl oder cycloalkenyl-niederes Alkenyl, wobei das Cycloalkyl-Radikal bis zu 12 — beispielsweise 3 bis 8 —, speziell jedoch 3 bis 6 Ringkohlenstoffatome enthält, wohingegen ein Cycloalkenyl-Radikal beispielsweise bis zu 12, vorzugsweise aber 5 bis 6 Kohlenstoffatome und eine oder zwei Doppelbindungen aufweist. Der aliphatische Teil eines zykoaliphatisch-aliphatischen Radikals kann bis zu 7 — vorzugsweise jedoch bis zu 4 — Kohlenstoffatome enthalten. Die angegebenen zyklischen Radikale können auf Wunsch in einer Weise mono-, di- oder polysubstituiert sein, welche jener Weise analog ist, die bei den weiter unten angegebenen aromatischen Radikalen der Fall ist.

Ein unsubstituiertes oder substituiertes aromatisches Kohlenwasserstoffradikal, d. h. Aryl, ist beispielsweise ein monozyklisches, bityklisches oder polyzyklisches aromatisches Radikal wie etwa das Phenyl- oder Naphthyl-Radikal, welches wahlweise in der Art substituiert sein kann, wie sie weiter unten für die Ringe A und B beschrieben wird. Ein unsubstituiertes oder substituiertes aromatisch-aliphatisches Kohlenwasserstoffradikal ist beispielsweise ein aliphatisches Kohlenwasserstoffradikal, welches bis zu 3 mono-, bi- oder polyzyklische aromatische Radikale trägt, welche ihrerseits auch substituiert sein können. Speziell handelt es sich um phenyl-niederes Alkyl, es kann aber auch phenyl-niederes Alkenyl oder phenyl-niederes Alkynyl sein. Diese Radikale können — sofern gewünscht — im aromatischen Teil mono-, di- oder polysubstituiert sein, wie dies weiter unten für die Ringe A und B beschrieben wird, sie können aber auch im aliphatischen Teil entsprechend substituiert sein, wie dies weiter oben für die aliphatischen Kohlenwasserstoffradikale beschrieben wurde.

Ein heterozyklisches Radikal als solches oder in einer heterozyklisch-aliphatischen Gruppe, wie auch als „Heterocyclyl“ unter bisherigem oder später folgenden Bezug in Verbindung mit organischen Gruppen oder Radikalen, z. B. innerhalb von Ausdrücken wie heterocycloxy, heterocyclyl-niederes Alkoxy, heterocyclylthio, heterocyclyl-niederes Alkylthio, Heterocyclylamino oder heterocyclyl-niederes Alkylamino bezeichnet, ist z. B. ein monozyklisches heterozyklisches Radikal mit 3 bis 8 — vorzugsweise 5 bis 8 — und vorteilhafterweise 5 oder 6 Ringgliedern, welches vorzugsweise vermittelt eines Ringkohlenstoffatoms an die angelagerte Komponente gebunden ist. Ein heterozyklisches Radikal als ein Wert von X ist stets vermittelt eines Kohlenstoffatoms an den 3-Methyliden-Substituenten der Flavanon-Komponente gebunden. Es enthält z. B. 0 bis 4, vorzugsweise 1, 2 oder 3 Doppelbindungen und trägt vorteilhafterweise aromatischen Charakter; im letzteren Falle wird es als „Heteroaryl“ bezeichnet.

„Heterocyclyl“ enthält gewöhnlich 1 bis 4 — identische oder unterschiedliche — Heteroatome als Ringglieder — speziell Stickstoff-, Sauerstoff- und/oder Schwefelatome. Bevorzugt sind aza-, oxa-, thia-, thiaza-, thiadiaz-, oxaza- oxadiaz-, diaza-, triaza- oder tetraza-Monozyklen. Monozyklisches „Heterocyclyl“ kann wahlweise z. B. 1 oder 2, vorzugsweise 1 annelierten Benzo-Ring enthalten.

Monozyklisches fünfgliedriges Heteroaryl ist z. B. Pyrrol, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Furyl, Thienyl, Isoxazolyl, Oxazolyl, Oxadiazolyl, Isothiazolyl, Thiazolyl oder Thiadiazolyl, wohingegen monozyklisches sechsgliedriges Heteroaryl z. B. Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl oder Triazinyl ist. Mit einem Benzo-Ring anneliertes monozyklisches Heteroaryl ist z. B. Indolyl, Isoindolyl, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Benzothienyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Chinolinyl oder Isochinolinyl. Keinen aromatischen Charakter tragendes monozyklisches fünf- oder sechsgliedriges Heterocyclyl ist vorzugsweise das teilweise gesättigte entsprechende Heteroaryl — z. B. Dihydropyrrol, wie etwa 4,5-Dihydro-3-pyrrolyl, Dihydrooxazolyl wie etwa 4,5-Dihydro-2-oxazolyl, oder 1,2-Dihydropyrimidinyl wie etwa 1,2-Dihydro-4-pyrimidinyl oder Tetrahydro-triazinyl wie etwa Tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl.

Heterocyclyl-Radikale sind unsubstituiert oder können substituiert sein — so etwa mono- oder polysubstituiert, wie etwa speziell disubstituiert durch Hydroxy, niederes Alkoxy, niederes Alkanoyloxy, Halogen, Mercapto, niederes Alkylthio, Phenylthio, niederes Alkyl, hydroxy-niederes Alkyl, niederes alkoxy-niederes Alkyl, carboxy-niederes Alkyl, wahlweise N-niederes alkyliertes Mino-niederes Alkyl, Amino, niederes Alkylamino, diniederes Alkylamino, niederes Alkenamino, aza-, oxa- oder thia-niederes Alkylenamino, oder Acylamino wie etwa niederes Alkoxy-carbonyl, wahlweise substituiertes Carbomoyl wie etwa N-mono- oder N,N-di-niederes alkyliertes Carbamoyl, Cyano, Sulfo oder Sulfamoyl; Phenyl, wahlweise substituiert durch niederes Alkyl, Nitro, niederes Alkoxy und/oder durch Halogen; Cycloalkyl, Nitro, Oxo und/oder Oxido.

Im Zusammenhang mit Ausdrücken wie Phenylloxy, phenyl-niederes Alkoxy, Phenylthio, phenyl-niederes Alkylthio, Phenylamino, phenyl-niederes Alkylamino, Benzoylthio, Phenylsulfinyl, phenyl-niederes Alkylsulfinyl, Phenylsulfonyl oder phenyl-niederes Alkylsulfonyl genannte Phenyl-Radikale sind unsubstituiert oder können in exakt der gleichen Weise substituiert sein, wie sie weiter oben für Heterocyclyl-Radikale beschrieben wurde, dies allerdings mit Ausnahme von Oxo- und Oxido-Substituenten, die im Falle von Phenyl nicht geeignet sind.

Funktionell modifiziertes Formyl ist zum Beispiel ein Acetal oder Semiactal, wie etwa ein di-niederes Alkylacetal oder ein niedrig-Alkyl-Semiactal wie zum Beispiel Dimethylacetal, Diethylacetal oder Ethylsemiactal, ein Oxim oder Oxim-ether wie etwa ein oxim-niederes Alkylether wie zum Beispiel an Oximethylether oder ein Oxim-ethylether, unsubstituiertes oder substituiertes Imin wie etwa niederes-Alkyl- oder -Arylimin, zum Beispiel ein Methyl-, Ethyl- oder Phenylimin, unsubstituiertes oder substituiertes Hydräzon wie etwa niedrig-alkyl- oder -aryl-substituiertes Hydräzon, zum Beispiel ein methyl- ethyl- oder phenyl-substituiertes Hydräzon, Semicarbazon oder Thiosemicarbazon.

Ein niedrig-Alkyl- oder -Aryl-Substituent, wie etwa ein niedrig-Alkyl- oder -Aryl-Substituent, kann durch freies, vorverestertes oder verestertes Hydroxy wie

etwa Hydroxy, niederes Alkoxy oder niederes Alkanoyloxy; verethertes Mercapto wie etwa niederes Alkylthio; sekundäres oder tertiäres Amino wie etwa niederes Alkylamino, di-niederes Alkylamino, niederes Alkylamin, aza-, oxa- oder thia-niederes Alkylamin oder Acylamino; niederes Alkyl; Halogen; freies oder funktionell modifiziertes Carboxyl wie etwa Carboxy, niederes Alkoxy-carbonyl, Carbamoyl, N-mono- oder N,N-di-niederes Alkyl-carbamoyl oder Cyano; Nitro; oder amidiertes Sulfo, wie etwa Sulfamoyl, N-niederes Alkyl-, N,N-di-niederes Alkyl- oder N-Phenylsulfamoyl. Weitere in Betracht kommende Substituenten sind z. B. Amino, Siacylamino oder Sulfo, oder Methylendioxy.

Ist der niedere Alkyl-Teil der Radikale niederes Alkoxy-carbonyl, niederes Alkoxy, niederes Alkylthio, niederes Alkylamino, di-niederes Alkylamino, N-niederes Alkyl- oder N,N-di-niederes Alkyl-carbamoyl und ähnlicher durch Hydroxy, Mercapto, Amino oder niederes Alkylamino substituiert, dann wird Methyl nicht als ein Wert für niederes Alkyl vorgesehen — dies auf Grund fehlender Stabilität jener Verbindungen.

Cycloalkyl ist z. B. Cyclohexyl oder Cyclopropyl.

Niederes Alkoxy ist z. B. Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy oder tert-Butoxy.

Niederes Alkylthio ist beispielsweise Methylthio, Ethylthio, n-Propylthio, Isopropylthio, n-Butylthio oder tert-Butylthio.

Niederes Alkenyloxy ist beispielsweise Vinyloxy oder Allyloxy.

Cycloalkyloxy ist beispielsweise Cyclopentyloxy, Cyclohexyloxy oder auch Cyclopropyloxy oder Cycloheptyloxy.

Phenyl-niederes Alkoxy ist beispielsweise Benzoyloxy, 2-Phenylethoxy oder Diphenylmethoxy.

Phenyl-niederes Alkylthio ist zum Beispiel Benzylthio oder 2-Phenylethylthio.

Niederes Alkoxy-carbonyloxy ist zum Beispiel Methoxy-carbonyloxy oder Ethoxy-carbonyloxy.

Niederes Alkylthiocarbamoyloxy ist zum Beispiel N-Methylthiocarbamoyloxy.

Alkanoyloxy ist z. B. Palmitoyloxy; niederes Alkanoyloxy, welches bevorzugt wird, repräsentiert Formyloxy oder niederes Alkyl-carbonyloxy, z. B. Acetoxy, Propionyloxy, Butyryloxy, Isobutyryloxy, Pivaloyloxy oder Valeroyloxy.

Niederes Alkanoylthio ist zum Beispiel Formylthio, Acetylthio, Propionylthio, Isobutyrylthio, Pivaloylthio oder Valeroylthio.

Niederes Alkanoyl umfaßt Formyl und niederes Alkyl-carbonyl, z. B. Acetyl, Propionyl, n-Butyryl, Pivaloyl oder Valeroyl; Alkanoyl ist z. B. Palmitoyl.

Carboxy-substituiertes niederes Alkanoyl ist zum Beispiel Oxaloyl, Malonoyl, Sukzinoyl, Glutaroyl oder Adipinoyl.

Niederes Alkenoyl ist z. B. Propenoyl (Acryloyl), 2-Butenoyl (Crotonoyl) oder 3-Butenoyl.

Carboxy-substituiertes niederes Alkenoyl ist z. B. Maleinoyl oder Fumaroyl.

Cycloalkanoyl ist vorzugsweise Cyclo (C₃...C₈)alkanoyl, wie etwa Cyclohexanoyl.

Niederes Alkylsulfonil ist zum Beispiel Methylsulfonil, Ethylsulfonil, n-Propylsulfonil, Isopropylsulfonil, n-Butylsulfonil,

Isobutylsulfonil oder tert-Butylsulfonil.

Niederes Alkylsulfonil ist zum Beispiel Methylsulfonil, Ethylsulfonil, n-Propylsulfonil, Isopropylsulfonil, n-Butylsulfonil, Isobutylsulfonil oder tert-Butylsulfonil.

Phenylsulfonyloxy ist im Phenyl-Teil wahlweise in einer Art substituiert, die der im Falle der weiter oben angegebenen aromatischen Radikale dargestellten Weise entspricht, und vorzugsweise handelt es sich um Phenylsulfonyloxy oder p-Toluensulfonyloxy.

Phenyl-niederes Alkylsulfonil ist zum Beispiel Benzylsulfonil oder 2-Phenylethylsulfonil.

Phenyl-niederes Alkylsulfonil ist zum Beispiel Benzylsulfonil oder 2-Phenylethylsulfonil.

Die Verbindungen der Formel I besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Sie stimulieren beispielsweise den mukoziliären Transport in den Bronchien, und sie modifizieren die Sekretion und die Viskoelastizität des von bronchialen und trachealen Drüsen produzierten Schleimes. Diese Eigenschaften machen die Verbindungen brauchbar für die Behandlung von Erkrankungen der Atemwege wie beispielsweise chronischer Bronchitis bei Säugern.

Die Stimulierung des mukoziliären Transportes kann mit dem pharmakologischen Modell des Frosch-Ösophagus demonstriert werden. In diesem System wird die Transportgeschwindigkeit von Teilchen durch das mit Zilien ausgestattete Epithel des Frosch-Ösophagus nach Puchelle et al (Bull. Physiol. path. resp. 12, 771-779, 1976) gemessen.

Durch das Zusetzen von Lösungen von zu prüfenden Verbindungen auf den Frosch-Ösophagus ist eine Zunahme der Transportgeschwindigkeit zu messen. Diese Wirkung tritt auf, wenn Lösungen von Verbindungen der Formel I mit einer Konzentration von lediglich 10⁻³ ... 10⁻⁴ M oder darunter verwendet werden.

Die entspannende Wirkung dieser Verbindungen auf die glatten Muskeln der Bronchien kann durch die Schutzwirkung demonstriert werden, welche diese Verbindungen gegenüber dem durch Histamin-Aerosol bei Meerschweinchen induzierten Bronchialspasmus ausüben. Eine Vorbehandlung von Meerschweinchen über den intraperitonealen Weg mit Verbindungen der Formel I in einer Ausbrennung von 100 mg/kg oder darüber ermöglicht es den Tieren, dem Histamin-Aerosol länger als 5 min zu widerstehen; Kontrolltiere widerstehen nicht länger als 1 min 30 s.

Die Modifikation der Viskoelastizität von Schleimproben, hervorgerufen durch Verbindungen der Formel I, kann auch mit einem Mikrorheometer nach C. Marriott (Advances in experimental Medicine and Biology, 144, 75-84, 1981) gemessen werden.

Der Schleim wird von frischen Schweinemagenausschabungen genommen und vor der Verwendung biochemisch gereinigt.

Die Prüfverbindungen werden in spezifischen Lösungsmitteln, destilliertem Wasser, Phosphat-Puffer, methanolwässrigem Gemisch oder in DMSO (Dimethylsulfoxid) aufgelöst. Zugesetzt werden 50-mg-Schleim-Aliquote mit 5 ... 10 µl der Prüflösung.

Die Proben werden vermisch, zentrifugiert und 30 min lang bebrütet, damit es zu einer Wechselwirkung kommen kann. Die Proben werden sodann in die Küvette eines Schwingkugel-Magnetmikrorheometers eingebracht, worauf eine 200-µm-Eisenkugel mittig in die Probe eingebracht wird und 5 min dort verbleibt, um die Relaxation stattfinden zu lassen. Das rheologische Verhalten wird bei 25°C über den Frequenzbereich von 0,1 bis 20 Hz hinweg geprüft. Durch Verwendung der Verbindungen der Formel I wird der Elastizitätsmodul G' von Schleim verändert, vorzugsweise reduziert, aber auch vergrößert.

Die schleimregulierenden Eigenschaften der Verbindungen der Formel I können durch Anwendung der „Ussing-Kammermethode“, beschrieben in Respirat. Environ. Exercice Physiol. 49, 1027-1031 (1980) bewertet werden.

Bei dieser Methode werden Stücke der Schweinetrachea in physiologischer Kochsalzlösung lebend erhalten. Die Exkrete der Trachealdrüsen werden mittels Lichtmikroskop beobachtet. Die Schleimabgabe wird entweder durch Elektrostimulation oder durch das Zusetzen von Pilocarpin zum Inkubationsmedium ausgelöst. Die Anzahl und die Fläche der Schleim-Colliculi wird mittels eines Videobandgerätes aufgezeichnet. Das Zusetzen der Verbindungen der Formel I in das Inkubationsmedium

niederes Alkylamino, N-phenyl-niederes-alkyl-N-niederes Alkylamino, niederes Alkylenamino, aza-, oxa- oder thia-niederes Alkylenamino, Heterocyclylamino, heterocyclyl-niederes Alkylamino, niederes Alkanoylamino, Benzoylamino, phenyl-niederes Alkylcarbonylamino oder Phenylhydrazino; ein tri-niederes Alkylammoniumsalz; unsubstituiertes oder substituiertes niederes Alkoxy, niederes Alkenyloxy, Phenylloxy, phenyl-niederes Alkoxy, Heterocycliloxy, heterocyclyl-niederes Alkoxy, niederes Alkoxy-carbonyloxy, Formyloxy, (C₂...C₇) Alkylcarbonyloxy oder Benzoyloxy; Mercapto, unsubstituiertes oder substituiertes niederes Alkylthio, Phenylthio oder phenyl-niederes Alkylthio, Heterocyclylthio oder heterocyclyl-niederes Alkylthio; und in denen das andere der zwei Radikale X₁ und X₂ dargestellt wird durch Formyl, durch ein niederes Alkanol acetalisiertes oder semiacetalisiertes Formyl, wahlweise durch Hydroxy substituiertes Imino, niederes Alkoxy, niederes Alkyl, unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl, oder unsubstituiertes oder substituiertes Amino; Carboxy, niederes Alkoxy-carbonyl, wahlweise N-niedrig-alkyliertes, N,N-di-niedrig-alkyliertes oder N-phenyliertes Carbamoyl, oder Cyano; unsubstituiertes oder substituiertes niederes Alkylcarbonyl, Benzoyl oder phenyl-niederes Alkylcarbonyl; oder ein unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynyl-Radikal, unsubstituiertes oder substituiertes Cycloalkyl, Cycloalkenyl, cycloalkyl-niederes Alkyl, cycloalkenyl-niederes Alkyl, cycloalkyl-niederes Alkenyl, oder ein unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl oder phenyl-niederes Alkyl oder unsubstituiertes oder substituiertes, durch ein Kohlenstoffatom gebundenes Heterocyclyl, oder heterocyclyl-niederes Alkyl; wobei der Begriff „Heterocyclyl“ stets definiert ist als ein aza-, thia-, oxa-, thiaza-, oxaza-, diaza-, triaza- oder tetraza-Monokreis von 3 bis 8 Ringgliedern mit null bis vier Doppelbindungen und wahlweise einen annelierten Benzo-Ring enthaltend; unter der Voraussetzung, daß X₁ und X₂ nicht gemeinsam Halogen und Formyl sein können; Y repräsentiert Sauerstoff, Schwefel, Sulfinyl oder Sulfonyl; und die Ringe A und B sind jeweils unsubstituiert oder durch 1, 2 oder 3 Substituenten substituiert; sowie Salze jener Verbindungen, die eine salzbildende Gruppe enthalten.

Eine weitere bevorzugte Verkörperung der vorliegenden Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel I, in denen eines der Radikale X₁ und X₂ Wasserstoff ist und das andere dargestellt wird durch Formyl — durch ein niederes Alkanol acetalisiert oder semiacetalisiert —; wahlweise durch Hydroxy substituiertes Imino, niederes Alkoxy, niederes Alkyl, unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes oder substituiertes Amino; Carboxy; niederes Alkoxy-carbonyl, wahlweise N-niedrig-alkyliertes, N,N-di-niedrig-alkyliertes oder N-phenyliertes Carbamoyl, oder Cyano; unsubstituiertes oder substituiertes niederes Alkylcarbonyl, Benzoyl oder phenyl-niederes Alkylcarbonyl; oder ein unsubstituiertes oder substituiertes Alkynyl-Radikal, unsubstituiertes oder substituiertes Cycloalkyl, Cycloalkenyl, cycloalkyl-niederes Alkyl, cycloalkenyl-niederes Alkyl, cycloalkyl-niederes Alkenyl, cycloalkenyl-niederes Alkenyl, phenyl-niederes Alkyl oder durch ein Kohlenstoffatom gebundenes unsubstituiertes oder substituiertes Heterocyclyl, oder heterocyclyl-niederes Alkyl;

wobei der Begriff „Heterocyclyl“ stets definiert ist als aza-, thia-, oxa-, thiaza-, oxaza-, diaza-, triaza- oder tetraza-Monokreis von 3 bis 8 Ringgliedern mit null bis vier Doppelbindungen und wahlweise einen annelierten Benzo-Ring enthaltend; Y repräsentiert Sauerstoff, Schwefel, Sulfinyl oder Sulfonyl; und die Ringe A und B sind jeweils unsubstituiert oder durch 1, 2 oder 3 Substituenten substituiert; sowie Salze jener Verbindungen, die eine salzbildende Gruppe enthalten.

Insbesondere bevorzugt sind jene Verbindungen der Formel I, in denen eines der Radikale X₁ und X₂ dargestellt ist durch Halogen, Amino, ein tri-niederes Alkylammonium-Salz, Formyloxy, niederes Alkoxy-carbonyloxy oder Mercapto; oder dargestellt wird durch wahlweise substituiertes Phenylamino, Phenylhydrazino, Benzoylamino, Phenylloxy, Benzoyloxy, Phenylthio, N-phenyl-N-niederes Alkylamino, phenyl-niederes Alkylamino, N-phenyl-niederes-alkyl-N-niederes Alkylamino, phenyl-niederes Alkylcarbonylamino, phenyl-niederes Alkoxy oder phenyl-niederes Alkylthio, Heterocyclylamino, heterocyclyl-niederes Alkylamino, Heterocycliloxy, heterocyclyl-niederes Alkoxy, Heterocyclylthio oder heterocyclyl-niederes Alkylthio; wobei es sich bei den an den Radikalen X₁ bzw. X₂ vorhandenen Substituenten wahlweise um Hydroxy, niederes Alkoxy, niederes Alkanoyloxy, niederes Alkylthio, Amino, niederes Alkylamino, di-niederes Alkylamino, Acylamino, di-Acylamino, niederes Alkyl, Phenyl, Halogen, Formyl, Carboxy, niederes Alkoxy-carbonyl, Carbamoyl, N-mono- oder N,N-di-niedriges Alkylcarbonyl, Cyano, Nitro, Sulfo oder Sulfamoyl, N-niederes Alkyl-, N,N-di-niederes Alkyl- oder N-Phenylsulfamoyl handelt;

oder in denen eines der Radikale X₁ und X₂ unsubstituiertes oder substituiertes niederes Alkylamino, di-niederes Alkylamino, Cycloalkylamino, N-cycloalkyl-N-niederes Alkylamino, niederes Alkylenamino, aza-, oxa- oder thia-niederes Alkylenamino, niederes Alkanoylamino, niederes Alkoxy, niederes Alkenyloxy, (C₂...C₇) Alkylcarbonyloxy oder niederes Alkylthio darstellt, wobei es sich bei den an den Radikalen X₁ bzw. X₂ vorhandenen Substituenten um Hydroxy, niederes Alkoxy, niederes Alkanoyloxy, Amino, niederes Alkylamino, di-niederes Alkylamino, Acylamino, di-Acylamino, Carboxy, niederes Alkoxy-carbonyl, Carbamoyl, N-mono- oder N,N-di-niederes Alkylcarbonyl, Cyano oder wahlweise durch Carboxy, niederes Alkoxy-carbonyl oder Cyano substituiertes Phenyl handelt;

und in denen das andere der zwei Radikale X₁ und X₂ dargestellt wird durch Formyl, durch ein niederes Alkanol acetalisiertes oder semiacetalisiertes Formyl, wahlweise durch Hydroxy substituiertes Imino, niederes Alkoxy, niederes Alkyl oder Amino, welches seinerseits substituiert sein kann durch niederes Alkyl, Phenyl oder Carbamoyl; Carboxy, niederes Alkoxy-carbonyl, Carbamoyl, N-mono- oder N,N-di-niederes Alkylcarbonyl oder Cyano;

oder dargestellt wird durch ein unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynyl-Radikal, unsubstituiertes oder substituiertes Cycloalkyl, Cycloalkenyl, cycloalkyl-niederes Alkyl, cycloalkenyl-niederes Alkyl, cycloalkyl-niederes Alkenyl oder cycloalkenyl-niederes Alkenyl oder ein unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl- oder phenyl-niederes Alkyl-Radikal, unsubstituiertes oder substituiertes Phenylimino, N-phenyliertes Carbamoyl, niederes Alkylcarbonyl, Benzoyl oder phenyl-niederes Alkylcarbonyl, oder unsubstituiertes oder substituiertes, durch ein Kohlenstoffatom gebundenes Heterocyclyl, oder heterocyclyl-niederes Alkyl,

wobei es sich bei den an den Radikalen X₁ bzw. X₂ vorhandenen Substituenten um Hydroxy, niederes Alkoxy, niederes Alkanoyloxy, Halogen, Mercapto, niederes Alkylthio, Carboxy, niederes Alkoxy-carbonyl, Carbamoyl, N-mono- oder N,N-di-niederes Alkylcarbonyl, Cyano, Nitro, Amino, niederes Alkylamino, di-niederes Alkylamino, Acylamino, Diacylamino, niederes Alkylenamino, Phenyl oder niederes Alkyl handelt;

wobei der Begriff „Heterocyclyl“ stets definiert ist als ein aza-, thia-, oxa-, thiaza-, oxaza-, diaza-, triaza- oder tetraza-Monoring von 3 bis 8 Ringgliedern mit null bis vier Doppelbindungen und wahlweise einen annelierten Benzo-Ring enthaltend; unter der Voraussetzung, daß X₁ und X₂ nicht zusammen Halogen und Formyl sein können; Y repräsentiert Sauerstoff, Schwefel, Sulfinyl oder Sulfonyl; und die Ringe A und B sind jeweils unsubstituiert oder durch 1, 2 oder 3 Substituenten substituiert, wobei letztere unter Hydroxy, niederem Alkoxy, niederem Alkanoyloxy, niederem Alkylthio, Amino, niederem Alkylamino, di-

niederem Alkylamino, Acylamino, di-Acylamino, niederem Alkyl, Halogen, Carboxy, niederem Alkoxy-carbonyl, Carbamoyl, N-mono- oder N,N-di-niederem Alkyl-carbamoyl, Cyano, Nitro, Sulfo, Sulfamoyl, N-niederem Alkyl-, N,N-di-niederem Alkyl oder N-Phenylsulfamoyl ausgewählt werden; sowie pharmazeutisch annehmbare Salze jener Verbindungen, die eine salzbildende Gruppe enthalten.

Desgleichen insbesondere bevorzugt sind jene Verbindungen der Formel I, in denen eines der Radikale X_1 und X_2 Wasserstoff darstellt; und das andere ist durch ein niederes Alkanol acetalisiertes oder semiacetalisiertes Formyl, wahlweise durch Hydroxy substituiertes Imino, niederes Alkoxy oder Amino, welches seinerseits wahlweise durch niederes Alkyl, Phenyl oder Carbamoyl substituiert sein kann; Carboxy, niederes Alkoxy-carbonyl, Carbamoyl, N-mono- oder N,N-di-niederem Alkyl-carbamoyl oder Cyano;

oder repräsentiert ein unsubstituiertes oder substituiertes Alkynyl-Radikal, unsubstituiertes oder substituiertes Cycloalkyl, Cycloalkenyl, cycloalkyl-niederem Alkyl, cycloalkenyl-niederem Alkyl, cycloalkyl-niederem Alkenyl oder cycloalkenyl-niederem Alkenyl, unsubstituiertes oder substituiertes Phenylimino, N-phenyliertes Carbamoyl, niederes Alkyl-carbonyl, Benzoyl oder phenyl-niederem Alkyl-carbonyl, phenyl-niederem Alkyl oder durch ein Kohlenstoffatom gebundenes unsubstituiertes oder substituiertes Heterocyclyl, oder heterocyclyl-niederem Alkyl;

wobei der Begriff „Heterocyclyl“ stets definiert ist als ein aza-, thia-, oxa-, thiaza-, oxaza-, diaza-, triaza- oder tetraza-Monoring von 3 bis 8 Ringgliedern mit null bis vier Doppelbindungen sowie wahlweise einen annelierten Benzo-Ring enthaltend;

wobei es sich bei den an den Radikalen X_1 bzw. X_2 wahlweise vorhandenen Substituenten um Hydroxy, niederes Alkoxy, niederes Alkanoyloxy, Halogen, Mercapto, niederes Alkylthio, Carboxy, niederes Alkoxy-carbonyl, Carbamoyl, N-mono- oder N,N-di-niederem Alkyl-carbamoyl, Cyano, Nitro, Amino, niederes Alkylamino, di-niederem Alkylamino, Acylamino, Diacylamino, niederes Alkylamino, Phenyl oder niederes Alkyl handelt;

wobei Y Sauerstoff, Schwefel, Sulfinyl oder Sulfonyl repräsentiert; und die Ringe A und B sind jeweils unsubstituiert oder durch 1, 2 oder 3 Substituenten substituiert, wobei letztere unter Hydroxy, niederem Alkoxy, niederem Alkanoyloxy, niederem Alkylthio, Amino, niederem Alkylamino, di-niederem Alkylamino, Acylamino, di-Acylamino, niederem Alkyl, Halogen, Carboxy, niederem Alkoxy-carbonyl, Carbamoyl, N-mono- oder N,N-di-niederem Alkyl-carbamoyl, Cyano, Nitro, Sulfo, Sulfamoyl, N-niederem Alkyl-, N,N-di-niederem Alkyl- oder N-Phenylsulfamoyl ausgewählt wurden; sowie pharmazeutisch annehmbare Salze jener Verbindungen, die eine salzbildende Gruppe enthalten.

In großem Maße bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I, in denen eines der Radikale X_1 und X_2 dargestellt wird durch Wasserstoff, Halogen, Amino, niederes Alkylamino oder di-niederem Alkylamino, wobei der Alkyl-Teil wahlweise durch Carboxy oder niederes Alkoxy-carbonyl, niederes Alkylamino, aza-, oxa- oder thia-niederem Alkylamino oder Phenylamino, niederes Alkanoylamino, niederes Alkoxy — wahlweise substituiert durch Carboxy oder niederes Alkoxy-carbonyl —, Phenylloxy, wahlweise durch Carboxy oder niederes Alkoxy-carbonyl substituiertes niederes Alkylthio, Phenylthio, phenyl-niederem Alkylthio oder Heterocyclylthio, wobei der Begriff „Heterocyclyl“ definiert ist als ein oxa-, thia- oder aza-Monoring von 5 oder 6 Ringgliedern mit null bis drei Doppelbindungen, der wahlweise einen annelierten Benzo-Ring enthält und der wahlweise durch Formyl und/oder Phenyl substituiert ist; in denen das andere der zwei Radikale X_1 und X_2 dargestellt wird durch Formyl, wahlweise durch Hydroxy oder Phenyl substituiertes Imino, Carboxy, niederes Alkoxy-carbonyl, Carbamoyl, N-mono- oder N,N-di-niederem Alkyl-carbamoyl, Cyano, wahlweise durch Halogen substituiertes niederes Alkyl-carbonyl; oder wahlweise durch Hydroxy substituiertes niederes Alkyl; Y repräsentiert Sauerstoff, Schwefel, Sulfinyl oder Sulfonyl, muß aber Schwefel, Sulfinyl oder Sulfonyl sein, wenn X_1 Wasserstoff ist, und X_2 ist Formyl oder niederes Alkyl; und die Ringe A und B sind jeweils unsubstituiert oder substituiert durch niederes Alkyl, niederes Alkoxy, niederes Alkanoyloxy, niederes Alkylthio, Carboxy, niederes Alkoxy-carbonyl, Cyano, Halogen und/oder Nitro; unter der Voraussetzung, daß X_1 und X_2 nicht gemeinsam Halogen und Formyl sein können; oder pharmazeutisch annehmbare Salze jener Verbindungen, die eine salzbildende Gruppe enthalten.

Generell bevorzugt sind jene Verbindungen der Formel I, in denen Y für Sauerstoff oder Schwefel steht.

Desgleichen bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I, in denen X_1 und X_2 — unabhängig voneinander — dargestellt werden durch Wasserstoff, Halogen, Amino, niederes Alkylamino oder di-niederem Alkylamino, wobei der niederes-Alkyl-Teil wahlweise durch Amino substituiert ist, niederes Alkylamino, di-niederem Alkylamino, freies oder funktionell modifiziertes Carboxyl; Phenylamino oder phenyl-niederem Alkylamino, bei dem der Phenyl-Teil wahlweise durch Hydroxy, niederes Alkoxy, niederes Alkyl, freies oder funktionell modifiziertes Carboxyl oder Halogen substituiert ist; freies oder funktionell modifiziertes Carboxyl oder Halogen; N-Phenyl-N-niederem-Alkylamino-Phenyl und niederes Alkyl — wahlweise in der oben beschriebenen Weise substituiert; niederes Alkylamino mit 5 bis 7 Ringgliedern; niederes Alkanoylamino oder Benzoylamino; wahlweise durch funktionell modifiziertes Carboxyl, Halogen, Hydroxy, Amino, niederes Alkylamino, di-niederem Alkylamino oder Epoxy substituiertes niederes Alkoxy; Phenylloxy, phenyl-niederem Alkoxy; niederes Alkanoyloxy, Formylloxy oder Benzoyloxy; wahlweise durch freies oder funktionell modifiziertes Carboxyl, Halogen, Hydroxy, Amino, niederes Alkylamino, di-niederem Alkylamino oder Epoxy substituiertes niederes Alkylthio; Phenylthio, Benzylthio oder eine Gruppe -S-Het, in welcher Het dargestellt ist durch ein monocykliches oder bicykliches oxa-, aza-, thia-, thiaza-, oxaza- oder diaza-zykliches Radikal — gesättigt oder ungesättigt — beispielsweise von aromatischem Charakter, welches 2 bis 9 Ringkohlenstoffatome enthält und wahlweise substituiert ist durch Formyl, Phenyl, niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Halogen, Carboxy, verestertes oder amidiertes Carboxyl oder Cyano; Formyl, wahlweise durch Hydroxy, niederes Alkyl, seinerseits wahlweise durch niederes Alkyl substituiertes Phenyl, niederes Alkoxy, Halogen oder Nitro, seinerseits wahlweise durch niederes Alkyl substituiertes Amino, Phenyl oder Carbamoyl substituiertes Imino; Carboxy; niederes Alkoxy-carbonyl oder Cyano; wahlweise durch Halogen substituiertes niederes Alkanoyl, Benzoyl oder wahlweise im Benzen-Ring durch Hydroxy, Halogen, niederes Alkyl oder niederes Alkoxy substituiertes phenyl-niederem Alkanoyl; oder ein niederes Alkyl-Radikal welches unsubstituiert oder durch Hydroxy, Oxo, Amino, Imino, di-niederem Alkylamino, Halogen, Hydroxyimino, Phenylimino, Nitro-phenylimino, Acetylimino, Cyano, Carboxy oder niederes Alkylsulfinyl substituiert ist; unter der Voraussetzung, daß mindestens eines der Radikale X_1 und X_2 mittels eines Kohlenstoffatoms an das Ringsystem gebunden ist sowie unter der weiteren Voraussetzung, daß X_1 und X_2 nicht gemeinsam Halogen und Formyl sein können; Y ist Sauerstoff oder Schwefel, muß aber Schwefel sein, wenn X_1 für Wasserstoff steht, und X_2 ist Formyl oder niederes Alkyl; und die Ringe A und B sind jeweils unsubstituiert oder durch niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Halogen oder Nitro substituiert; sowie pharmazeutisch annehmbare Salze jener Verbindungen, die eine salzbildende Gruppe enthalten.

Spezifisch bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I, in denen eines der Radikale X_1 und X_2 dargestellt wird durch Wasserstoff, Halogen, Amino, niederes Alkylamino oder di-niederes Alkylamino, wobei der Alkyl-Teil wahlweise durch Carboxy oder niederes Alkoxy-carbonyl substituiert ist, niederes Alkyl-enamino, aza-, oxa- oder thia-niederes Alkyl-enamino oder Phenylamino, niederes Alkoxy, wahlweise durch Carboxy oder niederes Alkoxy-carbonyl substituiertes niederes Alkylthio, Benzylthio oder Heterocyclthio, wobei der Begriff „Heterocycl“ definiert ist als ein oxa- oder thia-Monoring von 5 oder 6 Ringgliedern mit 1 oder 2 Doppelbindungen sowie wahlweise einen annelierten Benzo-Ring enthaltend sowie wahlweise durch Formyl und/oder Phenyl substituiert; in denen das andere der zwei Radikale X_1 und X_2 dargestellt ist durch Formyl, wahlweise durch Hydroxy oder Phenyl substituiertes Imino, Carboxy, Cyano, wahlweise durch Halogen substituiertes niederes Alkyl; Y repräsentiert Sauerstoff oder Schwefel, muß aber Schwefel sein, wenn X_1 für Wasserstoff steht, und X_2 ist Formyl oder niederes Alkyl; und die Ringe A und B sind jeweils unsubstituiert oder substituiert durch niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Halogen und/oder Nitro; unter der Voraussetzung, daß X_1 und X_2 nicht gemeinsam Halogen und Formyl sein können; sowie pharmazeutisch annehmbare Salze jener Verbindungen, die eine salzbildende Gruppe enthalten.

Von großer Bedeutung sind jene Verbindungen der Formel I, in denen eines der Radikale X_1 und X_2 dargestellt wird durch Halogen, Amino, niederes Alkylamino oder di-niederes Alkylamino, wobei der Alkyl-Teil wahlweise durch Carboxy oder niederes Alkoxy-carbonyl substituiert ist, niederes Alkyl-enamino, aza-, oxa- oder thia-niederes Alkyl-enamino oder Phenylamino, niederes Alkoxy, niederes Alkylthio — wahlweise durch Carboxy oder niederes Alkoxy-carbonyl substituiert —, Benzylthio oder Heterocyclthio, wobei der Begriff „Heterocycl“ definiert ist als ein oxa- oder thia-Monoring von 5 oder 6 Ringgliedern mit 1 oder 2 Doppelbindungen sowie wahlweise einen annelierten Benzo-Ring enthaltend sowie wahlweise durch Formyl und/oder Phenyl substituiert; in denen das andere der zwei Radikale X_1 und X_2 dargestellt ist durch Formyl, wahlweise durch Hydroxy oder Phenyl substituiertes Imino, Carboxy, Cyano, wahlweise durch Halogen substituiertes niederes Alkanoyl; oder wahlweise durch Hydroxy substituiertes niederes Alkyl; Y repräsentiert Sauerstoff oder Schwefel; und die Ringe A und B sind jeweils unsubstituiert oder durch niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Halogen und/oder Nitro substituiert; unter der Voraussetzung, daß X_1 und X_2 nicht gemeinsam Halogen und Formyl sein können; sowie pharmazeutisch annehmbare Salze jener Verbindungen, die eine salzbildende Gruppe enthalten.

Eine bevorzugte Verkörperung der vorliegenden Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel I, in denen das Radikal X_2 vermittels eines Kohlenstoffatoms an das Ringsystem gebunden ist, während dies beim Radikal X_1 nicht der Fall ist.

Eine weitere bevorzugte Verkörperung der Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel I, in denen das Radikal X_1 vermittels eines Kohlenstoffatoms an das Ringsystem gebunden ist, während dies beim Radikal X_2 nicht der Fall ist.

Die vor allen anderen bevorzugten Verbindungen sind:

3-Formyl-4-methoxy-flav-3-en, 4-Ethoxy-3-formyl-flav-3-en, 3-Formyl-4-piperidino-flav-3-en, 3-Formyl-4-(N-morpholino)-flav-3-en, 3-Formyl-4-(N-thiomorpholino)-flav-3-en, 4-Benzyl-mercapto-3-formyl-flav-3-en, 4-(2"-H"-3"-Formyl-2"-phenyl-1"-benzopyran-4"-yl-thio)-3-formyl-flav-3-en, 4-Chloro-3-(α -hydroxyethyl)-flav-3-en, 4-Chloro-3-hydroxy-iminomethyl-flav-3-en, 4-Chloro-3-cyano-flav-3-en, 3-Formyl-4-(N-methyl-N-ethoxycarbonylmethylamino)-flav-3-en, 4-Chloro-3-carboxy-flav-3-en, 4-Chloro-3-hydroxymethyl-flav-3-en, 3-Carboxy-flav-3-en und 4-(S-Carboxymethylthio)-3-formyl-flav-3-en.

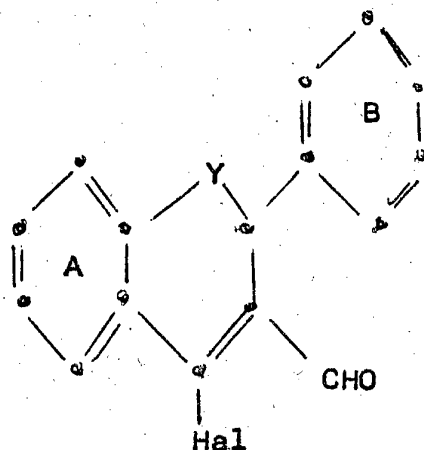
Speziell allen voran bevorzugt sind die in den Ausführungsbeispielen beschriebenen Verbindungen der Formel I sowie deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

Die Erfindung bezieht sich darüber hinaus auf pharmazeutische Präparate, welche die neuartigen Verbindungen der Formel I oder jedwede der weiter oben beschriebenen davon abgeleiteten bevorzugten Verkörperungen enthalten sowie desgleichen auf deren Verwendung zur Herstellung pharmazeutischer Präparate oder zur Verwendung als pharmakologisch aktiver Verbindungen.

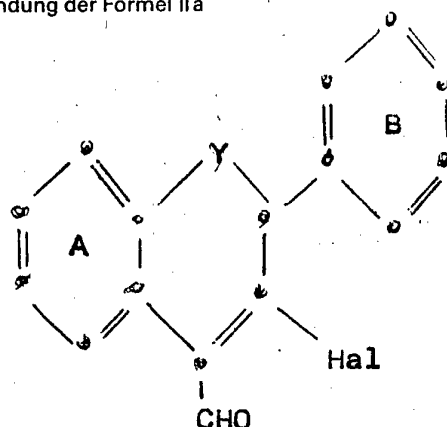
Die neuartigen Verbindungen der Formel I sind darüber hinaus auch wertvolle Intermediärverbindungen zur Herstellung anderer, insbesondere pharmazeutisch wirksamer Verbindungen.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung werden durch an und für sich bekannte Verfahren gewonnen.

Mithin können die neuartigen Verbindungen der Formel I sowie Salze jener Verbindungen, die eine salzbildende Gruppe haben, produziert werden z. B. durch Ersetzen von Halogen und/oder Formyl in einer Verbindung der Formel II



oder in einer Verbindung der Formel IIa



in welchen Hal für Halogen steht und A, B und Y die unter der Formel I genannten Bedeutungen tragen, durch einen Substituenten X_1 und/oder einen Substituenten X_2 , und/oder, wenn gewünscht, Umwandeln einer resultierenden Verbindung der Formel I in eine andere Verbindung der Formel I und/oder — falls gewünscht — Umwandeln einer gewonnenen freien Verbindung in ein Salz, oder eines Salzes in die freie Verbindung oder in ein anderes Salz dieser Verbindung, sowie — falls gefordert — das Auflösen eines gewonnenen Gemisches von Isomeren oder Razematen in die einzelnen Isomere oder Razemate, und — sofern gefordert — das Auflösen eines gewonnenen Razemates in die optischen Antipoden.

Verbindungen der Formel I, in denen X_2 einem Kohlenwasserstoff-Radikal, freiem oder funktionell modifiziertem Carboxyl, Acyl oder funktionell modifiziertem Formyl entspricht und X_1 für Halogen steht, können in einer herkömmlichen Art und Weise, beispielsweise dadurch hergestellt werden, daß Formyl in der 3-Position einer Verbindung der Formel II durch einen der oben erwähnten Substituenten X_2 ersetzt wird.

Das Ersetzen von Formyl in der 3-Position einer Verbindung der Formel II durch Methyl kann erfolgen beispielsweise mittels einer konventionellen Reduktionsmethode wie etwa durch ein Verfahren nach Wolff-Kishner (vgl. Houben-Weyl, Methoden der Org. Chemie, 4. Edition, Bd. VII/1, S. 491–492) unter Verwendung von z. B. Hydrazinhydrat und Alkalimetallhydroxid wie zum Beispiel Kalium- oder Natriumhydroxid, in einem inerten hochsiedenden Lösungsmittel wie etwa Diethylenglykol oder Triethylenglykol, oder z. B. mittels eines Verfahrens nach Clemmensen (vgl. Houben-Weyl, 4. Edition, Bd. VII/1, S. 491), welches durch die Wirkung von amalgamiertem Zink und konzentrierter Halogenwasserstoffsäure — vorzugsweise Salzsäure — auf die Formyl-Verbindung gekennzeichnet ist (vgl. Houben-Weyl, Methoden der Org. Chemie, 4. Edition, Bd. VII/1, S. 491 bis 494).

Verbindungen der Formel I, in denen X_2 für Hydroxymethyl steht, können desgleichen z. B. durch Reduzieren der Formyl-Gruppe innerhalb einer Verbindung der Formel II gewonnen werden. Die Reduktion kann in einer an und für sich bekannten Art und Weise vorgenommen werden, so zum Beispiel durch katalytisch aktivierten oder naszierenden Wasserstoff. Die Reduktion kann darüber hinaus z. B. unter Zuhilfenahme von Metallhydriden wie zum Beispiel von Aluminiumhydrid oder Borhydrid und Diboran, insbesondere jedoch mit Komplex-Metallhydriden wie etwa Lithium-Aluminium-Hydrid, Natrium-Bor-Hydrid oder Lithium-tritert-Butoxyaluminium-Hydrid bewerkstelligt werden. Die Reduktion der Verbindungen der Formel I kann auch z. B. nach Meerwein-Ponndorf-Verley unter Verwendung eines sekundären Alkohols — zum Beispiel Isopropanol — in Anwesenheit von z. B. Aluminium-triisopropylat vorgenommen werden. Als Lösungsmittel können z. B. aromatische Kohlenwasserstoffe wie etwa Benzen oder Toluol verwendet werden (vgl. Houben-Weyl, Methoden der Org. Chemie, 4. Edition, Bd. VII/1, 1086 (1954), C. H. Synder, M. Mickus, J. Org. Chem., **35**, 264 (1970)).

Verbindungen der Formel II können in Verbindungen der Formel I umgewandelt werden, in denen X_2 für unsubstituiertes Oxiranyl, Acetyl oder Formylmethyl steht und in denen X_1 Halogen ist, dies z. B. durch Reagieren eines entsprechenden Ausgangsmaterials der Formel II mit Diazomethan sowie Umwandeln der resultierenden Diazonium-Betain-Verbindung — in einer an und für sich bekannten Weise — in Verbindungen der Formel I, in denen X_2 den oben angegebenen Bedeutungen entspricht (vgl. B. Eistert, Ang. Chem. **54**, 99, 124 (1941); Ang. Chem. **55**, 118 (1942)).

Verbindungen der Formel II können in Verbindungen der Formel I umgewandelt werden, in denen X_2 eine [2,2-di-(niedere-Alkoxy-carbonyl)-vinyl]-Gruppe ist — wobei eine niedere Alkoxy-carbonyl-Gruppe im Substituenten in jedem Falle auch durch Cyano, Carboxy oder Amido ersetzt werden kann —, und X_1 für Halogen steht, dies z. B. durch Reagieren einer Verbindung der Formel II mit einem Malonsäurederivat — zum Beispiel Malonsäure-Diethylester, Cyanoessigsäure sowie deren Ester und Amide, Malonsäure, Malonnitril, Malonamid oder Malonmonoamid-Ester — z. B. in Anwesenheit eines leicht basischen Katalysators wie etwa Ammoniak, sekundären und tertiären Aminen wie zum Beispiel Di- oder Triethylamin, Piperidin und Pyridin (vgl. G. Jones, Org. Reactions **15**, 204 (1967); E. Knoevenagel, Ber. dtsch. chem. Ges. **29** (1896) 121; **31** (1898) 2598; **37** (1904) 4461; Doebner, Ber. dtsch. chem. Ges. **33** (1900) 2140; **35** (1902) 1137).

Es ist möglich, anstelle der oben aufgeführten Malonsäurederivate als Ausgangsmaterialien für die Reaktion auch andere Verbindungen mit einer aktivierten Methylen-Gruppe zu verwenden, so zum Beispiel Acetoessigsäure-Ester und β -Diketone wie auch Analoga, in denen eines oder beide Carbonyle durch Sulfo-Gruppen ersetzt sind, wie auch Nitroalkane.

Verbindungen der Formel II können auch in Verbindungen der Formel I umgewandelt werden, in denen X_2 einer unsubstituierten oder substituierten Carboxyethenyl-Gruppe entspricht und X_1 für Halogen steht, dies z. B. durch Reagieren einer Verbindung der Formel II mit z. B. Essigsäureanhydrid oder mit dem Anhydrid einer substituierten Essigsäure vorzugsweise in Anwesenheit eines basischen kondensierenden Stoffes wie insbesondere Natriumacetat (vgl. J. R. Johnson, Organic Reactions **1**, 210 (1942); H. O. House, Modern Synthetic Reactions, 2. Edition, (W. A. Benjamin, California, 1972), S. 660–663; P. H. Leake, Chem. Reviews **56** (1956) 27).

Verbindungen der Formel II können in Verbindungen der Formel I umgewandelt werden, in denen X_2 ein 1-Hydroxy-1-cyanomethyl-Radikal oder ein unsubstituiertes oder substituiertes 1-Amino-1-cyanomethyl-Radikal ist und in denen X_1 für Halogen steht, dies z. B. durch Reagieren einer Verbindung der Formel II mit einem Blausäure-freisetzenden Reagenz, zum

Beispiel mit einem Alkalicyanid wie insbesondere Kaliumcyanid — z. B. in Anwesenheit von Essigsäure, oder z. B. mit wasserfreiem Wasserstoffcyanid vorzugsweise in Anwesenheit eines alkalischen Katalysators wie zum Beispiel einer Kaliumhydroxid-Lösung [vgl. H. H. Hustedt und E. Pfeil, *Liebigs Ann. Chem.* **640** (1961) 15; A. J. Ulte, *Receuil Trav. chim. Pays-Bas*, **28** (1909) 1, 248, 257; *Ber. dtsh. chem. Ges.* **39** (1906) 1856], oder z. B. mit Blausäure oder einem diese freisetzenden Reagens in Anwesenheit von z. B. Ammoniak oder einem primären oder sekundären Amin [vgl. A. Strecker, *Liebigs Ann. Chem.* **75** (1880) 27; **91** (1954) 349; oder Migrdichian, *The Chemistry of Organic Cyanogen Compounds* (New York 1947) S. 198], oder z. B. mit Trimethylsilylcyanid und anschließender saurer Trimethylsilylcyanid und anschließender saurer Hydrolyse.

Desweiteren können Verbindungen der Formel II in Verbindungen der Formel I umgewandelt werden, in denen X_2 für 1-Hydroxyethyl oder Ethenyl steht, welche beide in der 2-Position durch ein Acyl-Radikal gemäß obiger Definition einer Formel I substituiert sind, und in der X_1 Halogen ist, dies z. B. durch Reagieren einer Verbindung der Formel II in einer Aldol-Typ-Additions- oder Kondensationsreaktion mit einem Keton oder einem Aldehyd mit mindestens einem Wasserstoff am α -Kohlenstoffatom — vorzugsweise in Anwesenheit einer Base oder einer Säure — laut Houben-Weyl, *Methoden der Org. Chemie*, 4. Edition, Bd. VII/2b, S. 1449–1529 (1976).

Einer weiteren Verfahrensvariante zufolge können Verbindungen der Formel II in Verbindungen der Formel I umgewandelt werden, in denen X_2 für 1-Hydroxy-2-methylsulfinyl-ethyl und/oder 2-Methylsulfinyl-ethenyl steht und X_1 Halogen entspricht, dies z. B. durch Reagieren einer Verbindung der Formel II mit Dimethylsulfoxid vorzugsweise in Anwesenheit einer starken Base wie z. B. einem Alkalihydroxid wie etwa Natriumhydroxid, oder z. B. mit dem Reaktionsprodukt von Dimethylsulfoxid und der starken Base [vgl. Dimethylsulfoxid, Dieter Martin et al., Akademie Verlag (1971) S. 344–366].

Verbindungen der Formel II können in Verbindungen der Formel I umgewandelt werden, in denen X_2 einem unsubstituierten oder substituierten 2-niederem Alkoxy-carbonyl-ethenyl entspricht und X_1 Halogen ist, dies z. B. durch Reagieren einer Verbindung der Formel II mit einem unsubstituierten oder substituierten essigsäure-niederem Alkylester, vorteilhafterweise in Anwesenheit eines alkalischen Kondensierungsmittels wie zum Beispiel in Anwesenheit von metallischem Natrium oder Natriumhydroxid [vgl. Houben-Weyl-Müller **8**, (1952) 514, **4 II** (1955) 25; *Org. Reactions*, Bd. 16, 1; H. O. House, *Modern Synthetic Reactions*, 2. Edition (W. A. Benjamin, California, 1972), S. 632–639; und J. A. Fine, Ph. Pulaski, *J. Org. Chem.* **38**, 1747 (1973)].

Desweiteren können Verbindungen der Formel II in Verbindungen der Formel I umgewandelt werden, in denen X_2 einem unsubstituierten oder substituierten α -Hydroxy-Kohlenwasserstoffradikal entspricht und X_1 für Halogen steht, dies z. B. durch Reagieren einer Verbindung der Formel II mit einer Organometallverbindung, insbesondere einer Organomagnesium-, Organocadmium-, Organozink- oder Organolithium-Verbindung — gewonnen beispielsweise aus einem entsprechend halogenierten Kohlenwasserstoff-Radikal — sowie Zerlegen des gewonnenen Intermediärproduktes in die entsprechende Verbindung der Formel I, in welcher X_2 einem unsubstituierten oder substituierten α -Hydroxy-Kohlenwasserstoff-Radikal entspricht und in welcher X_1 Halogen ist [vgl. Houben Weyl, 4. Edition, Bd. VI/1 a/2, S. 929–1021].

Verbindungen der Formel II können desgleichen in Verbindungen der Formel I umgewandelt werden, in denen X_2 einem ungesättigten Radikal am Anknüpfungspunkt — zum Beispiel einer unsubstituierten oder substituierten Ethenyl-Verbindung — entspricht, und in denen X_1 für Halogen steht, dies z. B. durch Reagieren einer entsprechenden Verbindung der Formel II mit z. B. einer unsubstituierten oder im Methylen-Teil substituierten Triphenylphosphinmethylen-Verbindung oder mit einem dieses Triphenylphosphinmethylen freisetzenden Stoffes — zum Beispiel Triphenylphosphinmethyl-bromid — in Anwesenheit von z. B. Phenyllithium [vgl. G. Wittig und U. Schöllkopf, *Ber.* **87**, 1318 (1954); G. Wittig und W. Haag, ebenda **88**, 1654 (1955)]. Verbindungen der Formel II können in Verbindungen der Formel I umgewandelt werden, in denen X_2 einer unsubstituierten oder substituierten 2-niederem Alkoxy-carbonyl-1-hydroxyethyl-Gruppe oder 2-niederem Alkoxy-carbonylvinyl entspricht und X_1 für Halogen steht, dies z. B. durch Reagieren einer Verbindung der Formel II mit einem unsubstituierten oder substituierten Halogenessigsäure-Ester — speziell Bromessigsäure-niederem-Alkylester — z. B. in Anwesenheit von metallischem Zinn in einem inerten Lösungsmittel wie zum Beispiel Ether, Benzen, Toluol oder Tetrahydrofuran, sowie durch Hydrolysieren der so gewonnenen organischen Zinn-Verbindung zwecks Erbringung eines β -Hydroxykarbonsäureesters mit anschließendem wahlweisen Dehydratisieren dieser Verbindung zur ungesättigten Verbindung, in welcher X_2 einem unsubstituierten oder substituierten 2-niederem Alkoxy-carbonylvinyl-Radikal entspricht und X_1 für Halogen steht. Die Reaktion kann beispielsweise durch kleine Zugaben an elementarem Iod katalysiert werden. Zur Herstellung einer Organo-Lithium-Verbindung kann anstelle von metallischem Zinn zum Beispiel auch metallisches Lithium verwendet werden [vgl. R. L. Shriner, *Organic Reactions* **1**, 1 (1942); D. G. M. Diaper, A. Kuksis, *Chem. Rev.* **59**, 89 (1959); H. O. House, *Modern Synthetic Reactions*, 2. Edition (W. A. Benjamin, California, 1972), S. 671–682; M. Gaudemar, *Organometal. Chem. Sect. A* **8**, 183 (1972); M. W. Rathke, *Organic Reactions* **22**, 423 (1975); A. Balsamo et al., *Tetrahedron Letters* **1974**, 1005; J. F. Ruppert, J. D. White, *J. Org. Chem.* **39**, 269 (1974); J. E. Baldwin, J. A. Walker, *Chem. Commun.* **1973**, 117; A. P. Krapcho et al., *J. Org. Chem.* **39**, 1322, 1650 (1974); *Tetrahedron Letters* **1974**, 2721].

Verbindungen der Formel II können in Verbindungen der Formel I umgewandelt werden, in denen X_2 einem 1-Hydroxy-2-nitro-niederem-Alkyl-Radikal oder einem 2-Nitro-1-niederem-Alkenyl-Radikal entspricht und X_1 für Halogen steht, dies z. B. durch Reagieren einer entsprechenden Verbindung der Formel II mit einem nitroniederem Alkan in Anwesenheit einer organischen oder anorganischen Base wie etwa Pyridin oder Piperidin, eines basischen Ionenaustauscherharzes wie etwa Amberlite^R IRA400, oder Natriumhydroxid, sowie wahlweise durch Hydrieren der so gewonnenen Verbindung der Formel I, wodurch Verbindungen der Formel I gewonnen werden, in denen X_2 einer 2-nitro-niederem Alkyl-Gruppe entspricht, oder — bei Fortsetzen des Hydrierens — in denen X_2 einer 2-amino-niederem Alkyl-Gruppe entspricht und X_1 für Halogen steht [vgl. C. J. Schmidle, R. C. Mansfield, *Ind. Engng. Chem.* **44**, 1388 (1952); C. A. Sprang, E. F. Degering, *J. Amer. Chem. Soc.* **64**, 1063 (1942); H. B. Hass, F. Riley, *The Nitroparaffins*, *Chem. Reviews* **32**, 373–420 (1943)].

Verbindungen der Formel II können in Verbindungen der Formel I umgewandelt werden, in denen X_2 unsubstituiertem oder mono- oder di-substituiertem Carbamoyl oder niederem Alkoxy-carbonyl entspricht und X_1 für Halogen steht, dies z. B. durch Reagieren einer Verbindung der Formel II, z. B. in Anwesenheit eines Alkalimetallcyanids und eines selektiv oxydierenden Stoffes — insbesondere Mangandioxid —, mit Ammoniak oder mit einem primären oder sekundären Amin oder einem niederem Alkanol [vgl. US-PS Nr. 3948931].

Verbindungen der Formel II können in Verbindungen der Formel I umgewandelt werden, in denen X_2 für Cyano und X_1 für Halogen steht, dies z. B. durch Reagieren entsprechender Verbindungen der Formel II mit Stickstoffwasserstoffsäure in Anwesenheit oder Abwesenheit zusätzlicher anorganischer Säuren wie etwa Mineralsäuren wie zum Beispiel Salzsäure oder — insbesondere — Schwefelsäure [H. Wolff, *Organic Reactions* **3**, 307 (1946)].

Verbindungen der Formel II können zu Verbindungen der Formel I oxydiert werden, in denen X_2 für Carboxy steht und X_1 Halogen ist, indem an und für sich bekannte Methoden angewendet werden, so zum Beispiel mit Selendioxyd und Wasserstoffperoxyd (90%ige Lösung in Wasser) z. B. in Anwesenheit von tert-Butanol gemäß Chem. Communications 1969, S. 345–346, oder z. B. mit Natriumchlorit und Natriumdihydrogenphosphat in einem Gemisch aus z. B. tert-Butanol und 2-Methylbut-2-en, oder z. B. mit Silbernitrat in z. B. einem Gemisch aus Wasser und einem niederen Alkanol vorzugsweise in Anwesenheit eines Alkalimetallhydroxids wie etwa Natriumhydroxyd.

Verbindungen der Formel II können des weiteren zu Verbindungen der Formel I oxydiert werden, in denen X_2 für Methoxycarbonyl und X_1 für Halogen steht, dies z. B. durch Reaktion mit Natriumcyanid, Mangandioxyd und Methanol in Essigsäure gemäß J. Amer. Chem. Soc. 102, 6519 (1980).

Verbindungen der Formel I, in denen X_2 für Cyano und X_1 für Halogen steht, können aus Verbindungen der Formel II gewonnen werden, dies z. B. durch Behandlung mit O,N-bis-(Trifluoroacetyl)-hydroxylamin und Pyridin in Anwesenheit eines Lösungsmittels wie beispielsweise Benzen gemäß J. Amer. Chem. Soc. 81, S. 6340–6341 (1959).

Verbindungen der Formel II können in einer an und für sich bekannten Art und Weise in Verbindungen der Formel I umgewandelt werden, in denen X_1 Halogen ist und X_2 dargestellt wird durch eine freie oder funktionell modifizierte Formyl-Gruppe wie zum Beispiel Acetal, Oxim, Semicarbazon, Thiosemicarbazon, Hydrazon, Oximether oder unsubstituiertes oder substituiertes Imin, zum Beispiel das Radikal einer Schiff-Base [vgl. Chemiker Zeitung, „Addition an die Carbonylgruppe“ 80, 379 (1956); Weygand, Hilgetag, Org. Chem. Experimentierkunst, Leipzig 1970, 4. Edition, 391–396 und 517–528]. Behandlung einer Verbindung der Formel II mit einem Kohlensäurederivat, das mindestens eine unsubstituierte Amido-Gruppe enthält, führt zu Verbindungen der Formel I, in denen X_2 für Imino steht, das durch freies oder funktionell modifiziertes Carboxyl substituiert ist — zum Beispiel Ethoxycarbonylimino oder N,N-Dialkyl-substituiertes Carbamoylimino — und in denen X_1 für Halogen steht.

Verbindungen der Formel II können in Verbindungen der Formel I umgewandelt werden, in denen X_2 für Acyl und X_1 für Halogen steht, dies z. B. indem diese zunächst mit Trimethylsilylcyanid behandelt werden, worauf die resultierende 1-Trimethylsilyloxy-1-cyanomethyl-Verbindung zunächst mit einer starken Base wie z. B. Lithiumdiisopropylamid und dann mit einem Alkyl- oder Arylhalogenid zur Reaktion gebracht wird, worauf abschließend mit einer Säure — z. B. Salzsäure — zur gewünschten Acyl-Verbindung der Formel I laut Chem. Ber. 112, 2045 (1979) hydrolysiert wird. Anstelle des 1-Trimethylsilyloxy-1-cyanomethyl-Intermediärproduktes kann auch ein entsprechendes Dithioaketal verwendet werden, welches gewonnen werden kann, indem z. B. eine Verbindung der Formel II z. B. mit 1,2-Dimercaptoethan in den Reaktionen zur Umsetzung gebracht wird, wie sie laut J. Org. Chem. 40, 231 (1975) beschrieben sind.

Verbindungen der Formel I, in denen X_1 dargestellt ist durch Wasserstoff, unsubstituiertes oder substituiertes Amino, ein quaternäres Ammoniumsalz, freies oder verethertes Hydroxy, freies oder verethertes Mercapto, Thiocyanato, Acyl, freies oder funktionell modifiziertes Carboxyl, oder ein unsubstituiertes oder substituiertes Kohlenwasserstoff-Radikal und in denen X_2 für Formyl steht, können in einer konventionellen Art und Weise hergestellt werden, beispielsweise durch das Ersetzen von Halogen in der 4-Position einer Verbindung der Formel II durch einen der oben erwähnten Substituenten X_1 .

Das Ersetzen von Halogen in der 4-Position einer Verbindung der Formel II durch Wasserstoff kann zum Beispiel durch die Reduktion einer Verbindung der Formel II mit dem System Natrium-tertbutanol-tetrahydrofuran gemäß J. Amer. Chem. Soc. 90, S. 3594 (1968) oder z. B. mit Natrium in flüssigem Ammoniak in einer Birch-Reduktion [vgl. Houben-Weyl, Methoden der Org. Chemie, Bd. V/1 b, 4. Edition, S. 621–625] vorgenommen werden.

Verbindungen der Formel II können in einer an und für sich bekannten Weise in Verbindungen der Formel I umgewandelt werden, in denen X_1 einer unsubstituierten oder substituierten Amino-Gruppe, einem quaternären Ammoniumsalz, freiem oder verethertem Hydroxy, freiem oder verethertem Mercapto, Thiocyanato oder Cyano entspricht und in denen X_2 für Formyl steht, dies zum Beispiel laut Chem. Rev. 66, S. 182–183, 186 (1966) durch Reaktion mit den entsprechenden Nukleophilen, als da sind Ammoniak, primäres oder sekundäres Amin, tertiäres Amin, ein alkalisches Hydroxyd wie etwa Kaliumhydroxyd; eine Kohlenwasserstoff- oder heterozyklische Verbindung mit einer metallisierten Hydroxy- oder Mercapto-Gruppe wie etwa Natriumethoxyd oder -phenoxid, Natriummethylmercaptid; ein Alkalimetallthiocyanat wie beispielsweise Natriumthiocyanat; oder ein Cyanid — vorzugsweise ein Alkalimetallcyanid — wie etwa Natriumcyanid.

Des weiteren können Verbindungen der Formel II in Verbindungen der Formel I umgewandelt werden, in denen X_1 einem Acyl-Radikal entspricht und X_2 für Formyl steht, dies z. B. durch Umwandeln des Halogen-Radikals in der 4-Position einer Verbindung der Formel I in ein Organometall-Radikal — speziell in ein Organomagnesium-, Organocadmium-, Organozink- oder Organolithium-Radikal — sowie Reagieren dieser Verbindung mit einem reaktiven funktionellen Derivat — speziell mit einem Halogenid, Anhydrid, Ester oder Nitril — einer aliphatischen, zykoaliphatischen, aromatischen oder aromatisch-aliphatischen Kohlenwasserstoff-Säure, sowie dem Zerlegen des gewonnenen Intermediärproduktes zur entsprechenden Verbindung der Formel I, in welcher X_1 einer Acyl-Gruppe entspricht und X_2 für Formyl steht (vgl. Houben-Weyl, 4. Edition, Bd. 7/2 a, S. 558–597; und Org. React. 8, 28).

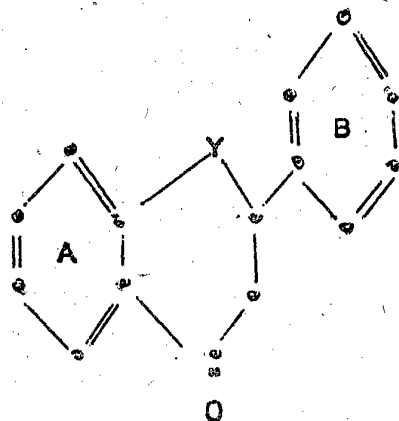
Verbindungen der Formel II können in Verbindungen der Formel I umgewandelt werden, in denen X_1 einem freien oder funktionell modifizierten Carboxyl — speziell einem Ester oder einem monosubstituierten Amid — entspricht und in denen X_2 für Formyl steht, dies z. B. durch Umwandeln des Halogen-Radikals von Formel I in ein Organometall-Radikal — speziell in ein Organomagnesium-, Organocadmium-, Organozink- oder Organolithium-Radikal — sowie Reagieren desselben z. B. mit einem reaktiven Kohlensäurederivat — insbesondere Kohlendioxyd —, einem Kohlensäure-Esterhalogenid oder einem Isocyanat, oder mit Kohlenmonoxyd [vgl. J. Org. Chem. 24, 504 (1959); J. Am. Chem. Soc. 61, 1371 (1939); und Bull. Chem. Soc. Jap. 40, 2203 (1967)].

Verbindungen der Formel II können in Verbindungen der Formel I umgewandelt werden, in denen X_1 einem unsubstituierten oder substituierten Kohlenwasserstoff-Radikal — speziell einem unsubstituierten Alkyl-, aryl-niederen Alkyl- oder Aryl-Radikal — entspricht und in denen X_2 für Formyl steht, dies z. B. durch Reagieren einer Verbindung der Formel II mit einer organometallischen Verbindung des einzuführenden Kohlenwasserstoff-Radikals. Zum Beispiel können Organoalkalimetall- oder Organoerdalkalimetall-Verbindungen — so z. B. Organolithium- und Organonatrium-Verbindungen oder Organomagnesium-Verbindungen — mittels des Verfahrens zur Reaktion gebracht werden, das in Houben-Weyl (4. Edition), Bd. 7/2 a, S. 486–502 beschrieben ist [vgl. J. Am. Chem. Soc. 90, 2423 (1968); Tetrahedron Letters 26, 4041 (1970); J. Am. Chem. Soc. 51, 1483 (1929); J. Am. Chem. Soc. 60, 2598 (1938)]. Den genannten Quellen zufolge ist es in jedem Falle auch für zwei Halogen-Verbindungen möglich — entsprechend den zur Reaktion zu bringenden Radikalen —, z. B. in Anwesenheit

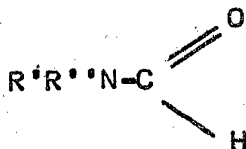
zum Beispiel Butyllithium zur Reaktion gebracht zu werden, wobei die Reaktion vermittle einer organometallischen Verbindung als Intermediärstufe verläuft. Bei den verwendeten organometallischen Verbindungen kann es sich allerdings auch beispielsweise um Organoaluminium-, Organokupfer-Lithium- oder Organomangan-Lithium-Verbindungen handeln vgl. J. Org. Chem. 35, 532 (1970); J. Am. Chem. Soc. 90, 5615 (1968); und Tetrahedron Letters (1970), 315.

Die Ausgangsmaterialien der Formel II können in einer an und für sich bekannten Weise hergestellt werden.

Mithin können Verbindungen der Formel II gewonnen werden z.B. durch Reaktion einer Verbindung der Formel III



in welcher A, B und Y die unter der Formel I genannten Bedeutungen tragen, mit z. B. Phosphoroxahalogenid, $\text{PO}(\text{Hal})_3$ — wie zum Beispiel Phosphoroxychlorid — und einem Formamid der allgemeinen Formel IV



in welcher R' und R'' für Wasserstoff, niederes Alkyl oder Phenyl steht, oder in welcher R' und R'' gemeinsam niederes Alkylen entsprechen (Arnold-Vilsmeier-Reaktion), dies laut Böhme und Viehe, Adv. in Org. Chem. Bd. 9, I, S. 274–298.

In einer Verbindung der Formel IV ist niederes Alkyl beispielsweise Methyl, und niederes Alkylen ist — bei R' und R'' zusammengekommen — beispielsweise Pentylen. Die Vilsmeier-Reaktion kann beispielsweise nach Houben-Weyl, 4. Edition, Bd. 7/1, S. 29–36 und gemäß Chem. Ber. 60, 121 (1927) durchgeführt werden. Als formylierendes Agens am geeignetsten ist Dimethylformamid. Im Sinne weiterer Modifikationen gelten als geeignete formylierende Agenzien z. B. Formamid, Formylpiperidin und Formylmonomethylalanin. Das hier verwendete Phosphoroxychlorid kann in einigen Fällen erfolgreich durch z. B. Phosgen oder Thionylchlorid ersetzt werden, wie dies bei Böhme und Viehe, Adv. in Org. Chem., Bd. 9, I, S. 229–232 beschrieben ist.

Ausgangsstoffe der Formel III sind bekannt oder können — sofern es sich um neuartige Verbindungen handelt — analog zu bekannten Verbindungen hergestellt werden.

Auf diese Weise gewonnene Verbindungen der Formel I können in einer *per se* bekannten Weise in andere Verbindungen der Formel I umgewandelt werden.

Verbindungen der Formel I, in denen X_2 einem Kohlenwasserstoff-Radikal, freiem oder funktionell modifiziertem Carboxyl, Acyl oder funktionell modifiziertem Formyl entspricht, und in denen X_1 dargestellt wird durch Wasserstoff, unsubstituiertes oder substituiertes Amino, ein quaternäres Ammoniumsalz, freies oder verethertes Hydroxy, freies oder verethertes Mercapto, Thiocyanato, Acyl, freies oder funktionell modifiziertes Carboxyl, oder ein unsubstituiertes oder substituiertes Kohlenwasserstoff-Radikal, und in denen A, B und Y die unter der Formel I angegebenen Bedeutungen haben, können aus anderen Verbindungen der Formel I gewonnen werden, in denen X_2 für Formyl steht, X_1 sämtliche der weiter oben für X_1 angegebenen Bedeutungen trägt und A, B und Y die unter der Formel I angegebenen Bedeutungen haben, dies z. B. durch Anwendung der gleichen Methoden, wie sie weiter oben für das Ersetzen von Formyl in der 3-Position einer Verbindung der Formel II beschrieben wurden, wobei Verbindungen der Formel I erbracht werden, in denen X_2 einem Kohlenwasserstoff-Radikal, freiem oder funktionell modifiziertem Carboxyl, Acyl oder funktionell modifiziertem Formyl entsprechen, in denen X_1 Halogen ist und in denen A, B und Y die unter der Formel I angegebenen Bedeutungen tragen.

Ähnlicherweise können Verbindungen der Formel I, in denen X_1 dargestellt ist durch Wasserstoff, unsubstituiertes oder substituiertes Amino, ein quaternäres Ammoniumsalz, freies oder verethertes Hydroxy, freies oder verethertes Mercapto, Thiocyanato, Acyl, freies oder funktionell modifiziertes Carboxyl oder ein unsubstituiertes oder substituiertes Kohlenwasserstoff-Radikal, in denen X_2 für freies oder funktionell modifiziertes Carboxyl, Acyl oder funktionell modifiziertes Formyl steht und in denen A, B und Y die unter der Formel I genannten Bedeutungen tragen, aus anderen Verbindungen der Formel I gewonnen werden, in denen X_1 Halogen ist, X_2 sämtliche weiter oben für X_2 genannten Bedeutungen aufweist und A, B und Y die unter der Formel I genannten Bedeutungen trägt, dies z. B. durch Anwendung der gleichen Methoden, wie sie weiter oben für das Ersetzen von Halogen in der 4-Position einer Verbindung der Formel II beschrieben wurden, wobei Verbindungen der Formel I erbracht werden, in denen X_1 dargestellt wird durch Wasserstoff, unsubstituiertes oder substituiertes Amino, ein quaternäres Ammoniumsalz, freies oder verethertes Hydroxy, freies oder verethertes Mercapto, Thiocyanato, Acyl, freies oder funktionell modifiziertes Carboxyl oder ein unsubstituiertes oder substituiertes Kohlenwasserstoff-Radikal, in denen X_2 Formyl ist und in denen A, B und Y die unter der Formel I genannten Bedeutungen tragen.

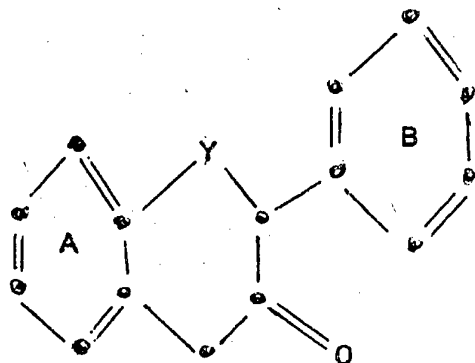
Verbindungen der Formel I, in denen X_1 einem Kohlenwasserstoff-Radikal, freiem oder funktionell modifiziertem Carboxyl, Acyl, oder funktionell modifiziertem Formyl entspricht und X_2 für Halogen steht, können in einer konventionellen Weise hergestellt werden, so beispielsweise durch Ersetzen von Formyl in der 4-Position einer Verbindung der Formel IIa durch einen

der weiter oben erwähnten Substituenten X_1 in im wesentlichen der gleichen Weise, wie sie weiter oben für die Umwandlungen von Verbindungen der Formel II zu Verbindungen der Formel I beschrieben wurde, in denen X_2 sämtliche oben für X_1 genannten Bedeutungen trägt und in denen X_1 Halogen ist.

Ähnlicherweise können Verbindungen der Formel I, in denen X_2 dargestellt ist durch Wasserstoff, unsubstituiertes oder substituiertes Amino, ein quaternäres Ammoniumsalz, freies oder verethertes Hydroxy, freies oder verethertes Mercapto, Thiocyanato, Acyl, freies oder funktionell modifiziertes Carboxyl, oder ein unsubstituiertes oder substituiertes Kohlenwasserstoff-Radikal, und in denen X_1 Formyl ist, in einer konventionellen Weise hergestellt werden, zum Beispiel durch Ersetzen von Halogen in der 3-Position einer Verbindung der Formel IIa durch einen der oben erwähnten Substituenten X_2 in im wesentlichen der gleichen Weise, wie sie weiter oben für die Umwandlungen von Verbindungen der Formel II zu Verbindungen der Formel I beschrieben wurde, in denen X_1 sämtliche oben für X_2 genannten Bedeutungen trägt und in denen X_2 Formyl ist.

Die Ausgangsstoffe der Formel IIa können in einer an und für sich bekannten Weise hergestellt werden.

Mithin können Verbindungen der Formel IIa gewonnen werden z. B. durch Reaktion einer Verbindung der Formel IIIa



in denen A, B und Y die unter der Formel I genannten Bedeutungen tragen, mit z. B. einem Phosphoroxxyhalogenid $PO(Hal)_3$ und einem Formamid der Formel IV in im wesentlichen der gleichen Weise, wie sie weiter oben detailliert für die Herstellung von Verbindungen der Formel II beschrieben wurde, wobei von Verbindungen der Formel IIIa ausgegangen wird.

Die Ausgangsstoffe der Formel IIIa sind bekannt oder können — sofern es sich um neuartige Substanzen handelt — unter Anwendung von an und für sich bekannten Methoden hergestellt werden, so beispielsweise gemäß Beschreibung in Can. J. Chem. 60, 243 (1982), Austr. J. Chem. 29, 2485 (1976) oder ebenda 26, 2675 (1973). Eine Möglichkeit des Herstellens von Verbindungen der Formel IIIa ist die Oxydation von entsprechenden 3-Hydroxy-(thio)flavanen, z. B. in einer Pfitzner-Moffat-Oxydation unter Verwendung von z. B. Dimethyldulfoxid, Dicyclohexylcarbodiimid und einer Protonenquelle wie z. B. Pyridinium-trifluoroacetat.

Verbindungen der Formeln III und IIIa, in denen Y für Sulfinyl steht und A und B die bei der Formel I genannten Bedeutungen tragen, können z. B. durch Oxydation entsprechender Verbindungen der Formeln III und IIIa hergestellt werden, in denen Y für Schwefel steht und in denen A sowie B die unter der Formel I genannten Bedeutungen tragen, wobei dies in der üblichen Weise erfolgen kann. Die Oxydation zu Sulfinyl kann beispielsweise durch anorganische Persäuren wie etwa Persäuren von Mineralsäuren — beispielsweise Periodenwasserstoffsäure oder Peroxyschwefelsäure —; durch organische Persäuren wie etwa Perkarbon- oder Persulfonsäuren wie z. B. Peroxyameisensäure, Peroxyessigsäure oder Trifluoroperoxyessigsäure, m-Chloroperbenzoesäure oder p-Toluenperoxysulfonsäure; durch Gemische aus Wasserstoffperoxid und Säuren wie beispielsweise Gemische aus Wasserstoffperoxid und Essigsäure vorgenommen werden.

Die Oxydation wird häufig in Anwesenheit geeigneter Katalysatoren wie beispielsweise als Katalysatoren geeigneter Säuren wie etwa in Anwesenheit wahlweise substituierter Karbonsäuren wie z. B. Essigsäure und Trifluoroessigsäure oder in Anwesenheit von Oxiden von Übergangsmetallen wie etwa Oxiden der Elemente der Nebengruppe VII wie zum Beispiel Vanadium-, Molybdän- oder Wolframoxid durchgeführt.

Verbindungen der Formeln III und IIIa, in denen Y für Sulfonyl steht und in denen A und B die unter der Formel I definierten Bedeutungen tragen, können z. B. durch Oxydation entsprechender Verbindungen der Formeln III und IIIa, in welchen Y für Schwefel oder Sulfinyl steht und in welchen A und B die unter der Formel I genannten Bedeutungen tragen, beispielsweise mit Distickstofftetroxid als Katalysator in Anwesenheit von Sauerstoff vorzugsweise bei niedriger Temperatur gewonnen werden, wobei das gleiche Oxydationsmittel wie soeben für die Oxydation zu Sulfinyl beschrieben verwendet wird — wenngleich gewöhnlich unter Einsatz eines Oxydationsmittelüberschusses.

Demgegenüber können Verbindungen der Formeln III und IIIa, in denen Y für Sulfinyl oder Sulfonyl steht, zu entsprechenden Verbindungen der Formeln III und IIIa reduziert werden, in denen Y für Schwefel steht. Ein geeignetes Reduktionsmittel ist beispielsweise katalytisch aktivierter Wasserstoff, wobei als Katalysatoren Edelmetalle oder deren Oxide wie etwa Palladium, Platin oder Rhodium bzw. deren Oxide verwendet werden, welche wahlweise auf einem geeigneten Trägerstoff wie etwa Holzkohle oder Bariumsulfat verteilt sind.

Als Reduktionsmittel können des weiteren verwendet werden — reduzierende Metallkationen wie etwa Zinn(II)-, Blei(II)-, Kupfer(I)-, Mangan(II)-, Titanium(II)-, Vanadium(II)-, Molybdän(III)- oder Wolfram(III)-Verbindungen; Wasserstoffhalogenid wie etwa Wasserstoffchlorid, -bromid oder -iodid; Hydride wie etwa Komplexmetallhydride wie beispielsweise Lithium-Aluminium, Natriumboro- oder Tributylzinn-Hydrid; Phosphorverbindungen wie etwa Phosphorhalogenide wie beispielsweise Phosphortrichlorid oder -tribromid, Phosphorpentachlorid oder -oxychlorid; Phosphine wie etwa Triphenylphosphin; oder Phosphorpentasulfidpyridin; oder Schwefelverbindungen wie etwa Mercaptane, Thiosäuren, Thiophosphorsäuren oder Dithiokarbonsäuren, Dithionit oder Schwefelkomplexe wie etwa der Iod-Pyridin-Schwefeldioxid-Komplex.

In im wesentlichen der gleichen Weise wie oben für Verbindungen der Formeln III und IIIa beschrieben, ist es auch möglich, Verbindungen der Formeln I, II und IIa, in denen Y für Schwefel, Sulfinyl oder Sulfonyl steht und in denen A, B, Hal, X_1 und X_2

Gruppen, die gegenüber den oben beschriebenen Oxydations- und Reduktionsmethoden empfindlich sind, durch konventionelle schützende Gruppen gemäß Beschreibung weiter unten geschützt werden. Generell werden in Ausgangsmaterialien der Formeln II, IIa, III, IIIa, V, Va, VI, VIa und VII wie auch in zu anderen Verbindungen der Formel I umzuwandelnden Verbindungen der Formel I vorhandene funktionelle Gruppen wie etwa Formyl-, Carboxy-, Amino-, Hydroxy- und Mercapto-Gruppen wie auch Sulfo-Gruppen wahlweise durch konventionelle schützende Gruppen geschützt, wie sie in der präparativen organischen Chemie üblich sind. Geschützte Formyl-, Carboxy-, Amino-, Hydroxy-, Mercapto- und Sulfo-Gruppen sind jene, die unter milden Bedingungen in freie Formyl-, Carboxy-, Amino-, Hydroxy-, Mercapto- und Sulfo-Gruppen umgewandelt werden können, ohne daß dabei das molekulare Gitterwerk zerstört wird oder anderweitige unerwünschte Nebenreaktionen stattfinden.

Der Zweck des Einführens schützender Gruppen besteht im Schützen der funktionellen Gruppen vor unerwünschten Reaktionen mit Reaktionsbestandteilen und somit dem Verhindern, daß diese funktionellen Gruppen beseitigt oder in ein Derivat umgewandelt werden. Andererseits können Reaktionskomponenten in einer unerwünschten Weise durch Reaktion mit einer ungeschützten funktionellen Gruppe verbraucht oder gebunden werden und sind so für die eigentliche Reaktion nicht länger verfügbar. Die Wahl der schützenden Gruppen für eine spezielle Reaktion richtet sich nach der Natur der zu schützenden funktionellen Gruppe (Carboxy-Gruppe, Amino-Gruppe usw.), der Struktur und Stabilität des Moleküls, dessen Substituent die funktionelle Gruppe ist, sowie nach den Reaktionsbedingungen.

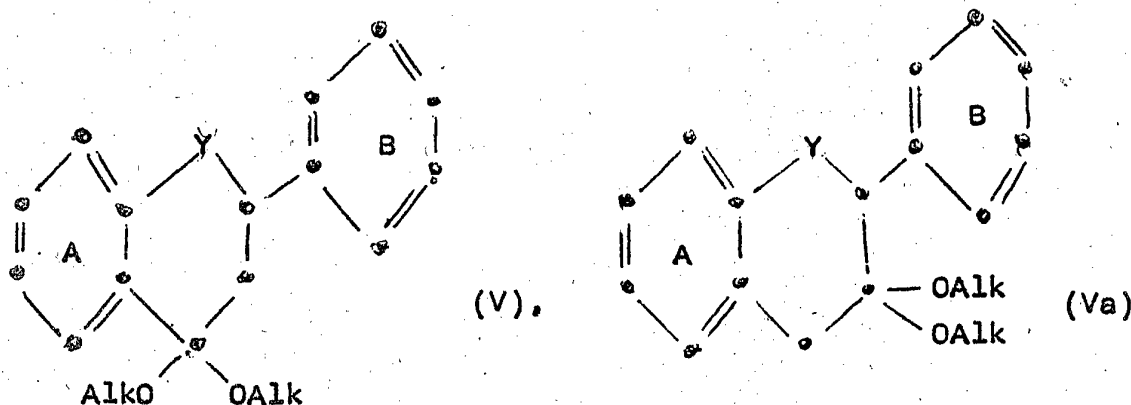
Schützende Gruppen, die diese Bedingungen erfüllen wie auch deren Einführung und Beseitigung sind bekannt und beschrieben beispielsweise in J.F.W. McOmie, „Protective Groups in Organic Chemistry“, Plenum Press, London, New York 1973, T.W. Greene, „Protective Groups in Organic Synthesis“, Wiley, New York 1981, wie auch in „The Peptides“, Bd. I, Schroeder and Luecke, Academic Press, London, New York 1965, wie auch in Houben-Weyl, „Methoden der Organischen Chemie“, Bd. 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974.

Verbindungen der Formel I, in denen X_1 einem Kohlenwasserstoff-Radikal, freiem oder funktionell modifiziertem Carboxyl, Acyl oder funktionell modifiziertem Formyl entspricht und in denen X_2 Wasserstoff, unsubstituiertem oder substituiertem Amino, einem quaternären Ammoniumsalz, freiem oder verethertem Hydroxy, freiem oder verethertem Mercapto, Thiocyanato, Acyl, freiem oder funktionell modifiziertem Carboxyl oder einem unsubstituierten oder substituierten Kohlenwasserstoff-Radikal entspricht und in denen A, B und Y die unter der Formel I angegebenen Bedeutungen tragen, können z.B. aus anderen Verbindungen der Formel I gewonnen werden, in denen X_1 für Formyl steht, in denen X_2 sämtliche der weiter oben für X_2 genannten Bedeutungen trägt und in denen A, B und Y die unter der Formel I angegebenen Bedeutungen tragen, dies z.B. durch Anwenden der gleichen Methoden, wie sie weiter oben für das Ersetzen von Formyl in der 4-Position einer Verbindung der Formel IIa beschrieben werden, wobei Verbindungen der Formel I erbracht werden, in denen X_1 einem Kohlenwasserstoff-Radikal, freiem oder funktionell modifiziertem Carboxyl, Acyl oder funktionell modifiziertem Formyl entspricht, in denen X_2 für Halogen steht und in denen A, B und Y die unter der Formel I angegebenen Bedeutungen tragen.

Ähnlicherweise können Verbindungen der Formel I, in denen X_2 Wasserstoff, unsubstituiertem oder substituiertem Amino, einem quaternären Ammoniumsalz, freiem oder verethertem Hydroxy, freiem oder verethertem Mercapto, Thiocyanato, Acyl, freiem oder funktionell modifiziertem Carboxyl, oder einem unsubstituierten oder substituierten Kohlenwasserstoff-Radikal entspricht, in denen X_1 für freies oder funktionell modifiziertes Carboxyl, Acyl oder funktionell modifiziertes Formyl steht und in denen A, B und Y die unter der Formel I genannten Bedeutungen tragen, aus anderen Verbindungen der Formel I gewonnen werden, in denen X_2 Halogen ist, X_1 sämtliche oben für X_1 genannten Bedeutungen trägt und A, B und Y die unter der Formel I angegebenen Bedeutungen aufweisen, dies z.B. durch Anwenden der gleichen Methoden, wie sie weiter oben für das Ersetzen von Halogen in der 3-Position einer Verbindung der Formel IIa beschrieben werden, wobei Verbindungen der Formel I erbracht werden, in denen X_2 Wasserstoff, unsubstituiertem oder substituiertem Amino, einem quaternären Ammoniumsalz, freiem oder verethertem Hydroxy, freiem oder verethertem Mercapto, Thiocyanato, Acyl, freiem oder funktionell modifiziertem Carboxyl oder einem unsubstituierten oder substituierten Kohlenwasserstoff-Radikal entspricht, in denen X_1 für Formyl steht und in denen A, B und Y die unter der Formel I angegebenen Bedeutungen tragen.

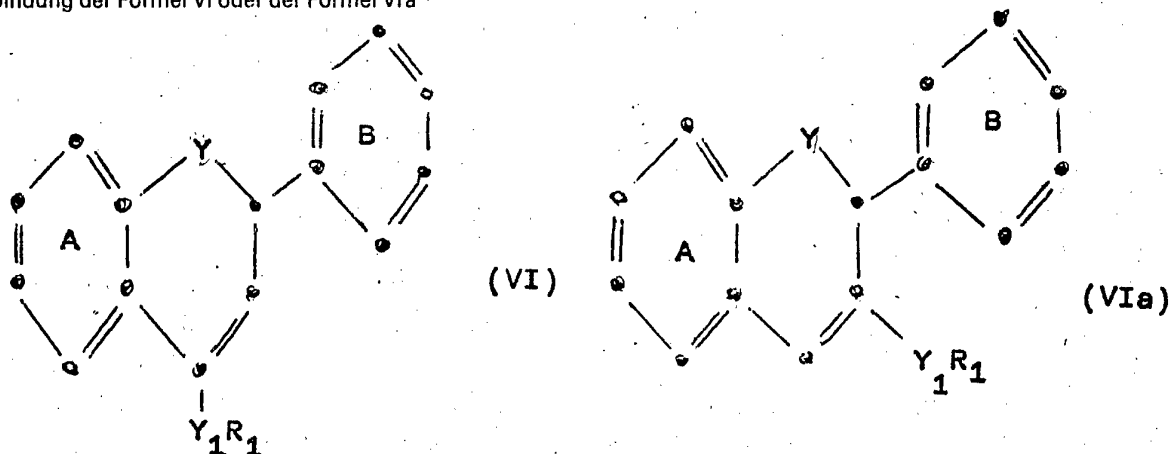
Verbindungen der Formel I, in denen eines der Symbole X_1 und X_2 für Chlor steht und das andere substituiertem Carbamoyl entspricht, können z.B. aus einer Verbindung der Formel III bzw. IIIa laut Angew. Chemie Int. Ed. Engl. 1971, S. 575-576 durch Reaktion z.B. mit einem Dihalomethylen-di-niederem-Alkylammoniumhalogenid wie etwa Dichloromethylen-dimethylammoniumchlorid, $Cl_2C=N^+(CH_3)_2Cl^-$, gewonnen werden.

Verbindungen der Formel I, in denen eines der Symbole X_1 und X_2 di-niederem Alkylamino oder niederem Alkoxy entspricht und das andere für Formyl steht, können hergestellt werden z.B. durch Reagen einer Verbindung der Formel V bzw. Va



in welcher Alk niederem Alkyl — zum Beispiel Methyl oder Ethyl — entspricht und in welcher A, B und Y die unter der Formel I angegebenen Bedeutungen tragen, mit einem Halomethylen-di-niederem-Alkyliminiumhalogenid wie z. B. Chloromethylen-di-niederem Alkyliminiumchlorid, $\text{ClCH}=\text{N}^+(\text{CH}_3)_2\text{Cl}^-$, dies gemäß Adv. in Org. Chem. (herausgegeben von E. G. Taylor), Bd. 9, Teil 1, S. 266–271 (1976).

Die Ausgangsstoffe der Formeln V und Va können durch an und für sich bekannte Methoden hergestellt werden, so beispielsweise durch Behandeln von Verbindungen der Formeln III bzw. IIIa mit niederen Alkanolen — vorzugsweise in Anwesenheit einer Säure wie zum Beispiel Phosphorsäure — gemäß konventionellen Methoden der Ketal-Bildung. Verbindungen der Formel I, in denen das eine der Symbole X_1 und X_2 niederem Alkoxy, di-niederem Alkylamino oder N-niederem-Alkyl-N-phenylamino entspricht und das andere für Formyl steht, können gewonnen werden z. B. aus einer Verbindung der Formel VI oder der Formel VIa

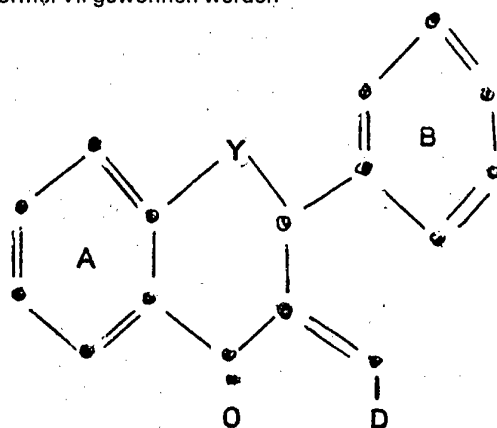


in welcher R_1 niederem Alkyl entspricht, Y_1 Sauerstoff ist und A, B und Y die unter der Formel I genannten Bedeutungen tragen, durch Reaktion z. B. mit Halomethylen-di-niederem Alkyliminiumhalogenid oder Halomethylen-N-niederem-Alkyl-N-phenyliminiumhalogenid wie etwa Chloromethylen-dimethyliminium-chlorid oder Chloro-N-methyl-N-phenyliminium-chlorid gemäß Adv. in Org. Chem. (herausgegeben von E. C. Taylor), Bd. 9, Teil 1, S. 269–271 (1976).

Verbindungen der Formel I, in denen das eine der Symbole X_1 und X_2 Trihaloacetyl entspricht und das andere z. B. für niederes Alkoxy, niederes Alkylthio, Aryloxy oder Arylstio steht, können z. B. aus einer Verbindung der Formel VI bzw. VIa gewonnen werden, in welcher R_1 niederem Alkyl oder Aryl entspricht, Y_1 für Sauerstoff oder Schwefel steht und A, B und Y die unter der Formel I angegebenen Bedeutungen tragen, dies durch Reaktion mit z. B. Trihaloacetylhalogenid oder Trihaloessigsäureanhydrid wie etwa Trifluoro- oder Trichloroacetylchlorid oder Trifluoro- oder Trichloroessigsäureanhydrid gemäß M. Hojo et al., Chemistry Letters 1976, S. 499–502.

Die Ausgangsmaterialien der Formel VI und VIa können beispielsweise durch azeotrope Destillation in Anwesenheit einer Säure — z. B. p-Toluensulfonsäure — von Verbindungen der Formeln V bzw. Va oder der Thio-Analoga dieser Verbindungen gewonnen werden, welche unter diesen Bedingungen ein Molekül von niederem Alkanol bzw. niederem Alkanthiol verlieren.

Verbindungen der Formel I, in denen X_1 einem Kohlenwasserstoff-Radikal entspricht und X_2 für Formyl steht, können z. B. aus Verbindungen der Formel VII gewonnen werden



in welcher D für Halogen — insbesondere Chlor — steht, und in welcher A, B und Y die unter der Formel I angegebenen Bedeutungen haben, dies z. B. durch Reaktion mit einer Organometall-Verbindung des einzuführenden Kohlenwasserstoff-Radikals — speziell einem Magnesiumhalogenid der Formel $X_1\text{MgHal}$, sowie durch Behandlung des resultierenden Alkohols z. B. mit einer Mineralsäure wie etwa verdünnter Schwefelsäure gemäß J. Chem. Soc. 1946, 937.

Ausgangsstoffe der Formel VII können hergestellt werden, indem z. B. zunächst eine Verbindung der Formel VII, in welcher D für Dimethylamino steht, zu einer anderen Verbindung der Formel VII, in welcher D Hydroxy ist, hydrolysiert wird, worauf diese Verbindung dann mit Methansulfonyl-chlorid zur Reaktion gebracht wird, um eine weitere Verbindung der Formel VII zu ergeben, in welcher D Methylsulfonyloxy entspricht, und indem diese letztgenannte Verbindung schließlich gemäß

Ein Ausgangsmaterial der Formel VII, in der D für Dimethylamino steht, kann z. B. aus einer Verbindung der Formel III durch Reaktion z. B. mit Dimethylformamid-diethylacetal gewonnen werden.

So gewonnene Verbindungen der Formel I können in einer an und für sich bekannten Weise in andere Verbindungen der Formel I umgewandelt werden.

Verbindungen der Formel I, in denen das eine der Symbole X_1 und X_2 für mono- oder disubstituiertes Amino steht und in denen das andere freiem oder funktionell modifiziertem Formyl, freiem oder funktionell modifiziertem Carboxyl oder Acyl entspricht, können z. B. aus entsprechenden Verbindungen der Formel I gewonnen werden, in denen das eine der Symbole X_1 und X_2 unsubstituiertem oder substituiertem Amino entspricht und das andere für freies oder funktionell modifiziertes Formyl, freies oder funktionell modifiziertes Carboxyl oder Acyl steht, dies laut Bull. Chem. Soc. Jap. **52**, 1735 (1979) durch Reaktion z. B. mit primären oder sekundären Aminen zum Beispiel in Benzen und zwar vorzugsweise in einer verschlossenen Röhre.

Eine weitere Verfahrensvariante für die Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen eines der Symbole X_1 und X_2 einer mono- oder disubstituierten Amino-Gruppe entspricht, besteht aus der Alkylierung entsprechender Verbindungen der Formel I, in denen eines der Symbole X_1 und X_2 unsubstituiertes oder monosubstituiertes Amino ist, laut Bull. Chem. Soc. Jap. **52**, S. 1735–1737 (1979) unter Zuhilfenahme von Alkylierungsmitteln wie zum Beispiel Alkyltosylaten wie etwa Methyltosylat vorzugsweise in Anwesenheit einer Base wie beispielsweise Natriumhydrid.

Verbindungen der Formel I, in denen eines der Symbole X_1 und X_2 unsubstituiertem Amino entspricht, können laut J. Org. Chem. **40**, S. 526–527 (1975) in entsprechende Verbindungen der Formel I umgewandelt werden, in denen eines der Symbole X_1 und X_2 für Acylamino steht, dies z. B. durch Reaktion mit aktivierten Karbonsäurederivaten wie etwa Säurehalogeniden — zum Beispiel Säurechloriden — zum Beispiel in Anwesenheit von Pyridin.

Desweiteren können Verbindungen der Formel I, in denen das eine der Symbole X_1 und X_2 unsubstituiertem oder substituiertem Amino entspricht und das andere für freies oder funktionell modifiziertes Formyl, freies oder funktionell modifiziertes Carboxyl oder Acyl steht, durch Hydrolyse — vorzugsweise unter Erhitzen — zum Beispiel in Anwesenheit von Kaliumkarbonat in entsprechende Verbindungen der Formel I umgewandelt werden, in denen das eine der Symbole X_1 und X_2 für Hydroxy steht und das andere freiem oder funktionell modifiziertem Formyl, freiem oder funktionell modifiziertem Carboxyl oder Acyl entspricht.

Verbindungen der Formel I, in denen das eine der Symbole X_1 und X_2 für disubstituiertes Amino steht und das andere freiem oder funktionell modifiziertem Formyl, freiem oder modifiziertem Carboxyl oder Acyl entspricht, können laut J. Org. Chem. **43**, S. 4248–4250 (1978) in entsprechende Verbindungen der Formel I umgewandelt werden, in denen das eine der Symbole X_1 und X_2 einem unsubstituierten oder substituierten Kohlenwasserstoff-Radikal oder heterozyklischem Radikal entspricht und das andere für freies oder funktionell modifiziertes Formyl, freies oder funktionell modifiziertes Carboxyl oder Acyl steht, dies z. B. durch Reaktion mit einem Organometall, speziell einem Organolithium-Derivat eines Kohlenwasserstoffes oder einer heterozyklischen Verbindung — vorzugsweise einem niederen-Alkylolithium-Reagenten wie etwa n-Butyllithium — z. B. in Anwesenheit eines Ethers — zum Beispiel Tetrahydrofuran — als Lösungsmittel vorzugsweise unter einer inerten Gasatmosphäre wie etwa einer Stickstoffatmosphäre.

Eine weitere Verfahrensvariante besteht laut Chem. Rev. **66**, S. 171–172 (1966) in der Verwendung eines Organomagnesium-Derivates wie etwa Methylmagnesium-iodid anstelle des oben erwähnten Organolithium-Derivates.

Verbindungen der Formel I, in denen das eine der Symbole X_1 und X_2 eine unsubstituierte oder substituierte Amino-Gruppe darstellt und das andere für freies oder funktionell modifiziertes Formyl, freies oder funktionell modifiziertes Carboxyl oder Acyl steht, können z. B. durch Reaktion mit Natriumhydrogensulfid oder mit einem Alkyl- oder Arylmercaptan in entsprechende Verbindungen der Formel I umgewandelt werden, in denen das eine der Symbole X_1 und X_2 einer freien oder veretherten Mercapto-Gruppe entspricht und in denen das andere freies oder funktionell modifiziertes Formyl, freies oder funktionell modifiziertes Carboxyl oder Acyl darstellt.

Laut Chem. Rev. **66**, 172 (1966) können Verbindungen der Formel I, in denen das eine der Symbole X_1 und X_2 einem quaternären Ammoniumsalz entspricht und das andere freies oder funktionell modifiziertes Formyl, freies oder funktionell modifiziertes Carboxyl oder Acyl darstellt, z. B. durch Reaktion mit Natriumnitrit in entsprechende Verbindungen der Formel I umgewandelt werden, in denen das eine der Symbole X_1 und X_2 für Nitro steht und das andere freiem oder funktionell modifiziertem Formyl, freiem oder funktionell modifiziertem Carboxyl oder Acyl entspricht.

Desweiteren können laut Chem. Rev. **66**, S. 173 (1966) Verbindungen der Formel I, in denen das eine der Symbole X_1 und X_2 für Cyano steht und das andere freiem oder funktionell modifiziertem Formyl, freiem oder funktionell modifiziertem Carboxyl oder Acyl entspricht, durch Reaktion z. B. mit einem Alkalimetallcyanid wie beispielsweise Natriumcyanid aus z. B. entsprechenden Verbindungen der Formel I gewonnen werden, in denen das eine der Symbole X_1 und X_2 einem quaternären Ammoniumsalz entspricht und das andere für freies oder funktionell modifiziertes Formyl, freies oder funktionell modifiziertes Carboxyl oder Acyl steht.

Verbindungen der Formel I, in denen eines der Symbole X_1 und X_2 einer [2,2-Di-(niederen-Alkoxy-carbonyl)-vinyl]-Gruppe entspricht, können durch Dekarboxylierung in entsprechende Verbindungen der Formel I umgewandelt werden, in denen eines der Symbole X_1 und X_2 für Carboxyethenyl steht. Die Dekarboxylierung kann z. B. durch Pyrolyse oder durch Hydrolyse beispielsweise in einem alkalischen oder sauren Medium vorgenommen werden.

Laut Zh. Obshch. Khim. **34**, 354 (1964) können Verbindungen der Formel I, in denen das eine der Symbole X_1 und X_2 einem α -Hydroxy-Kohlenwasserstoff-Radikal entspricht und das andere für Halogen steht, z. B. mit Chrom(VI)oxid zu entsprechenden Verbindungen der Formel I oxydiert werden, in denen das eine der Symbole X_1 und X_2 für Acyl steht und das andere Halogen entspricht.

Laut Synthesis **1981**, 484 ist es als eine Verfahrensvariante auch möglich, Verbindungen der Formel I, in denen das eine der Symbole X_1 und X_2 einem α -niederen-Alkoxy-Kohlenwasserstoffradikal entspricht und das andere für Halogen steht, z. B. mit N-Bromosukzinimid vorzugsweise in einem aprotischen Lösungsmittel wie etwa Tetrachlormethan zu entsprechenden Verbindungen der Formel I zu oxydieren, in denen das eine der Symbole X_1 und X_2 Formyl einschließendem Acyl entspricht und das andere für Halogen steht.

Laut J. Amer. Chem. Soc. **102**, 6519 (1980) können Verbindungen der Formel I, in denen das eine der Symbole X_1 und X_2 freiem oder verestertem Carboxyl entspricht und das andere für Halogen steht, z. B. durch Reaktion mit Lithium-Aluminium-Hydrid zu entsprechenden Verbindungen der Formel I reduziert werden, in denen das eine der Symbole X_1 und X_2 Hydroxymethyl entspricht und das andere für Halogen steht.

Laut J. Amer. Chem. Soc. **102**, 6519 (1980) können Verbindungen der Formel I, in denen das eine der Symbole X_1 und X_2 einem halogen-substituierten Kohlenwasserstoff-Radikal entspricht und das andere für Halogen steht, z. B. durch Reaktion mit Lithium-Aluminium-Hydrid zu entsprechenden Verbindungen der Formel I reduziert werden, in denen das eine der Symbole X_1 und X_2 einem Kohlenwasserstoffradikal entspricht und das andere für Halogen steht.

Verbindungen der Formel I, in denen eines der Symbole X_1 und X_2 einer freien oder metallisierten Mercapto-Gruppe entspricht, können z. B. durch Reaktion mit einer ein Halogen-Radikal tragenden Kohlenwasserstoffverbindung oder heterozyklischen Verbindung wie z. B. einer ein Chlor-Radikal tragenden Verbindung der Formel II wie beispielsweise 4-Chloro-3-formyl-flav-3-en in entsprechende Verbindungen der Formel I umgewandelt werden, in denen eines der Symbole X_1 und X_2 einer veretherten Mercapto-Gruppe entspricht.

Desweiteren ist es innerhalb des Geltungsbereiches der Definition der Verbindungen der Formel I möglich, in der üblichen Weise gewonnene Verbindungen durch Modifizieren, Einführen oder Abspalten geeigneter Substituenten in andere Verbindungen der Formel I umzuwandeln.

Freie Carboxy-Gruppen können in der üblichen Weise verestert werden, beispielsweise durch Reagieren mit einem entsprechenden Alkohol, vorteilhafterweise in Anwesenheit einer Säure wie etwa einer Mineralsäure wie z. B. Schwefelsäure oder Salzsäure, oder in Anwesenheit einer wasserbindenden Substanz wie etwa Dicyclohexylcarbodiimid, oder durch Reagieren mit einer entsprechenden Diazo-Verbindung wie beispielsweise Diazomethan. Die Veresterung kann auch durch Reagieren eines Salzes — vorzugsweise eines Alkalimetallsalzes — der Säure mit einem reaktiv veresterten Alkohol — zum Beispiel einem entsprechenden Halogenid wie etwa einem Chlorid — vorgenommen werden.

Freie Carboxy-Gruppen können in üblicher Weise amidiert werden, so beispielsweise durch Reagieren mit Ammoniak oder mit einem primären oder sekundären Amin, vorteilhafterweise in Anwesenheit einer wasserbindenden Substanz wie etwa Dicyclohexylcarbodiimid, oder durch Umwandeln der Carboxy-Gruppe in eine Halocarbonyl-Gruppe — zum Beispiel eine Chlorocarbonyl-Gruppe — sowie anschließendes Reagieren mit Ammoniak oder einem primären oder sekundären Amin. Bei Verbindungen, die eine veresterte Carboxyl-Gruppe enthalten, kann die letztere in der üblichen Weise in eine freie Carboxy-Gruppe umgewandelt werden, dies beispielsweise durch Hydrolyse, vorzugsweise in Anwesenheit starker Basen wie etwa eines Alkalimetall-Hydroxids — zum Beispiel Natrium- oder Kaliumhydroxid — oder starker Säuren wie zum Beispiel einer starken Mineralsäure wie etwa einer Halogenwasserstoffsäure wie zum Beispiel Salzsäure, oder Schwefelsäure.

In Verbindungen mit einer veresterten Carboxyl-Gruppe als Substituent kann die letztere in der üblichen Weise in die entsprechende Carbamoyl-Gruppe umgewandelt werden, dies zum Beispiel durch Aminolyse oder Aminolyse mit Ammoniak oder einem primären oder sekundären Amin.

Verbindungen mit einer Carbamoyl-Gruppe als Substituent können zwecks Bildung der entsprechenden Cyano-Verbindungen in der üblichen Weise dehydratisiert werden, dies zum Beispiel durch die Wirkung von dehydratisierenden Agenzien wie etwa Phosphorpentoxid, Phosphoroxychlorid oder Trifluoroessigsäure-Anhydrid, dies vorzugsweise bei erhöhten Temperaturen.

Bei Verbindungen mit einer veresterten Carboxyl-Gruppe als Substituent kann die veresterte Carboxyl-Gruppe in der üblichen Weise in eine Cyano-Gruppe umgewandelt werden, dies beispielsweise durch die Wirkung einer organischen Aluminium-Amid-Verbindung wie etwa einer di-niederer Alkylaluminium-Amid-Verbindung wie zum Beispiel Diethylaluminium-Amid.

Einen Cyano-Substituenten enthaltende Verbindungen können in der üblichen Weise zu entsprechenden Carbamoyl-Verbindungen oder direkt zu den Carboxy-Verbindungen hydrolysiert werden, dies beispielsweise in Anwesenheit von konzentrierten wässrigen Mineralsäuren oder Alkalimetallhydroxiden.

Verbindungen mit einer Cyano-Gruppe als Substituenten können in der üblichen Weise zwecks Bildung entsprechender Verbindungen mit veresterten Carboxyl-Gruppen alkoholysiert werden, dies beispielsweise durch das Zusetzen von Alkoholen in Anwesenheit einer wasserfreien Säure wie etwa Chlorwasserstoff sowie durch daran anschließende Hydrolyse des resultierenden Imido-Esters.

Eine primäre oder sekundäre Amino-Gruppe als Substituent enthaltende Verbindungen der Formel I können in der üblichen Weise in Verbindungen der Formel I umgewandelt werden, die eine tertiäre Amino-Gruppe enthalten, so etwa durch Einführen eines Substituenten wie beispielsweise einer wahlweise substituierten niederen Alkyl-Gruppe wie etwa Methyl oder Benzyl, dies beispielsweise durch Verwendung eines entsprechend reaktiv veresterten Alkohols wie etwa eines entsprechenden Halogenids wie zum Beispiel Chlorid oder Bromid, oder eines Diazoalkans wie zum Beispiel Diazomethan.

Eine niedere Alkylthio-Gruppe wie beispielsweise eine Methylthio-Gruppe tragende Verbindungen können durch Behandeln mit geeigneten entschwefelnden Agenzien wie beispielsweise Raney-Nickel in einem geeigneten Lösungsmittel wie zum Beispiel Dioxan in die schwefelfreien Verbindungen umgewandelt werden.

Verbindungen, die mindestens eine aromatische Hydroxy-Gruppe als Substituenten tragen, können in der üblichen Weise verethert werden. Die Reaktion zur Bildung der entsprechenden Ether erfolgt beispielsweise in Anwesenheit von Basen wie etwa Alkalimetallhydroxiden oder -karbonaten wie zum Beispiel Natriumhydroxid oder Kaliumkarbonat mittels di-niederer Alkylsulfate oder niederer Alkylhalogenide oder in Anwesenheit eines dehydratisierenden Stoffes wie zum Beispiel Dicyclohexylcarbodiimid mittels niederer Alkanole.

Bei Verbindungen, in denen eine aliphatisch oder zyklialiphatisch gebundene Hydroxy- oder Mercapto-Gruppe — zum Beispiel als Substituent der Ringe A und/oder B — vorliegt, kann diese Gruppe in der üblichen Weise verethert werden. Geeignete verethernde Agenzien sind z. B. Diazo-Verbindungen wie etwa unsubstituierte oder substituierte diazo-niedere Alkane wie zum Beispiel Diazomethan. Weitere geeignete verethernde Agenzien sind Ester entsprechender Alkohole — speziell jene mit starken anorganischen oder organischen Säuren wie etwa Mineralsäuren wie z. B. Halogenwasserstoffsäuren wie z. B. Salzsäure sowie auch Schwefelsäure, oder starken Sulfonsäuren wie etwa niederen Alkylsulfonsäuren, die unsubstituiert oder z. B. durch niederes Alkyl wie etwa Methyl substituiert sind, so z. B. Methansulfonsäure, Trifluormethansulfonsäure oder p-Toluensulfonsäure. Derartige Ester sind zum Beispiel niedere Alkylhalogenide wie zum Beispiel Methyljodid, oder Sulfate wie etwa Dimethylsulfat.

Verbindungen der Formel I, die als Substituenten oder als einen Wert von X_1 oder X_2 mindestens eine veresterte Hydroxy- und/oder Mercapto-Gruppe enthalten, können gewonnen werden, indem eine Verbindung der Formel I, in welcher mindestens eine Hydroxy- und/oder Mercapto-Gruppe als Substituent oder als ein Wert von X_1 und X_2 vorhanden ist, mit einem das gewünschte Acyl-Radikal einführenden acylierenden Agens behandelt wird. Derartige Agenzien sind zum Beispiel wahlweise

wie z. B. Acetylchlorid, Methylsulfonylchlorid, Benzoylchlorid oder p-Toluensulfonylchlorid, oder Halogenwasserstoffsäuren — speziell in der Form von reaktiven Estern wie zum Beispiel Thionylchlorid und Phosphortribromid.

Umgekehrt können Verbindungen der Formel I, in denen mindestens eine veresterte Hydroxy- und/oder Mercapto-Gruppe als Substituent vorliegt, in Verbindungen der Formel I umgewandelt werden, die mindestens eine Hydroxy- und/oder Mercapto-Gruppe enthalten. Die Umwandlung zu Hydroxy- und/oder Mercapto wird zum Beispiel durch Alkohololyse mit einem niederen Alkohol — zum Beispiel Methanol oder Ethanol — oder vorzugsweise durch Hydrolyse wie etwa durch basenkatalysierte Hydrolyse zum Beispiel in Anwesenheit von Natriumhydroxid durchgeführt.

Niedere Alkoxy- und Phenoxy-Gruppen wie auch niedere Alkylthio- und Phenylthio-Gruppen können durch Mineralsäuren wie z. B. Halogenwasserstoffsäuren wie etwa Iodwasserstoffsäure oder durch Lewis-Säuren wie zum Beispiel Aluminiumtrichlorid zu freien Hydroxy- und freien Mercapto-Gruppen umgewandelt werden.

Wie in den Herstellungsverfahren muß, wenn die zusätzlichen Schritte vorgenommen werden, darauf geachtet werden, daß es nicht zu unerwünschten Nebenreaktionen kommt, wie sie bei der Umwandlung von zusätzlichen Gruppierungen auftreten können.

Die oben beschriebenen Reaktionen können gleichzeitig oder nacheinander — je nach Wunsch — sowie auch in jeder beliebigen Abfolge durchgeführt werden. Erforderlichenfalls werden sie in Anwesenheit von Verdünnungsmitteln, Kondensationsmitteln und/oder katalytisch aktiven Agenzien bei verringerter oder erhöhter Temperatur in einem geschlossenen Behälter unter Druck und/oder in einer inerten Gasatmosphäre durchgeführt.

Säureadditionssalze von Verbindungen der Formel I werden in der üblichen Weise gewonnen, so zum Beispiel durch Behandeln mit einer Säure oder einem geeigneten Anionenaustauscher. Die resultierenden Salze können in einer an und für sich bekannten Art und Weise in die freien Verbindungen umgewandelt werden, so zum Beispiel durch Behandeln mit einem geeigneten basischen Agens wie zum Beispiel einem Metallhydroxid, Ammoniak oder einem Hydroxyl-Ionenaustauscher. Andererseits können Verbindungen mit einer sauren Gruppe — z. B. einer Carboxy-Gruppe oder einer phenolischen Hydroxy-Gruppe — in einer an und für sich bekannten Weise in ein Alkalimetallsalz umgewandelt werden, indem sie beispielsweise mit einem Alkalimetallhydroxid behandelt werden. Die freien Verbindungen können durch Behandeln mit einer Säure gewonnen werden.

Salze von Verbindungen der Formel I sind insbesondere pharmazeutisch annehmbare nichttoxische Salze wie etwa jene von Verbindungen der Formel I mit sauren Gruppen, beispielsweise mit einer freien Carboxyl- oder Sulfo-Gruppe. Derartige Salze sind insbesondere Metall- oder Ammoniumsalze wie etwa Alkalimetall- oder Erdalkalimetallsalze wie zum Beispiel Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, aber auch Ammoniumsalze, die mit Ammoniak oder geeigneten organischen Aminen gebildet werden. Für die Salzbildung speziell in Betracht kommen aliphatische, zyklaliphatische, zyklaliphatisch-aliphatische oder araliphatische primäre, sekundäre oder tertiäre Mono-, Di- oder Polyamine wie auch heterozyklische Basen wie etwa niedere Alkylamine wie zum Beispiel Di- oder Triethylamin, hydroxy-niedere Alkylamine wie zum Beispiel 2-Hydroxyethylamin, Bis-(2-hydroxyethyl)-amin oder Tris-(2-hydroxyethyl)amin, basische aliphatische Ester oder Karbonsäuren wie zum Beispiel 4-Aminobenzoesäure, 2-Diethylaminoethyl-Ester, niedere Alkylamine wie zum Beispiel 1-Ethylpiperidin, Cycloalkylamine wie zum Beispiel Dicyclohexylamin, oder Benzylamine wie zum Beispiel N,N'-Dibenzylethylendiamin.

Verbindungen der Formel I mit einer basischen Gruppe können Säureadditionssalze bilden, beispielsweise mit anorganischen Säuren wie etwa Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, oder mit geeigneten organischen Karbonsäuren oder Sulfonsäuren wie zum Beispiel Essigsäure, Sukzinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, Methansulfonsäure und p-Toluensulfonsäure. In Anwesenheit mehrerer saurer oder basischer Gruppen können Mono- oder Polysalze gebildet werden. Verbindungen der Formel I mit einer sauren Gruppe wie zum Beispiel einer freien Carboxygruppe und einer basischen Gruppe wie zum Beispiel einer Aminogruppe können desgleichen in Form von inneren Salzen, d. h. in zwitterionischer Form vorliegen, oder ein Teil des Moleküls kann in Form eines inneren Salzes und ein anderer Teil in Form eines normalen Salzes vorliegen.

Bevorzugt werden die weiter oben erwähnten pharmazeutisch annehmbaren Salze. Zur Isolation oder Reinigung ist es auch möglich, andere Salze als die therapeutisch annehmbaren Salze zu verwenden. Auf Grund der engen Beziehungen zwischen den neuartigen Verbindungen in freier Form und in der Form ihrer Salze sind unter freien Verbindungen und Salzen im bisherigen und folgenden Text im gegebenen Falle wahlweise auch die entsprechenden Salze bzw. freien Verbindungen zu verstehen. Die Verbindungen der Formel I einschließlich ihrer Salze können desgleichen in Form ihrer Hydrate gewonnen werden, oder sie können das zu ihrer Kristallisation verwendete Lösungsmittel enthalten.

Die Verbindungen der Formel I haben mindestens ein asymmetrisches Zentrum am Kohlenstoffatom 2. Mithin können sie als R- oder S-Enantiomere wie auch als ein Razemat vorgefunden werden. Die vorliegende Erfindung soll alle diese Formen beinhalten wie auch jene weiteren Stereoisomere und Gemische von mindestens zwei Stereoisomeren — zum Beispiel ein diastereomeres Gemisch oder ein enantiomeres Gemisch wie etwa ein Razemat —, welche möglich sind, wenn ein oder mehrere andere asymmetrische Zentren innerhalb des Moleküls vorhanden sind.

Aus isomeren Gemischen bestehende Ausgangsmaterialien und Endprodukte können vermittels an und für sich bekannter Methoden in die individuellen Isomere separiert werden, so zum Beispiel durch fraktionierte Destillation, Kristallisation und/oder Chromatografie. Razemische Produkte können in die optischen Antipoden separiert werden, beispielsweise durch Chromatografie und/oder Trennung ihrer diastereomeren Salze zum Beispiel durch fraktionierte Kristallisation der d- oder 1-Kampfersulfonate, -mandelate, -tartrate oder -dibenzoyltartrate.

Die Erfindung bezieht sich des weiteren auf Modifikationen des vorliegenden Verfahrens, denzufolge ein an irgendeiner Stufe des Prozesses gewinnbares Intermediärprodukt als Ausgangsmaterial verwendet wird, worauf die übrigen Verfahrensschritte vorgenommen werden, oder denzufolge das Verfahren an irgendeinem Punkt unterbrochen wird, oder denzufolge ein Ausgangsmaterial unter den Reaktionsbedingungen gebildet wird oder denzufolge ein Ausgangsmaterial in Form von einem Salz oder einem reaktiven Derivat eingesetzt wird. Die Erfindung umfaßt auch daraus abgeleitete neuartige Intermediärprodukte.

Im erfindungsgemäßen Verfahren handelt es sich bei den verwendeten Ausgangsmaterialien vorzugsweise um jene, die in den Verbindungen resultieren, die zu Beginn als insbesondere wertvoll beschrieben wurden.

Die im Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendeten Ausgangsstoffe sind bekannt oder — falls es sich um neuartige Verbindungen handelt — können durch an und für sich bekannte Methoden hergestellt werden. Die Erfindung bezieht sich auch auf neuartige Ausgangsstoffe.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Präparate enthalten mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I oder ein davon abgeleitetes Salz als Wirkstoff gemeinsam mit einem üblichen pharmazeutischen Trägerstoff. Die Art des Trägerstoffes richtet sich weitgehend nach dem Einsatzgebiet. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen, die als Wirkstoffe Verbindungen der Formel I enthalten, können enteral wie etwa oral oder rektal, parenteral wie z. B. subkutan, intramuskulär oder intravenös, oder durch Inhalation verabreicht werden.

Für orale Behandlungen werden insbesondere feste Formen von Dosierungseinheiten wie etwa Tabletten, Dragees und Kapseln in Betracht gezogen, welche vorzugsweise zwischen 10 und 90% eines Wirkstoffes der allgemeinen Formel I oder eines Salzes enthalten, um eine Verabreichung an Warmblüter in Tagesdosen von 0,1 bis 100 mg/kg — insbesondere von 1 bis 50 mg/kg — zu ermöglichen. Die tägliche Dosis richtet sich nach dem Alter und der individuellen Kondition wie auch nach der Art und Weise der Verabreichung. Für die Herstellung von Tabletten und Drageekernen werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I mit festen pulverförmigen Trägerstoffen kombiniert, so etwa mit Laktose, Saccharose, Sorbitol, Maisstärke, Kartoffelstärke oder Amylopektin, Zellulosederivaten oder Gelatine, dies vorzugsweise unter Zusatz von Schmelzmitteln wie etwa Magnesium- oder Calciumstearat oder von Polyethylenglykolen einer geeigneten relativen Molekülmasse. Drageekerne werden anschließend ummantelt, dies beispielsweise mit konzentrierten Zuckerlösungen mit zusätzlichem Gehalt an Gummiarabikum, Talkum und/oder Titaniumdioxid, oder aber mit einem in leichtflüchtigen organischen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen aufgelöstem Lack. Diesen Ummantelungen können färbende Substanzen beigegeben werden, um beispielsweise unterschiedliche Wirkstoffdosierungen anzuzeigen. Kapseln aus Weichgelatine sowie andere geschlossene Kapseln bestehen beispielsweise aus einem Gemisch aus Gelatine und Glycerol und können zum Beispiel Mischungen aus einer Verbindung der Formel I und Polyethylenglykol enthalten.

Trockengefüllte Kapseln enthalten beispielsweise Granalien aus Wirkstoff mit festen pulverförmigen Trägerstoffen wie etwa beispielsweise Laktose, Saccharose, Sorbitol, Mannitol; Stärken wie etwa Kartoffelstärke, Maisstärke oder Amylopektin, Zellulosederivaten und Gelatine wie auch Magnesiumstearat oder Stearinsäure.

Für die rektale Verabreichung in Betracht kommende Formen von Dosierungseinheiten sind zum Beispiel Suppositorien aus einer Kombination von Wirkstoff und Suppositorien-Grundstoff auf der Basis von natürlichen oder synthetischen Triglyceriden (zum Beispiel Kakaobutter), Polyethylenglykolen oder geeigneten höheren Fettalkoholen, oder Gelatine-Rektalkapseln, die eine Kombination von aktiver Substanz mit Polyethylenglykolen enthalten.

Ampullenlösungen für die parenterale Verabreichung — insbesondere für die intramuskuläre oder intravenöse Verabreichung — enthalten eine Verbindung der Formel I oder ein davon abgeleitetes Salz in einer Konzentration von vorzugsweise 0,5 bis 5% als eine wäßrige Dispersion, hergestellt unter Zuhilfenahme von üblichen Lösungsbeschleunigern und/oder Emulgatoren sowie — wahlweise — Stabilisatoren, oder vorzugsweise hergestellt als wäßrige Lösung eines pharmazeutisch annehmbaren wasserlöslichen Salzes einer Verbindung der allgemeinen Formel I.

Für Inhalationszwecke kann die aktive Verbindung in Verbindung mit flüchtigen Exzipienten wie etwa einer Creme, Lotion, Paste oder Salbe, oder als ein feinverteiltes trockenes Pulver oder in Lösung zur Inhalation vermittelt eines Nasensprays, eines Sprüherstäubers oder eines Insufflators bereitgestellt werden.

Inhalationspräparate für die Behandlung des respiratorischen Traktes über nasale, bukkale oder intrapulmonare Verabreichung sind z. B. Aerosole oder Sprays, welche den pharmakologisch aktiven Bestandteil in Form eines Puders oder in Form von Tropfen einer Lösung oder Suspension dispergieren können. Präparate mit pulverdispergierenden Eigenschaften enthalten im allgemeinen außer dem Wirkstoff noch ein flüssiges Treibgas mit einem Siedepunkt unter Raumtemperatur sowie — wenn gewünscht — Trägerstoffe wie etwa flüssige oder feste, nichtionische oder anionische oberflächenaktive Agenzien und/oder feste Verdünnungsmittel. Präparate, in denen der pharmakologisch aktive Bestandteil in Lösung vorliegt, enthalten zusätzlich ein geeignetes Treibmittel sowie erforderlichenfalls ein zusätzliches Lösungsmittel und/oder einen Stabilisator. Anstelle des Treibgases ist es auch möglich, Druckluft zu verwenden, wobei diese je nach den Erfordernissen vermittelt einer geeigneten Kompressions- und Abgabevorrichtung erzeugt werden kann.

Die Wirkstoffkonzentration für oral einzunehmende Flüssigkeiten wie etwa Sirupe oder Elixiere wird so ausgewählt, daß eine Einzeldosis leicht abgemessen werden kann, so etwa als Inhalt eines Teelöffels oder eines Meßlöffels von beispielsweise 5 ml oder auch eines Mehrfachen dieses Volumens.

Die folgenden Ausführungsbeispiele a) bis c) sollen die Herstellung einiger typischer Verabreichungsformen veranschaulichen, sie stellen indes in keiner Weise die einzigen Verkörperungen jener Formen der Verabreichung dar.

a) 250 g Wirkstoff werden mit 550 g Laktose und 292 g Kartoffelstärke vermischt, worauf das Gemisch mit einer alkoholischen Lösung von 8 g Gelatine befeuchtet sowie mittels Hindurchsetzen durch ein Sieb granuliert wird. Nach dem Trocknen werden 60 g Talkum, 10 g Magnesiumstearat sowie 20 g kolloidales Silikamaterial zugesetzt, worauf das Gemisch zu 10000 Tabletten von je 119 mg Masse und je 25 mg Wirkstoffgehalt gepreßt wird, wobei diese Tabletten — falls gewünscht — noch mit Teilungskerben zwecks feinerer Einteilung der Dosierung versehen werden können.

b) Aus 100 g Wirkstoff, 379 g Laktose und der alkoholischen Lösung von 6 g Gelatine wird ein Granulat hergestellt, welches nach dem Trocknen mit 10 g kolloidalem Silikamaterial, 40 g Talkum, 60 g Kartoffelstärke und 5 g Magnesiumstearat vermischt und zu 10000 Drageekernen gepreßt wird. Diese werden anschließend mit einem konzentrierten Sirup aus 533,5 g kristalliner Saccharose, 20 g Schellack, 75 g Gummiarabikum, 250 g Talkum, 20 g kolloidalem Silikamaterial und 1,5 g Färbemittel ummantelt und getrocknet. Die resultierenden Dragees wiegen je 150 mg und enthalten je 10 mg Wirkstoff.

c) 25 g Wirkstoff und 1975 g feinvermahlener Suppositorien-Grundstoff (zum Beispiel Kakaobutter) werden innig vermischt und dann geschmolzen. Aus der durch Verrühren homogen gehaltenen Schmelze werden 1000 Suppositorien zu je 2 g gegossen. Sie enthalten je 25 mg Wirkstoff.

Ausführungsbeispiel

Die folgenden Ausführungsbeispiele dienen zur Veranschaulichung der Erfindung, sollen diese aber in keiner Weise in ihrem Geltungsbereich eingrenzen. Temperaturen werden in Grad Celsius angegeben. Sofern nicht anderweitig definiert, erfolgt die Verdampfung von Lösungsmitteln unter reduziertem Druck, beispielsweise zwischen etwa 0,1 und 20 mbar.

Ausführungsbeispiel 1: 0,14 g Natrium werden Gelegenheit gegeben, mit 15 ml absolutem Methanol zu reagieren. Nach dem vollständigen Verschwinden von Natrium werden 1,35 g 4-Chloro-3-formyl-flav-3-en zugesetzt. Nach zweistündigem Verrühren bei Raumtemperatur werden 5 ml Wasser zugesetzt, worauf die Lösung konzentriert und mit Methylenchlorid extrahiert wird.

Ausführungsbeispiel 2: 1,7 g Natrium werden Gelegenheit gegeben, mit 150 ml absolutem Ethanol zu reagieren. Nach dem vollständigen Verschwinden von Natrium werden 13,5 g 4-Chloro-3-formyl-flav-3-en zugesetzt. Nach 30minütigem Verrühren bei 40°C werden 300 ml Wasser zugesetzt, worauf der sich bildende Niederschlag gefiltert, mit Wasser gewaschen und getrocknet wird. Der Feststoff wird in Hexan kristallisiert. Gewonnen wird reines 4-Ethoxy-3-formyl-flav-3-en in Gestalt gelber Kristalle; Schmelzpunkt 80...82°C.

Ausführungsbeispiel 3: Eine Lösung von 5 g 4-Chloro-3-formyl-flav-3-en in 100 ml Diethylether wird unter Rückflußbedingungen erhitzt. Dieser Lösung werden 7,3 ml Piperidin zugesetzt. Nach 4tägigem Rückflußerhitzen wird der Niederschlag gefiltert und mit Ether gewaschen. Der Niederschlag wird in Methylenchlorid aufgelöst, worauf diese organische Phase mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet wird. Nach dem Eindampfen wird der Rückstand in Diisopropylether kristallisiert. Gewonnen wird reines 3-Formyl-4-(N-piperidino)-flav-3-en in Gestalt gelber Kristalle; Schmelzpunkt 189...190°C.

Ausführungsbeispiel 4: Eine Lösung von 0,27 g 4-Chloro-3-formyl-flav-3-en und 0,1 g Morpholin in 3 ml Methylenchlorid wird über Nacht rückflußerhitzt. Nach Abkühlen und Neutralisation mit einer 1N-Salzsäure-Lösung wird das Gemisch mit Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Eindampfen wird der rohe Feststoff in Toluol kristallisiert. Gewonnen wird reines 3-Formyl-4-(N-morpholino)-flav-3-en in Gestalt gelbbrauner Kristalle; Schmelzpunkt 227...229°C.

Ausführungsbeispiel 5: Eine Lösung von 0,27 g 4-Chloro-3-formyl-flav-3-en und 0,1 ml Thiomorpholin in 3 ml Methylenchlorid wird über Nacht rückflußerhitzt. Nach Abkühlen und Neutralisation mit einer 1N-Salzsäure-Lösung wird das Gemisch mit Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Eindampfen wird der rohe Feststoff in Ethanol kristallisiert. Gewonnen wird reines 3-Formyl-4-(N-thiomorpholino)-flav-3-en in Gestalt gelbbrauner Kristalle; Schmelzpunkt 178...180°C.

Ausführungsbeispiel 6: 1,25 g Natrium werden Gelegenheit gegeben, mit 150 ml absolutem Methanol zu reagieren. Nach dem vollständigen Verschwinden des Natriums werden 6 ml Benzylmercaptan und 13,5 g 4-Chloro-3-formyl-flav-3-en zugesetzt, worauf 15 min lang unter Rückflußbedingungen erhitzt wird. Nach der Abdampfung des Lösungsmittels sowie nach Extraktion mit Methylenchlorid wird der Rückstand in einem Gemisch aus Hexan und Diisopropylether kristallisiert. Gewonnen wird reines 4-Benzylmercapto-3-formyl-flav-3-en in Gestalt gelber Kristalle; Schmelzpunkt 99...100°C.

Ausführungsbeispiel 7: Ein Gemisch aus 26 g 4-Chloro-3-formyl-flav-3-en und 7,1 g Natriumhydrosulfidhydrat in 400 ml Ethanol wird 3 h lang rückflußerhitzt und über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Das Reaktionsgemisch wird bis zur Trockne eingedampft, worauf der Rückstand in Methylenchlorid aufgelöst wird. Der Niederschlag wird gefiltert, und die organische Lösung wird eingedampft. Der Rückstand wird in einem Gemisch aus Hexan und Toluol rekristallisiert. Gewonnen wird reines 4-(2"-H-3"-Formyl-2"-phenyl-1"-benzopyran-4"-yl-thio)-3-formyl-flav-3-en in Gestalt gelber Kristalle; Schmelzpunkt 193...194°C.

Ausführungsbeispiel 8: 2,88 g Magnesium werden Gelegenheit gegeben, mit 16,82 g Methyljodid in 80 ml rückflußkochendem trockenem Diethylether zu reagieren. Nach Verschwinden des Magnesiums wird eine Lösung von 21,4 g 4-Chloro-3-formyl-flav-3-en in 100 ml eines Gemisches aus Diethylether und Tetrahydrofuran zugesetzt. Nach Abkühlen auf 0°C wird eine Lösung von 12,68 g Ammoniumchlorid in 160 ml Wasser zugesetzt. Die zwei Phasen werden separiert, und die wäßrige Lösung wird mit 50 ml Diethylether extrahiert. Die zusammengefaßten organischen Phasen werden mit 50 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der rohe Feststoff wird in Hexan kristallisiert. Gewonnen wird ein Razemat eines Diastereomers von 4-Chloro-3-(α -hydroxyethyl)-flav-3-en in Gestalt gelber Kristalle; Schmelzpunkt 111...113°C.

Ausführungsbeispiel 9: Wie in Ausführungsbeispiel 8, wobei jedoch die Mutterlauge nach Kristallisation in Hexan säulenchromatografisch auf Kieselgel unter Verwendung eines Gemisches aus Hexan und Dichlormethan als Eluent gereinigt wurde. Nach Separierung wird eine racemische Form des anderen Diastereomers von Ausführungsbeispiel 8, d. h. 4-Chloro-3-(α -hydroxyethyl)-flav-3-en in Gestalt eines gelben Öls gewonnen; ¹H-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 2,12 (1H, s, H-O-).

Ausführungsbeispiel 10: Eine Lösung von 27 g 4-Chloro-3-formyl-flav-3-en in 25 ml Dimethylformamid wird rückflußerhitzt. Dieser Lösung werden 7,7 g in 60 ml Dimethylformamid aufgelöstes Hydroxylamin-hydrochlorid zugesetzt. Nach zweistündigem Rückflußerhitzen wird die Lösung vor dem Zusetzen von 400 ml Wasser auf Raumtemperatur abgekühlt. Der sich bildende Niederschlag wird gefiltert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Der Feststoff wird in Diisopropylether kristallisiert. Gewonnen wird reines 4-Chloro-3-hydroxyiminomethyl-flav-3-en in Gestalt blaßgelber Kristalle; Schmelzpunkt 199...200°C.

Ausführungsbeispiel 11: Eine Lösung von 25,7 g 4-Chloro-3-hydroxyiminomethyl-flav-3-en und 28,3 g Triphenylphosphin in 250 ml 1,2-Dichlorethan und 8,7 ml Tetrachlorkohlenstoff wird auf 60°C erhitzt. Dieser Lösung werden 12,54 ml Triethylamin zugesetzt. Während des Zusetzens sowie über weitere 25 min hinweg wird die Temperatur auf 62...65°C gehalten. Das Gemisch wird auf 0°C heruntergekühlt, gefiltert und eingedampft. Das rohe Material wird mit Hexan extrahiert. Die zusammengefaßten Extrakte werden eingedampft und säulenchromatografisch auf Kieselgel unter Verwendung eines Gemisches aus Dichlormethan und Hexan als Eluent gereinigt. Die reine Fraktion wird eingedampft und in Diisopropylether kristallisiert. Gewonnen wird reines 4-Chloro-3-cyano-flav-3-en in Gestalt blaßgelber Kristalle; Schmelzpunkt 99°C.

Ausführungsbeispiel 12: Eine Lösung von 1,0 g 4-Chloro-3-formyl-flav-3-en und 0,68 g Sarcosinethylester-hydrochlorid in 10 ml Pyridin wird auf 10...15°C gekühlt. Sodann werden 0,97 g Triethylamin zugesetzt, worauf die Lösung 60 h lang auf 55°C erwärmt wird. Nach Abkühlen auf 2°C werden 0,74 ml 50%ige Kaliumhydroxid-Lösung zugesetzt. Nach 10 min werden 37 ml Wasser zugesetzt. Das Gemisch wird mit Dichlormethan extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird säulenchromatografisch auf Kieselgel unter Verwendung von Dichlormethan als Eluent gereinigt. Der Feststoff wird in Dichlormethan kristallisiert. Gewonnen wird reines 3-Formyl-4-(N-methyl-N-ethoxycarbonylmethylamino)-flav-3-en in Gestalt gelber Kristalle; Schmelzpunkt 158...159°C.

Ausführungsbeispiel 13: Einer verrührten Lösung von 5,8 g 4-Chloro-3-formyl-flav-3-en in 500 ml tert-Butanol und 100 ml 2-Methylbut-2-en bei Raumtemperatur wird tropfenweise eine Lösung von 17,9 g Natriumchlorit und 17,9 g Natriumdihydrogenphosphat in 200 ml Wasser zugesetzt. Das Verrühren wird über 5 h hinweg fortgesetzt. Die Lösung wird in vacuo konzentriert, worauf der Rückstand mit Wasser versetzt wird, um eine Suspension zu ergeben. Das Gemisch wird mit Hexan extrahiert, und die klaren organischen Extrakte werden verworfen. Daraufhin wird die wäßrige Suspension auf pH 3 gesäuert, und das Gemisch wird mit Chloroform extrahiert. Die zusammengefaßten Chloroformextrakte werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, gefiltert und eingedampft. Der verbleibende Feststoff wird in einer Mischung aus Chloroform und Hexan rekristallisiert. Gewonnen wird reines 4-Chloro-3-carboxy-flav-3-en in Gestalt gelber Kristalle; Schmelzpunkt 210°C.

Ausführungsbeispiel 14: Einer verrührten Lösung von 16 g 4-Chloro-3-formyl-flav-3-en in 500 ml trockenem Methanol bei Raumtemperatur werden in kleinen Portionen 0,5 g Natriumborhydrid zugesetzt. Nach Vollendung des Zusetzens werden 500 ml Wasser zugesetzt. Die Lösung wird gefiltert und mit Chloroform extrahiert. Die zusammengefaßten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Gewonnen wird chromatografisch reines 4-Chloro-3-hydroxymethyl-flav-3-en in Gestalt eines gelblichen Öls; Dünnschichtchromatografie (SiO_2 , CHCl_3): 1 Stelle, R_f 0,18.

Ausführungsbeispiel 15: Einer gemäß Eur. J. Med. Chem., Chim. Ther. 10, 72 (1975) gewonnenen verrührten Lösung von 20 g 3-Formyl-flav-3-en und 120 g Silbernitrat in 1,5 ml 96%igem Ethanol und 400 ml Wasser bei Raumtemperatur wird eine Lösung von 40 g Natriumhydroxid in 60 ml Wasser zugesetzt. Das Verrühren wird 3 h lang fortgesetzt. Nach Filtration wird das gelbe Filtrat auf pH 3 gesäuert. Der sich bildende Niederschlag wird gesammelt und getrocknet. Dieses Material wird unter Verrühren und Erhitzen in einem Gemisch aus Chloroform und Wasser aufgelöst. Die organische Phase wird separiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach der Filtration wird die Lösung einen Tag lang bei 4°C stehengelassen. Das dabei ausfallende Pulver wird gefiltert. Gewonnen wird reines 3-Carboxy-flav-3-en in Gestalt blaßgelber Kristalle; Schmelzpunkt 230°C.

Ausführungsbeispiel 16: Eine Lösung aus 2,7 g 4-Chloro-3-formyl-flav-3-en, 0,85 ml Thioglykolsäure und 2,5 g Natriumbikarbonat in 30 ml absolutem Ethanol wird 15 h lang rückflußerhitzt. Nach dem Eindampfen wird Wasser zugesetzt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die wäßrige Phase wird auf pH 1 gesäuert. Der Extraktion mit Methylenchlorid folgt ein Waschen der organischen Lösung mit Wasser, das Trocknen über Magnesiumsulfat sowie das Eindampfen. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatografie auf Kieselgel gereinigt, wobei eine Mischung aus Methylenchlorid und Ethanol als Eluent verwendet wird. Die besten Fraktionen werden in einem Gemisch aus Hexan und Toluol kristallisiert. Gewonnen wird reines 4-(S-Carboxymethylthio)-3-formyl-flav-3-en in Gestalt gelber Kristalle; Schmelzpunkt 127...129°C.

Ausführungsbeispiel 17: Eine Lösung von 81 g 4-Chloro-3-formyl-flav-3-en und 80 ml Dimethylamin in 810 ml Tetrahydrofuran wird bei Raumtemperatur eine Stunde lang verrührt. Nach Abkühlen auf 0°C wird der Niederschlag gefiltert. Dieser Niederschlag wird mit Tetrahydrofuran gewaschen, sodann in Methylenchlorid aufgelöst, des weiteren mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der rohe Feststoff wird in Toluol rekristallisiert. Gewonnen wird reines 4-N,N-Dimethylamino-3-formyl-flav-3-en in Gestalt gelber Kristalle; Schmelzpunkt 182...187°C.

Ausführungsbeispiel 18: Eine Lösung von 0,48 g 4-Methoxy-flav-3-en, 1 ml Trifluoroessigsäureanhydrid und 0,2 ml Pyridin in 9 ml Methylenchlorid wird bei Raumtemperatur eine Stunde lang verrührt. Nach Waschen mit Wasser, Trocknung über Magnesiumsulfat und Eindampfung wird der rohe Feststoff aus Hexan rekristallisiert. Gewonnen wird reines 4-Methoxy-3-trifluoroacetyl-flav-3-en in Gestalt gelber Kristalle; Schmelzpunkt 88...90°C.

Ausführungsbeispiel 19: Wie in Ausführungsbeispiel 14, allerdings ausgehend von 3,16 g 4-Chloro-3-formyl-8-methoxy-thioflav-3-en in 30 ml trockenem Methanol und 0,35 g Natriumborhydrid. Nach dem Aufarbeiten wird das rohe Öl in einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat kristallisiert. Gewonnen wird reines 4-Chloro-3-hydroxymethyl-8-methoxy-thioflav-3-en in Gestalt gelber Kristalle; Schmelzpunkt 143...145°C — Dünnschichtchromatografie (SiO_2 , n-Hexan CH_2Cl_2 1:1) R_f = 0,05.

Ausführungsbeispiel 20: Wie in Ausführungsbeispiel 13, jedoch ausgehend von 3,16 g 4-Chloro-3-formyl-8-methoxy-thioflav-3-en, 250 ml tert-Butanol und 60 ml 2-Methyl-2-buten. Nach dem Aufarbeiten wird das rohe Öl in einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat kristallisiert. Gewonnen wird reines 3-Carboxy-4-chloro-8-methoxy-thioflav-3-en in Gestalt gelber Kristalle; Schmelzpunkt 207...210°C — Dünnschichtchromatografie (SiO_2 , CH_2Cl_2 /Aceton/HCOOH 18/1/1): R_f = 0,45.

Ausführungsbeispiel 21: Wie in Ausführungsbeispiel 11, jedoch ausgehend von 1 g 4-Chloro-3-hydroxyiminomethyl-8-methoxy-thioflav-3-en. Das rohe Material wird mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die zusammengefaßten Extrakte werden eingedampft und mittels Säulenchromatografie auf Kieselgel gereinigt, wobei ein Gemisch aus n-Hexan und Aceton als Eluent verwendet wird. Gewonnen wird reines 4-Chloro-3-cyano-8-methoxy-thioflav-3-en in Gestalt eines gelben Feststoffes.

Dünnschichtchromatografie (SiO_2 , n-Hexan/Aceton 4:1): R_f = 0,25. — NMR (90 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 3,81 [s, 3H, OCH_3], 4,9 [s, 1H, H-C(2)], 7,3 [s, 5H, H-C(2', 3', 4', 5', 6')], 6,75...7,76 [m, 3H, H-C(5,6,7)]. — Schmelzpunkt 134...140°C (Ligroin).

Ausführungsbeispiel 22: Wie in Ausführungsbeispiel 10, jedoch ausgehend von 1 g 4-Chloro-3-formyl-8-methoxy-thioflav-3-en in 1,5 ml DMF. Zugesetzt werden 220 mg in 2 ml DMF aufgelöstes Hydroxylamin-hydrochlorid. Nach anderthalbstündigem Rückflußerhitzen wird die Lösung vor dem Zusetzen von 20 ml Wasser auf Raumtemperatur gekühlt. Nach Extraktion mit CH_2Cl_2 wird ein Gummi gewonnen, welcher mittels Säulenchromatografie auf Kieselgel unter Verwendung von n-Hexan/Aceton 9:1 als Eluent gereinigt wird. Gewonnen wird reines 4-Chloro-3-hydroxyimino-methyl-8-methoxy-thioflav-3-en in Gestalt eines gelben Feststoffes.

Dünnschichtchromatografie (SiO_2 , n-Hexan/Aceton 4:1): R_f = 0,15. — NMR (90 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 3,76 [s, 3H, OCH_3], 5,5 [s, 1H, H-C(2)], 6,76...7,69 [m, 3H, H-C(5,6,7)], 7,17 [s, 5H, H-C(2', 3', 4', 5', 6')], 8,53 [s, 1H, CH=N], 11,4 [s, 1H, OH]. — Schmelzpunkt 190...203°C (n-Hexan/Toluol).

Ausführungsbeispiel 23: Wie in Ausführungsbeispiel 14, jedoch ausgehend von 16 g 3-Chloro-4-formyl-flav-3-en. Gewonnen wird reines 3-Chloro-4-hydroxymethyl-flav-3-en in Gestalt eines weißen Feststoffes. Dünnschichtchromatografie (SiO_2 , Cyclohexan/Diisopropylether 1:1): R_f = 0,4. — NMR (90 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 2,02 (1H, s, OH), 4,73 (2H, s, CH_2OH), 5,79 (1H, s, H-C(2)), 6,7...8 (9H, m, Aryl-H).

Ausführungsbeispiel 24: Wie in Ausführungsbeispiel 13, jedoch ausgehend von 5,8 g 3-Chloro-4-formyl-flav-3-en. Gewonnen wird reines 4-Carboxy-3-chloro-flav-3-en in Gestalt eines weißen Feststoffes. Dünnschichtchromatografie (SiO_2 , CH_2Cl_2 /Aceton/HCOOH 18:1:1): R_f = 0,55. — NMR (90 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 6,11 (1H, s, H-C(2)), 6,75...7,56 [4H, m, H-C(5,6,7,8)], 7,41 (5H, s, C_6H_5).

Ausführungsbeispiel 25: Die in Ausführungsbeispiel 1 beschriebene Vorgehensweise, jedoch ausgehend von 3-Chloro-4-formyl-flav-3-en, erbringt reines 4-Formyl-3-methoxy-flav-3-en.

Ausführungsbeispiel 26: Die in Ausführungsbeispiel 2 beschriebene Vorgehensweise, jedoch ausgehend von 3-Chloro-4-formyl-flav-3-en, erbringt reines 3-Ethoxy-4-formyl-flav-3-en.

Ausführungsbeispiel 27: Die in Ausführungsbeispiel 3 beschriebene Vorgehensweise, jedoch ausgehend von 3-Chloro-4-formyl-flav-3-en, erbringt reines 4-Formyl-3-(N-piperidino)-flav-3-en.

Ausführungsbeispiel 28: Die in Ausführungsbeispiel 4 beschriebene Vorgehensweise, jedoch ausgehend von 3-Chloro-4-formyl-flav-3-en, erbringt reines 4-Formyl-3-(N-morpholino)-flav-3-en.

Ausführungsbeispiel 29: Die in Ausführungsbeispiel 5 beschriebene Vorgehensweise, jedoch ausgehend von 3-Chloro-4-formyl-flav-3-en, erbringt reines 4-Formyl-3-(N-thiomorpholino)-flav-3-en.

Ausführungsbeispiel 30: Die in Ausführungsbeispiel 6 beschriebene Vorgehensweise, jedoch ausgehend von 3-Chloro-4-formyl-flav-3-en, erbringt reines 3-Benzylmercapto-4-formyl-flav-3-en.

Ausführungsbeispiel 31: Die in Ausführungsbeispiel 8 beschriebene Vorgehensweise, jedoch ausgehend von 3-Chloro-4-formyl-flav-3-en, erbringt reines 3-Chloro-4-(α -hydroxyethyl)-flav-3-en.

Ausführungsbeispiel 32: Die in Ausführungsbeispiel 10 beschriebene Vorgehensweise, jedoch ausgehend von 3-Chloro-4-formyl-flav-3-en, erbringt reines 3-Chloro-4-hydroxyiminomethyl-flav-3-en.

Ausführungsbeispiel 33: Die in Ausführungsbeispiel 11 beschriebene Vorgehensweise, jedoch ausgehend von 3-Chloro-4-hydroxyiminomethyl-flav-3-en, erbringt reines 3-Chloro-4-cyano-flav-3-en.

Ausführungsbeispiel 34: Die in Ausführungsbeispiel 16 beschriebene Vorgehensweise, jedoch ausgehend von 3-Chloro-4-formyl-flav-3-en, erbringt reines 3-(S-Carboxymethylthio)-4-formyl-flav-3-en.

Ausführungsbeispiel 35: Die in Ausführungsbeispiel 17 beschriebene Vorgehensweise, jedoch ausgehend von 3-Chloro-4-formyl-flav-3-en, erbringt reines 3-N,N-Dimethylamino-4-formyl-flav-3-en.