



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 D 307/91

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



PATENTSCHRIFT A5

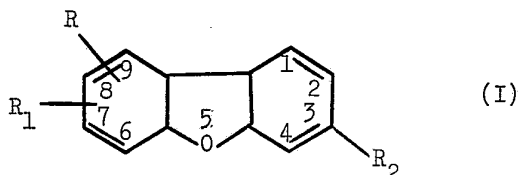
11

618 165

<p>21 Gesuchsnummer: 1956/75</p> <p>22 Anmeldungsdatum: 17.02.1975</p> <p>30 Priorität(en): 07.03.1974 US 448853</p> <p>24 Patent erteilt: 15.07.1980</p> <p>45 Patentschrift veröffentlicht: 15.07.1980</p>	<p>73 Inhaber: F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft, Basel</p> <p>72 Erfinder: Leo Berger, Montclair/NJ (US) Robert August Schmidt, Wallington/NJ (US)</p>
--	---

54 Verfahren zur Herstellung von neuen Dibenzofuranderivaten und ihren Salzen.

57 Es werden neue anti-inflammatorisch, analgetisch und antirheumatisch wirksame Dibenzofuranderivate der Formel I hergestellt.

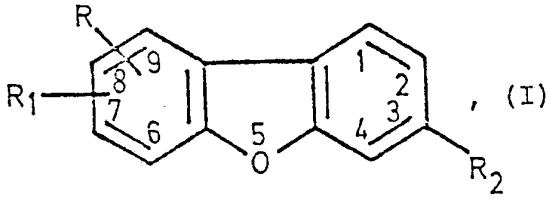


Die Bedeutungen der Substituenten R, R₁ und R₂ sind im Patentanspruch 1 ersichtlich.

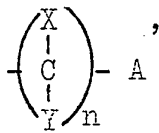
Die Verbindungen der Formel I werden durch Dehydrierung der entsprechenden 1,2,3,4-Tetrahydro-dibenzofurane erhalten.

PATENTANSPRÜCHE

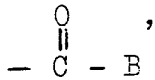
1. Verfahren zur Herstellung von neuen Dibenzofuranderivaten der allgemeinen Formel



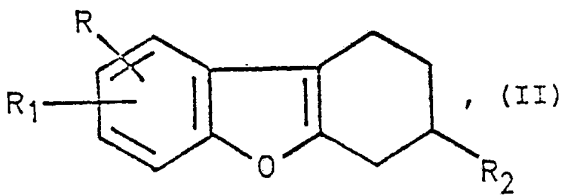
worin R Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Cyan, niederes Alkyl, Hydroxy-niederer-alkyl, niederes Alkoxy, Acyl, Benzoyloxy, niederes Alkylthio, Trifluormethyl, Carboxy, Carbon-niederer-alkoxy, Nitro, Amino, Mono- oder Di-niederer-alkylamino, Sulfamoyl, Di-niederer-alkylsulfamoyl oder Difluormethylsulfonyl; R₁ Halogen, Cyan, niederes Alkyl, Hydroxy-niederer-alkyl, niederes Alkoxy, Acyl, Acylamido, Benzoyloxy, niederes Alkylthio, Trifluormethyl, Hydroxy, Carboxy, Carbon-niederer-alkoxy, Nitro, Amino, Mono- oder Di-niederer-alkylamino, Sulfamoyl, Di-niederer-alkylsulfamoyl oder Di-fluormethylsulfonyl, oder mit einem benachbarten Rest R niederes Alkylendioxy bedeutet, R₂ eine Gruppe



worin A Cyan, Hydroxy, niederes Alkoxy, Amino-niederer-alkoxy, Mono- oder Di-niederer-alkylamino-niederer-alkoxy oder eine Gruppe

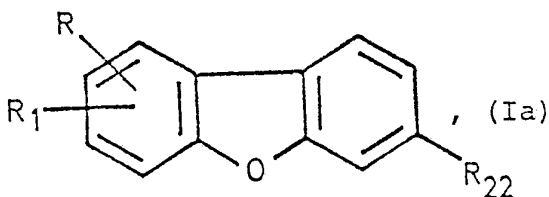


worin B Wasserstoff, Hydroxy, Carboxy, niederes Alkoxy, Amino, Hydroxylamino, Mono- oder Di-niederer-alkylamino, Amino-niederer-alkoxy, Mono- oder Di-niederer-alkylamino-niederer-alkoxy darstellt, X und Y Wasserstoff oder niederes Alkyl und n eine Zahl von 1 bis 7 bedeuten, und von Salzen hiervon, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel

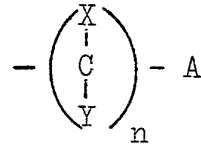


worin R, R₁ und R₂ die obige Bedeutung haben, mit einem Dehydrierungsmittel umsetzt, und dass man gewünschtenfalls eine Säure oder eine Base der Formel I in ein Salz überführt.

2. Verfahren nach Patentanspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel



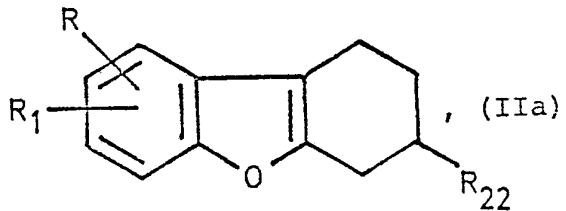
worin R und R₁ die im Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben, R₂₂ die Gruppe



darstellt, worin A Cyan, Hydroxy, niederes Alkoxy, Amino-niederer-alkoxy, Mono- oder Di-niederer-alkylamino-niederer-alkoxy oder die Gruppe

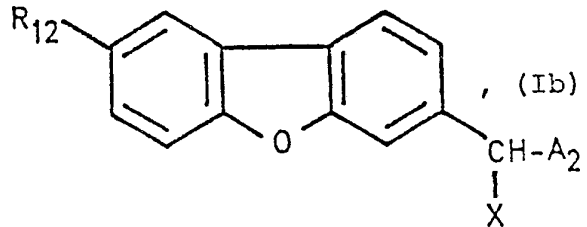


darstellt, worin B₂ Hydroxy, Carboxy, niederes Alkoxy, Amino, Hydroxylamino, Mono- oder Di-niederer-alkylamino, Amino-niederer-alkoxy, Mono- oder Di-niederer-alkylamino-niederer-alkoxy darstellt, X und Y Wasserstoff oder niederes Alkyl und n eine Zahl von 1 bis 7 darstellt, und von Salzen hiervon, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin R, R₁ und R₂₂ die obige Bedeutung haben, mit einem Dehydrierungsmittel umsetzt, und dass man gewünschtenfalls eine Säure oder eine Base der Formel Ia in ein Salz überführt.

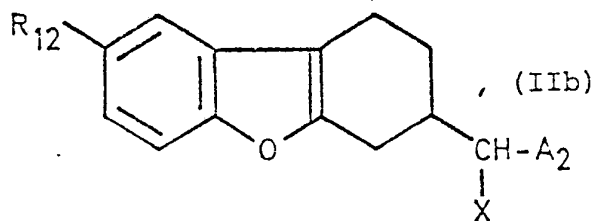
3. Verfahren nach Patentanspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel



worin R₁₂ Halogen, Hydroxy, niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Benzoyloxy, Nitro, Amino, niederes Alkanoylamido oder Trifluormethyl und A₂ Cyan, Hydroxymethyl, Hydroxy oder eine Gruppe

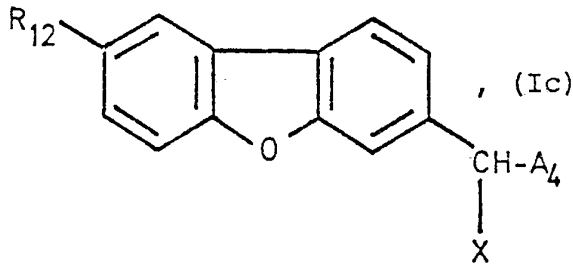


bedeuten, worin B₃ Wasserstoff, Hydroxy, niederes Alkoxy, Amino, Hydroxylamino, Mono- oder Di-niederer-alkylamino oder Di-niederer-alkylamino-niederer-alkoxy darstellt, und X Wasserstoff oder niederes Alkyl darstellt, und von Salzen hiervon, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel

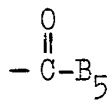


worin R_{12} , X und A_2 die obige Bedeutung haben, mit einem Dehydrierungsmittel umgesetzt, und dass man gewünschtenfalls eine Säure oder Base der Formel I in ein Salz überführt.

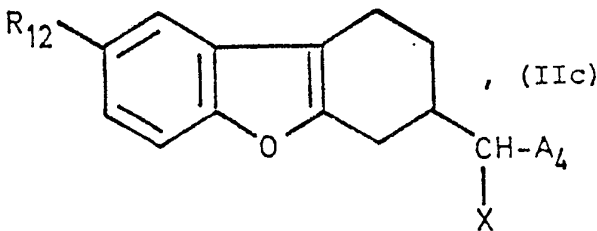
4. Verfahren nach Patentanspruch 1, 2 oder 3 zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel



worin R_{12} Halogen, Hydroxy, niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Benzyloxy, Nitro, Amino, niederes Alkanoylamido oder Trifluormethyl und A_4 Cyan, Hydroxymethyl oder eine Gruppe



darstellen, worin B_5 Hydroxy, niederes Alkoxy, Amino, Hydroxyamino, Mono- oder Di-niederer-alkylamino oder Di-niederer-alkylamino-niederer-alkoxy darstellt und X Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeutet, und von Salzen hiervon, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel

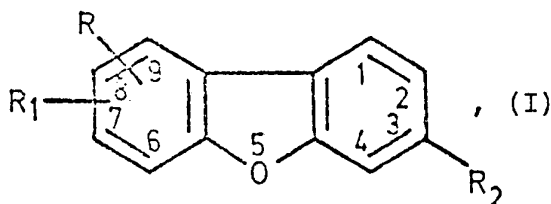


worin R_{12} , X und A_4 die obige Bedeutung haben, mit einem Dehydrierungsmittel umgesetzt, und dass man gewünschtenfalls eine Säure oder Base der Formel I in ein Salz überführt.

5. Verfahren nach einem der Patentansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man 8-Chlor- α -methyl-1,2,3,4-tetrahydro-3-dibenzofuranessigsäure-äthylester aromatisiert.

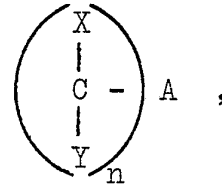
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung von optisch aktiven Verbindungen der Formel I, dadurch gekennzeichnet, dass man das aus einem Racemat der Formel II erhaltene Racemat der Formel I in die optisch aktiven Isomere auf trennt und das erwünschte Isomere isoliert.

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen Dibenzofuran-derivaten der allgemeinen Formel

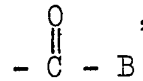


worin R Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Cyan, niederes Alkyl, Hydroxy-niederer-alkyl, niederes Alkoxy, Acyl, Benzyloxy,

niederer Alkylthio, Trifluormethyl, Carboxy, Carbo-niederer-alkoxy, Nitro, Amino, Mono- oder Di-niederer-alkylamino, Sulfamoyl, Di-niederer-alkylsulfamoyl oder Difluormethylsulfonfyl, R_1 Halogen, Cyan, niederes Alkyl, Hydroxy-niederer-alkyl, niederes Alkoxy, Acyl, Acylamido, Benzyloxy, niederes Alkylthio, Trifluormethyl, Hydroxy, Carboxy, Carbo-niederer-alkoxy, Nitro, Amino, Mono- oder Di-niederer-alkylamino, Sulfamoyl, Di-niederer-alkylsulfamoyl oder Difluormethylsulfonfyl oder mit einem benachbarten Rest R niederes Alkylendioxy bedeutet, R_2 eine Gruppe



worin A Cyan, Hydroxy, niederes Alkoxy, Amino-niederer-alkoxy, Mono- oder Di-niederer-alkylamino-niederer-alkoxy oder eine Gruppe



worin B Wasserstoff, Hydroxy, Carboxy, niederes Alkoxy, Amino, Hydroxyamino, Mono- oder Di-niederer-alkylamino, Amino-niederer-alkoxy, Mono- oder Di-niederer-alkylamino-niederer-alkoxy darstellt, X und Y Wasserstoff oder niederes Alkyl und n eine Zahl von 1 bis 7 bedeuten, und von Salzen hiervon.

Die Verbindungen der Formel I und die pharmazeutisch verwendbaren Salze hiervon sind anti-inflammatorisch, analgetisch und anti-rheumatisch wirksam.

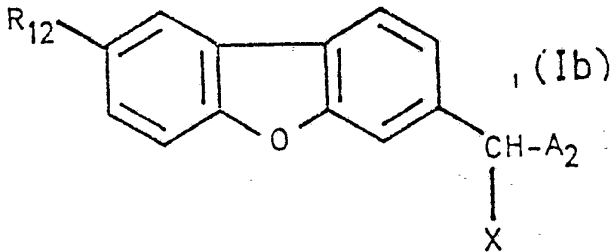
Die nichtpharmazeutisch verwendbaren Salze können in an sich bekannter Weise in Verbindungen der Formel I oder in pharmazeutisch verwendbare Salze hiervon übergeführt werden.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung bedeutet der Ausdruck «niederer Alkyl» geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffgruppen mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Neopentyl, Pentyl, Heptyl und dergleichen. Der Ausdruck «niederer Alkoxy» bedeutet niedere Alkyläthergruppen, in welchen die niedere Alkylgruppe die obige Bedeutung hat, wie beispielsweise Methoxy, Äthoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Pentoxy und dergleichen. Der Ausdruck «niederer Alkylthio» bedeutet niedere Alkylthioäthergruppen, in welchen die niedere Alkylgruppe die obige Bedeutung hat, wie beispielsweise Methylthio, Äthylthio, Propylthio, Isopropylthio, Butylthio, Pentylthio und dergleichen. Der Ausdruck «Halogen» bedeutet alle Halogene, d. h. Brom, Chlor, Fluor und Jod, wobei Brom und Chlor bevorzugt sind. Der Ausdruck «Acyl» bedeutet eine Alkanoylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, welche von einer aliphatischen Carbonsäure abgeleitet ist, wie beispielsweise Formyl, Acetyl, Propionyl und dergleichen, oder eine Aroylgruppe, welche von einer aromatischen Carbonsäure abgeleitet ist, wie beispielsweise Benzoyl und dergleichen. Der Ausdruck «niederer Alkyl» bezeichnet eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise Methylen, Äthylen, Propylen, Butylen, Methylmethylen und dergleichen. Von den niederen Alkylendioxygruppen sind Methylendioxy und dergleichen bevorzugt.

Beispiele von Mono-nieder-alkylaminogruppen sind Methylamino, Äthylamino und dergleichen. Beispiele von Di-nieder-alkylaminogruppen sind Dimethylamino, Diäthylamino und dergleichen. Beispiele von Amino-nieder-alkoxygruppen

sind Aminomethoxy, Aminoäthoxy und dergleichen. Beispiele von Mono-nieder-alkylamino-nieder-alkoxygruppen sind Methylaminomethoxy, Äthylaminoäthoxy und dergleichen. Beispiele von Di-nieder-alkylamino-nieder-alkoxygruppen sind Dimethylaminomethoxy, Diäthylaminoäthoxy und dergleichen. 5 Beispiele von Di-nieder-alkylsulfamoylgruppen sind Dimethylsulfamoyl, Diäthylsulfamoyl und dergleichen.

Bevorzugte Dibenzofurane der vorliegenden Erfindung sind diejenigen der allgemeinen Formel

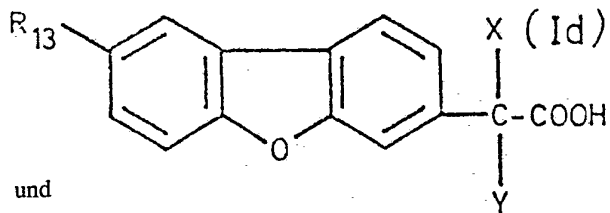


worin R₁₂ Halogen, Hydroxy, niederes Alkyl, niederes Alkoxy, Benzyloxy, Nitro, Amino, niederes Alkanoylamido oder Trifluormethyl und A₂ Cyan, Hydroxymethyl, Hydroxy oder eine Gruppe

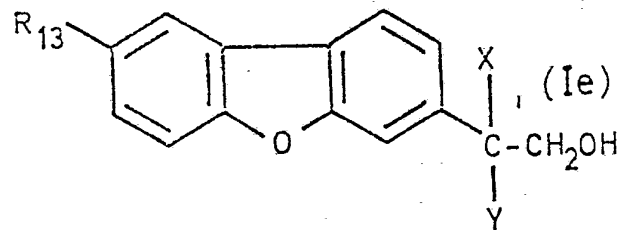


bedeuten, worin B₃ Wasserstoff, Hydroxy, niederes Alkoxy, Amino, Hydroxyamino, Mono- oder Di-nieder-alkylamino oder Di-nieder-alkylamino-nieder-alkoxy darstellt, und X Wasserstoff oder niederes Alkyl darstellt, und die pharmazeutisch verwendbaren Salze hiervon.

Besonders bevorzugt sind Dibenzofurane der allgemeinen Formel



und



worin R₁₃ Halogen, niederes Alkyl oder niederes Alkoxy, vorzugsweise Halogen oder niederes Alkyl, insbesondere Halogen bedeutet, und X und Y die obige Bedeutung haben, und die pharmazeutisch verwendbaren Salze hiervon.

Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind:

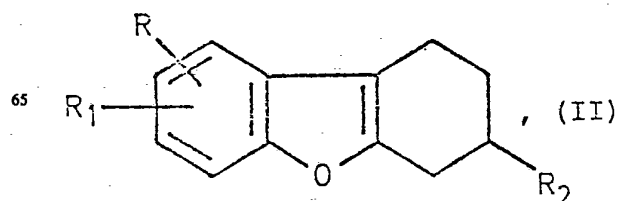
- 8-Chlor- α -methyl-dibenzofuran-3-essigsäure,
- (+)-8-Chlor- α -methyl-dibenzofuran-3-essigsäure,
- (-)-8-Chlor- α -methyl-dibenzofuran-3-essigsäure,
- 2-(8-Chlor-3-dibenzofuranyl)-propanol,
- 2-(8-Chlor-3-dibenzofuranyl)-äthanol,
- 8-Chlor-dibenzofuran-3-essigsäure,
- 8-Chlor-dibenzofuran-3-acetamid,
- 8-Chlor- α -methyl-dibenzofuran-3-acetaldehyd.

Beispiele von Verbindungen der Formel I sind:

- 8-Chlor-dibenzofuran-3-essigsäure,
- 8-Chlor-dibenzofuran-3-essigsäure-äthylester,

- 8-Methoxy-dibenzofuran-3-essigsäure,
- 8-Nitro-dibenzofuran-3-essigsäure,
- 7-Methoxy-dibenzofuran-3-essigsäure,
- 7-Chlor-dibenzofuran-3-essigsäure,
- 8-Methyl-dibenzofuran-3-essigsäure,
- 6-Chlor-dibenzofuran-3-essigsäure,
- 8,9-Dichlor-dibenzofuran-3-essigsäure,
- 8-Carbäthoxy-dibenzofuran-3-essigsäure,
- 7-Methyl-dibenzofuran-3-essigsäure,
- 10 7,8-Dichlor-dibenzofuran-3-essigsäure,
- 8-Chlor-9-methyl-dibenzofuran-3-essigsäure,
- 8-Difluormethylsulfonyl-dibenzofuran-3-essigsäure,
- 2-(8-Chlor-3-dibenzofuranyl)-propanol-methyläther,
- 8-Chlor-7-methyl-dibenzofuran-3-essigsäure,
- 15 8-Sulfamoyl-dibenzofuran-3-essigsäure,
- 8-Benzoyl-dibenzofuran-3-essigsäure,
- 8-Fluor-dibenzofuran-3-essigsäure,
- 8-Trifluormethyl-dibenzofuran-3-essigsäure,
- 6,7-Dichlor-dibenzofuran-3-essigsäure,
- 20 9-Chlor-8-sulfamoyl-dibenzofuran-3-essigsäure,
- 8-Methylthio-dibenzofuran-3-essigsäure,
- 8-Äthyl-dibenzofuran-3-essigsäure,
- 8-Chlor-dibenzofuran-3-essigsäure-dimethylamino-äthylester,
- 25 8-Methyl-dibenzofuran-3-essigsäure-äthylester,
- 8-Dimethylsulfamoyl-dibenzofuran-3-essigsäure,
- 8-Carboxy-dibenzofuran-3-essigsäure,
- 8-Jod-dibenzofuran-3-essigsäure,
- 8-Chlor-N,N-dimethyl-dibenzofuran-3-acetamid,
- 30 8-Cyan-dibenzofuran-3-essigsäure,
- 8-Acetyl-dibenzofuran-3-essigsäure,
- 8-Chlor-dibenzofuran-3-essigsäure-dimethylamino-äthylester-hydrochlorid,
- 8-Benzyloxy-dibenzofuran-3-essigsäure,
- 35 7,8-Methylenedioxy-dibenzofuran-3-essigsäure,
- 8-Hydroxy-dibenzofuran-3-essigsäure,
- 7-Chlor-dibenzofuran-3-essigsäure-äthylester,
- 9-Chlor-dibenzofuran-3-essigsäure-äthylester,
- 8-Brom-dibenzofuran-3-essigsäure-äthylester,
- 40 8-Acetamid-dibenzofuran-3-essigsäure-äthylester,
- 8-Chlor-dibenzofuran-3-propionsäure-äthylester,
- 8-Chlor- α,α -dimethyl-dibenzofuran-3-essigsäure-äthylester,
- 8-Chlor- α -methyl-dibenzofuran-3-essigsäure-dimethyl-45 aminoäthylester,
- 8-Chlor- α -methyl-dibenzofuran-3-acetamid,
- 8-Trifluormethyl-dibenzofuran-3-essigsäure-äthylester,
- 6,7-Dichlor-dibenzofuran-3-essigsäure-äthylester,
- 8,9-Dichlor-dibenzofuran-3-essigsäure-äthylester,
- 50 8-Methylthio-dibenzofuran-3-essigsäure-äthylester,
- 8-Carbäthoxy-dibenzofuran-3-essigsäure-äthylester,
- 8-Fluor-dibenzofuran-3-essigsäure-äthylester,
- 8-N,N-Dimethylsulfamoyl-dibenzofuran-3-essigsäure-äthylester,
- 55 8-Cyan-dibenzofuran-3-essigsäure-äthylester,
- 7,8-Dichlor-dibenzofuran-3-essigsäure-äthylester,
- 8-Nitro-dibenzofuran-3-essigsäure-äthylester und dergleichen.

Die Verbindungen der Formel I und deren Salze können 60 erfindungsgemäss hergestellt werden, indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin R, R₁ und R₂ die obige Bedeutung haben, mit einem Dehydrierungsmittel umgesetzt, und dass man gewünschtenfalls eine Säure oder eine Base der Formel I in ein Salz überführt und dass man gewünschtenfalls ein erhaltenes Racemat der Formel I in die optisch aktiven Isomere auftrennt und das erwünschte Isomere isoliert.

Die Verbindungen der Formel II können durch Umsetzung mit einem Dehydrierungsmittel, beispielsweise mit p-Chloranil, o-Chloranil, 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-benzochinon, Schwefel, Palladium auf Kohlenstoff, Bleioxyd und dergleichen, in die entsprechenden Verbindungen der Formel I übergeführt werden. Diese Umsetzung wird zweckmässig in Gegenwart eines Lösungsmittels, beispielsweise Xylol, Benzol, Toluol, Chinolin, Dimethylsulfoxyd, Dimethylformamid, durchgeführt. Die Aromatisierung kann bei einer Temperatur zwischen etwa Raumtemperatur und Rückflusstemperatur des Reaktionsgemisches, vorzugsweise bei Rückflusstemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt werden. Die Verbindungen der Formel I können in an sich bekannter Weise, beispielsweise durch Filtrieren oder Kristallisieren, aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden.

Die Verbindungen der Formel I, worin R oder R₁ Amino, Mono- oder Di-niederer-alkylamino und/oder worin B oder A Amino-niederer-alkoxy, Mono- oder Di-niederer-alkylamino-niederer-alkoxy darstellen, bilden Additionssalze mit organischen Säuren, beispielsweise mit pharmazeutisch verwendbaren Säuren. Beispiele von solchen Salzen sind Hydrohalogenide, beispielsweise Hydrochloride, Hydrobromide, Hydrojodide; Sulfate, Nitrate, Phosphate und dergleichen, Alkyl- und Arylsulfonate, beispielsweise Äthansulfonate, Toluolsulfonate, Benzolsulfonate; Acetate, Tartrate, Maleate, Citrate, Benzoate, Salicylate, Ascorbate und dergleichen.

Die Verbindungen der Formel I, worin R oder R₁ Carboxy und/oder B Hydroxy oder Carboxy darstellen, bilden Salze mit Basen, beispielsweise mit pharmazeutisch verwendbaren Basen. Beispiele solcher Basen sind Alkalimetallhydroxyde, beispielsweise Natriumhydroxyd, Kaliumhydroxyd und dergleichen; Erdalkalimetallhydroxyde, beispielsweise Calciumhydroxyd, Bariumhydroxyd und dergleichen; Natriumalkoxyde, beispielsweise Natriumäthanolat, Kaliumäthanolat und dergleichen; organische Basen, beispielsweise Piperidin, Diäthanolamin, N-Methylglucamin und dergleichen. Es können auch Aluminiumsalze der Verbindungen der Formel I hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel I, worin X und Y verschieden sind, fallen normalerweise in Form von racemischen Gemischen an. Die Auftrennung solcher Racemate in die optisch aktiven Isomeren kann mittels bekannter Verfahren durchgeführt werden. Einige racemische Gemische können beispielsweise als Eutektika ausgefällt und anschliessend getrennt werden. Die chemische Auftrennung ist jedoch bevorzugt. Hierbei werden aus dem racemischen Gemisch Diastereomere gebildet mit einem optisch aktiven Spaltungsmittel, wie beispielsweise einer optisch aktiven Base, wie d- α -Methylbenzylamin, welches mit einer Carboxygruppe reagieren kann. Die gebildeten Diastereomere werden durch selektive Kristallisation getrennt und anschliessend in die entsprechenden optischen Isomeren übergeführt.

Die Ausgangsmaterialien der Formel II können wie in der deutschen Offenlegungsschrift Nr. 2 510 001 beschrieben hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel I und die Salze hiervon mit pharmazeutisch verwendbaren Basen oder Säuren haben anti-inflammatorische, analgetische und anti-rheumatische Wirkung und können somit als anti-inflammatorische, analgetische und anti-rheumatische Mittel verwendet werden, dies desto mehr, dass die Verbindungen der Formel I eine sehr niedrige ulcerogene Wirkung haben. Diese wertvollen pharmakologischen

Aktivitäten können unter Verwendung von Standardmethoden bestimmt werden.

So hat beispielsweise die 8-Chlor-dibenzofuran-3-essigsäure bei einer LD₅₀ von 775 mg p.o. in Mäusen eine anti-inflammatorische Aktivität mit einer ED₃₀ von 1,6 bei einer Dosis von 0,03 g p.o.

Die gleiche Verbindung zeigt ebenfalls bei Mäusen eine analgetische Aktivität mit einer ED₅₀ von 74.

Die Verbindungen der Formel I, Enantiomere hiervon sowie Salze, wie vorhergehend beschrieben, besitzen somit qualitativ ähnliche Wirkung wie Phenylbutazon und Indomethacin, welche für ihre therapeutische Verwendung und Eigenschaften bekannt sind.

Die Verbindungen der Formel I, Enantiomere hiervon und pharmazeutisch verwendbare Salze können als Heilmittel, z. B. in Form pharmazeutischer Präparate, Verwendung finden, welche sie in Mischung mit einem für die enterale oder parenterale Applikation geeigneten, pharmazeutischen organischen oder anorganischen inerten Trägermaterial, wie z. B. Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchsücker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole, Vaseline usw., enthalten. Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form, z. B. als Tabletten, Dragées, Suppositorien, Kapseln, in halbfester Form, z. B. als Salben, oder in flüssiger Form, z. B. als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, vorliegen. Gegebenenfalls sind sie sterilisiert und/oder enthalten Hilfsstoffe wie Konservierungs-, Stabilisierungs- oder Emulgiermittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes oder Puffer. Sie können auch noch andere therapeutisch wertvolle Stoffe enthalten.

Beispiel 1

Herstellung von 8-Chlor-3-dibenzofuranessigsäure-äthylester.

Ein Gemisch von 7,23 g 8-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-3-dibenzofuranessigsäure-äthylester, 11,8 g 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon und 150 ml Benzol wird unter Rühren 18 Stunden unter einer Stickstoffatmosphäre bei Rückflusstemperatur erhitzt und dann abgekühlt und filtriert. Der feste Filtrierrückstand wird mit Benzol gewaschen und die vereinigten Filtrate und Waschwässer unter vermindertem Druck konzentriert, wobei man 14,1 g eines dunklen Öls erhält, welches in Methylenchlorid aufgelöst und filtriert wird. Nach Abdampfen des Eluats erhält man 3,28 g eines gelblichen Feststoffes, welcher nacheinander aus einem Gemisch von Äther-Pentan und dann aus Äther kristallisiert wird, wobei man 1,35 g 8-Chlor-3-dibenzofuranessigsäure-äthylester, Schmelzpunkt 90 bis 91 °C, erhält.

Der oben verwendete 8-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-3-dibenzofuranessigsäure-äthylester kann wie folgt hergestellt werden:

a) Herstellung von 3-Brom-4-oxocyclohexylessigsäure-äthylester

Einer auf -10 °C abgekühlten Lösung von 16 g 4-Oxocyclohexylessigsäure-äthylester in 200 ml Äther werden unter Rühren 4,48 ml Brom tropfenweise zugesetzt. Nach 90 Minuten wird die Ätherlösung nacheinander mit zwei 100-ml-Portionen Wasser, einer 100-ml-Portion gesättigter Natriumbicarbonatlösung und drei 100-ml-Portionen Wasser gewaschen. Die wässrigen Schichten werden mit 200-ml-Portionen Äther extrahiert.

Die vereinigten organischen Schichten werden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft, wobei man 23 g 3-Brom-4-oxocyclohexylessigsäure-äthylester in Form eines gelblichen Öls erhält.

b) Herstellung von 3-(4-Chlorphenoxy)-4-oxocyclohexylessigsäure-äthylester

Ein Gemisch von 11,2 g 4-Chlorphenol, 24 g wasserfreiem Kaliumcarbonat und 45 ml Dimethylformamid wird unter

Rühren 10 Minuten bei 100° C erhitzt. Das Gemisch wird 2 Stunden gerührt und abgekühlt. Dann wird während 1 Stunde eine Lösung von 23 g 3-Brom-4-oxocyclohexylelessigsäure-äthylester in 45 ml Dimethylformamid tropfenweise zugegeben. Das Gemisch wird 75 Stunden bei 100° C erhitzt und dann 64 Stunden bei 20° C gerührt. Der gebildete Feststoff wird abfiltriert und mit Dimethylformamid gewaschen. Die vereinigten Filtrate und Waschwässer werden unter vermindertem Druck bei 40° C konzentriert, wobei man 33 g eines Öls erhält. Dieses Öl wird mit 200 ml Wasser gemischt und mit drei 200-ml-Portionen Äther extrahiert. Die organischen Schichten werden nacheinander mit 200 ml Wasser, drei 100-ml-Portionen 1n Natriumhydroxyd, drei 200-ml-Portionen Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei man 23 g 3-(4-Chlorphenoxy)-4-oxocyclohexylelessigsäure-äthylester in Form eines gelben Öls erhält. Ein Teil dieses Öls wird destilliert, wobei man den Ester in Form eines gelblichen Öls, Siedepunkt 178° C/0,55 mm, erhält.

c) Herstellung von 8-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-3-dibenzofuranessigsäure-äthylester

Ein Gemisch von 70 g 3-(4-Chlorphenoxy)-4-oxocyclohexylelessigsäure-äthylester und 700 g Polyphosphorsäure wird unter Rühren 2,75 Stunden unter einer Stickstoffatmosphäre bei Raumtemperatur erhitzt, 1,5 Stunden stengelassen und 0,25 Stunden am Dampfbad gerührt. Die gebildete heisse viskose Masse wird auf Eis geschüttet und das erhaltene kalte Gemisch mit drei 500-ml-Portionen Äther extrahiert. Die organischen Schichten werden nacheinander mit zwei 250-ml-Portionen Wasser, drei 100-ml-Portionen 1n Natriumhydroxyd und vier 100-ml-Portionen Wasser extrahiert und dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird abgedampft, wobei man 56,1 g eines trüben Öls erhält. Ein Teil dieses Materials wird destilliert, wobei man 17,4 g 8-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-3-dibenzofuranessigsäure-äthylester, Siedepunkt 166 bis 167° C/0,03 mm, erhält.

Beispiel 2

Herstellung von 8-Chlor- α -methyl-dibenzofuran-3-essigsäure-äthylester

Ein Gemisch von 3,15 g destilliertem 8-Chlor- α -methyl-1,2,3,4-tetrahydro-3-dibenzofuranessigsäure-äthylester mit einem Siedepunkt von 146 bis 147° C/0,23 mm, 5,22 g 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon und 125 ml Benzol wird 18 Stunden unter einer Stickstoffatmosphäre bei Rückflusstemperatur erhitzt, abgekühlt und filtriert. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand in Methylenchlorid gelöst und filtriert. Das Eluat wird eingedampft, wobei man 2,55 g eines Öls erhält, welches kristallisiert, Schmelzpunkt 49 bis 57° C. Durch Destillation erhält man 2,3 g 8-Chlor- α -methyl-dibenzofuran-3-essigsäure-äthylester, Siedepunkt 131° C/0,23 mm, Schmelzpunkt 45 bis 55,5° C.

Der oben verwendete 8-Chlor- α -methyl-1,2,3,4-tetrahydro-3-dibenzofuranessigsäure-äthylester kann wie folgt hergestellt werden:

Einer auf -10° C abgekühlten Lösung von 16 g 2-(4-Oxocyclohexyl)-propionsäure-äthylester in 125 ml Äther werden unter Rühren tropfenweise 4,16 ml Brom zugesetzt. Die Ätherlösung wird mit zwei 100-ml-Portionen Wasser, 125 ml gesättigtem Natriumbicarbonat und drei 100-ml-Portionen Äther gewaschen. Die vereinigten organischen Schichten werden mit Aktivkohle behandelt, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft, wobei man 22,6 g 2-(3-Brom-4-oxocyclohexyl)-propionsäure-äthylester in Form eines gelblichen Öls erhält.

Ein Gemisch von 10,42 g 4-Chlorphenol, 22,4 g wasserfreiem Kaliumcarbonat und 50 ml Dimethylformamid wird un-

ter einer Stickstoffatmosphäre 15 bis 20 Minuten bei Rückflusstemperatur erhitzt, abgekühlt und über einer Zeitspanne von 45 Minuten mit einer Lösung von 22,5 g 2-(3-Brom-4-oxocyclohexyl)-propionsäure-äthylester in 50 ml Dimethylformamid umgesetzt. Das Gemisch wird 65 Stunden bei 20° C, 2 Stunden bei 100° C und 2,5 Stunden bei 20° C gerührt. Der feste Rückstand wird abfiltriert und mit Dimethylformamid gewaschen. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck und bei 40° C eingeeengt und der Rückstand zwischen 500 ml Äther und 100 ml Wasser verteilt. Die Ätherschicht wird mit 100 ml Wasser, drei 100-ml-Portionen 1n Natriumhydroxyd und zwei 100-ml-Portionen Wasser gewaschen. Die wässrigen Schichten werden mit zwei 250-ml-Portionen Äther extrahiert und die vereinigten Ätherphasen mit Aktivkohle behandelt und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Der feste Rückstand wird abfiltriert und die Filtrate unter vermindertem Druck eingeeengt, wobei man 19,7 g 2-[3-(4-Chlorphenoxy)-4-oxocyclohexyl]-propionsäure-äthylester in Form eines Gemisches von geometrischen Isomeren, Siedepunkt etwa 162 bis 168° C/0,4 bis 0,5 mm erhält.

Ein Gemisch von 3,69 g destilliertem 2-[3-(4-Chlorphenoxy)-4-oxocyclohexyl]-propionsäure-äthylester, Siedepunkt 167 bis 168° C/0,4 mm und 38 g Polyphosphorsäure wird unter einer Stickstoffatmosphäre 12 Stunden bei 20° C und dann 20 Minuten bei 80 bis 85° C gerührt. Die Reaktionsmasse wird mit 125 ml Eis und Wasser zersetzt und das entstandene Gemisch mit drei 150-ml-Portionen Äther extrahiert. Die organischen Schichten werden nacheinander mit 100 ml Wasser, 100 ml 1n Natriumhydroxyd und drei 100-ml-Portionen Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Die Feststoffe werden abfiltriert und die Filtrate eingedampft, wobei man 2,95 g 8-Chlor- α -methyl-1,2,3,4-tetrahydro-3-dibenzofuranessigsäure-äthylester in Form eines Gemisches von Diastereomeren erhält.

Beispiel 3

Herstellung von 8, α -Dimethyldibenzofuran-3-essigsäure-äthylester

3,2 g 8, α -Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-3-dibenzofuranessigsäure-äthylester werden in 100 ml Benzol gelöst und 16 Stunden bei 20° C mit 5,3 g 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon umgesetzt. Das Gemisch wird abgekühlt und der Feststoff abfiltriert und mit Benzol gewaschen. Das Filtrat wird durch Aluminiumoxyd filtriert und das Eluat eingeeengt, wobei man 2,4 g rohen 8, α -Dimethyldibenzofuran-3-essigsäureäthylester, Schmelzpunkt 52 bis 62° C, erhält.

Die oben verwendete 8, α -Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-3-dibenzofuranessigsäure kann wie folgt hergestellt werden:

Ausgehend von 8,75 g p-Kresol und 4,37 g Natriummethylat hergestelltes Natrium-p-kresolat wird in 100 ml Benzol suspendiert und unter Rühren bei 20° C mit einer Lösung von 2-(3-Brom-4-oxocyclohexyl)-propionsäure-äthylester in 70 ml Benzol versetzt. Das erhaltene Gemisch wird 18 Stunden bei Rückflusstemperatur erhitzt, dann abgekühlt und nacheinander mit zwei 250-ml-Portionen Wasser, zwei 150-ml-Portionen 1n Natriumhydroxyd und zwei 150-ml-Portionen Wasser gewaschen. Die wässrigen Schichten werden mit zwei 250-ml-Portionen Benzol extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei man 20,2 g Öl erhält. Nach Destillation erhält man 17,6 g rohen 2-(3-p-Kresoxy-4-oxocyclohexyl)-propionsäure-äthylester, Siedepunkt 48° C/0,4 mm.

Ein Gemisch von 14,8 g rohem 2-(3-p-Kresoxy-4-oxocyclohexyl)-propionsäure-äthylester und 150 g Polyphosphorsäure wird 40 Minuten bei 20° C gerührt, durch Zusatz von Eis und Wasser zersetzt und mit drei 250-ml-Portionen Äther extrahiert. Die organischen Schichten werden nacheinander mit zwei 200-ml-Portionen Wasser, zwei 200-ml-Portionen gesät-

tigter Natriumcarbonatlösung und zwei 150-ml-Portionen Wasser gewaschen. Die vereinigten Ätherphasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt und der Rückstand zweimal destilliert, wobei man 3,2 g rohen 8,α-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-3-dibenzofuranessigsäure-äthylester, Siedepunkt 95 bis 120° C/0,075 mm, erhält.

Beispiel 4

Herstellung von racemischem 8-Amino-α-methyldibenzofuran-3-essigsäure-äthylester-hydrochlorid

Eine Suspension, ausgehend von 15,1 g p-Acetamidophenol und 5,4 g Natriummethylat erhaltenem Natrium-p-acetamidophenoxyd in 200 ml Benzol, wird unter Rühren bei 20° C unter einer Stickstoffatmosphäre tropfenweise mit einer Lösung von 2-(3-Brom-4-oxocyclohexyl)-propionsäure-äthylester in 150 ml Benzol versetzt. Das Gemisch wird 50 Stunden bei Rückflusstemperatur erhitzt, dann abgekühlt und nacheinander mit zwei 100-ml-Portionen Wasser, einer 100-ml-Portion gesättigter Natriumbicarbonatlösung und drei 50-ml-Portionen Wasser gewaschen. Die wässrigen Phasen werden mit zwei 250-ml-Portionen Äthylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Schichten werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt, wobei man 32,65 g Öl erhält, welches dann in Methylenchlorid gelöst und filtriert wird. Durch Einengen der Eluate erhält man 24 g rohen 2-[3-(4-Acetamidophenoxy)-4-oxocyclohexyl]-propionsäure-äthylester.

Ein Gemisch von 23 g dieses Materials und 230 g Polyphosphorsäure wird 30 Minuten bei 20° C gerührt, durch Zugabe von Eis und Wasser zersetzt und dreimal mit Äther (Gesamtvolumen 1 l) extrahiert. Die organischen Schichten werden nacheinander mit einer 250-ml-Portion Wasser, zwei 100-ml-Portionen 1n Natriumhydroxyd und vier 100-ml-Portionen Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt, wobei man 12,8 g Öl erhält, welches dann einmal aus Methylenchlorid-Äther-Pentan und zweimal aus Methylenchlorid-Äther kristallisiert, wobei man 1,45 g 8-Acetamido-α-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-3-dibenzofuranessigsäure-äthylester, Schmelzpunkt 140,5 bis 143° C, erhält.

Die erste Mutterlauge der obigen Umkristallisierung wird eingeengt und 7,7 g des halbkristallinen Rückstandes werden in 200 ml Benzol gelöst, mit 11,2 g 2,3-Dihydro-5,6-dicyan-1,4-benzochinon vermischt und 17 Stunden unter einer Stickstoffatmosphäre bei Rückflusstemperatur erhitzt. Das abgekühlte Gemisch wird filtriert und der Rückstand mit Benzol und Methylenchlorid gewaschen. Das dunkle Filtrat wird eingeengt und der Rückstand auf 152 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Es wird nacheinander mit Benzol, Methylenchlorid, Äthylacetat und Aceton eluiert. Das Methylenchlorideluat wird eingeengt, wobei man 1,58 g einer braunen gummiartigen Substanz erhält, welche in 200 ml bei 0° C mit Chlorwasserstoff gesättigtem Äthanol gelöst wird. Die Lösung wird 1 Stunde bei 0° C gerührt, 2 Stunden bei Rückflusstemperatur erhitzt und 15 Stunden bei 20° C belassen. Nach Abdampfen des Lösungsmittels und Trocknen des Rückstandes durch azeotropische Destillation mit Benzol erhält man 1,45 g einer festen Substanz, welche zuerst aus Äthanol-Äther und dann aus Methanol-Äther kristallisiert wird, wobei man 718 mg 8-Amino-α-methyldibenzofuran-3-essigsäure-äthylester-hydrochlorid in Form von weissen Kristallen, Schmelzpunkt 192 bis 193° C, erhält.

Beispiel 5

Herstellung von 8-Fluor-α-methyldibenzofuran-3-essigsäure-äthylester

Eine Lösung von 7,8 g 8-Fluor-α-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-3-dibenzofuranessigsäure-äthylester in 200 ml Benzol wird mit 12,8 g 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon während 16 Stunden am Rückfluss erhitzt, dann abgekühlt und filtriert.

Das Filtrat wird einmal mit Wasser gewaschen, einmal mit 1n Natriumhydroxydlösung und dreimal gesättigter Natriumchloridlösung, dann über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an 60 g Aluminiumoxyd chromatographiert und sukzessive mit Benzol, Methylenchlorid, Äthylacetat und Aceton eluiert. Nach Eindampfen der Benzollösung erhält man 4,6 g 8-Fluor-α-methyldibenzofuran-3-essigsäure-äthylester.

Der als Ausgangsmaterial verwendete 8-Fluor-α-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-3-dibenzofuranessigsäure-äthylester kann wie folgt hergestellt werden:

Zu einer Suspension von Natrium-4-fluorphenoxyd, hergestellt aus 11,2 g 4-Fluorphenol und 5,4 g Natriummethylat, in 100 ml Benzol wird langsam eine Lösung von 27,7 g 2-(3-Brom-4-oxocyclohexyl)-propionsäure-äthylester in 25 ml Benzol gegeben. Das Gemisch wird während 16 Stunden bei 20° C gerührt, dann 1 Stunde bei Rückflusstemperatur, anschliessend abgekühlt und nacheinander mit zwei 100-ml-Portionen Wasser, einer 100-ml-Portion 1n Natriumhydroxydlösung und drei 100-ml-Portionen Wasser gewaschen. Die wässrigen Schichten werden mit zwei 150-ml-Portionen Benzol extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende Öl wird destilliert und man erhält 9,25 g 2-[3-(4-Fluorphenoxy)-4-oxocyclohexyl]-propionsäure-äthylester mit einem Siedepunkt von 120 bis 140° C/0,05 mm Hg.

Ein Gemisch dieses Materials und 140 g Polyphosphorsäure wird während 10 Minuten bei 20° C gerührt, dann mit Eis und Wasser zersetzt und mit drei 250-ml-Portionen Äther extrahiert. Die organischen Schichten werden nacheinander mit einer 150-ml-Portion Wasser, einer 150-ml-Portion 1n Natriumhydroxydlösung und drei 150-ml-Portionen Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft und man erhält 7,8 g 8-Fluor-α-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-3-dibenzofuranessigsäure-äthylester.

Beispiel 6

Herstellung von 3-(8-Chlor-3-dibenzofuran-3-essigsäure-äthylester

Eine Lösung von 3,07 g 3-(8-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-3-dibenzofuran-3-essigsäure-äthylester in 250 ml Benzol wird in einer Stickstoffatmosphäre während der Zugabe während 1/2 Stunde einer Suspension von 4,8 g 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon in 300 ml Benzol am Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wird während 66 Stunden am Rückfluss gehalten, dann abgekühlt, der Feststoff abfiltriert und mit Benzol gewaschen. Eindampfen des Filtrats ergibt einen halbfesten Stoff, welcher in Methylenchlorid gelöst wird und dann filtriert wird. Das Eindampfen der Eluate ergibt ein braunes Öl, welches in 150 ml Äther gelöst wird und dann sukzessive mit einer 50-ml-Portion 1n Natriumhydroxydlösung und mit vier 50-ml-Portionen Wasser gewaschen wird. Die wässrigen Schichten werden mit zwei 150-ml-Portionen Äther extrahiert, die vereinten Ätherphasen mit Natriumsulfat getrocknet und dann eingedampft und man erhält 2,02 g eines Öls, welches zweimal destilliert wird. Man erhält 832 mg 3-(8-Chlor-3-dibenzofuran-3-essigsäure-äthylester mit einem Siedepunkt von 176 bis 181° C/0,15 mm Hg.

Der als Ausgangsmaterial verwendete 3-(8-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-3-dibenzofuran-3-essigsäure-äthylester kann wie folgt hergestellt werden:

Eine Lösung von 16,8 g 3-(4-Oxocyclohexyl)-propionsäure-äthylester in 200 ml Äther wird bei -20° C gerührt und während 10 Minuten tropfenweise mit 4,36 ml Brom versetzt. Die Lösung wird dann weitere 40 Minuten bei 20° C gerührt und dann sukzessive mit drei 100-ml-Portionen Wasser, einer 100-ml-Portion gesättigter Natriumbicarbonatlösung und drei 100-ml-Portionen Wasser gewaschen. Die wässrigen Phasen

werden mit zwei 100-ml-Portionen Äther extrahiert, die vereinten Ätherschichten über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft und man erhält 23,6 g 3-(3-Brom-4-oxocyclohexyl)-propionsäure-äthylester.

Ein Gemisch von 10,9 g 4-Chlorphenol, 23,6 g wasserfreiem Kaliumcarbonat und 45 ml Dimethylformamid wird während 16 Stunden bei 20° C gerührt und während 15 Minuten bei 100° C, dann abgekühlt und mit einer Lösung von 23,6 g 3-(3-Brom-4-oxocyclohexyl)-propionsäure-äthylester in 45 ml Dimethylformamid während 1,25 Stunden behandelt. Die erhaltene Suspension wird während 1,5 Stunden auf 100° C erhitzt, dann bei 20° C während 16 Stunden gerührt und filtriert. Der Rückstand wird unterhalb 40° C bei vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand mit 200 ml Wasser vermischt und mit drei 200-ml-Portionen Äther extrahiert. Die Ätherphasen werden sukzessive mit einer 200-ml-Portion Wasser, drei 100-ml-Portionen 1n Natriumhydroxydlösung und drei

200-ml-Portionen Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhält 19 g 3-[3-(4-Chlorphenoxy)-4-oxocyclohexyl]-propionsäure-äthylester.

Ein Gemisch von 15,8 g 3-[3-(4-Chlorphenoxy)-4-oxocyclohexyl]-propionsäure-äthylester und 162 g Polyphosphorsäure wird während 65 Minuten bei 20° C gerührt, dann während 10 Minuten bei 85 bis 90° C, hierauf mit Eis und Wasser versetzt und dreimal mit insgesamt 1 l Äther extrahiert. Die organischen Schichten werden sukzessive mit einer 150-ml-Portion Wasser, einer 100-ml-Portion 1n Natriumhydroxydlösung und vier 150-ml-Portionen Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zu einem öligen Rückstand eingedampft. Dieser Rückstand wird in Methylenchlorid gelöst und filtriert. Nach Abdampfen des Lösungsmittels erhält man 10,1 g 3-(8-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-3-dibenzofuranyl)-propionsäure-äthylester.