

215 501 - 1 -

Vertreter:

Internationales Patentbüro Berlin
Wallstraße 23-24, DDR-1020 Berlin

Anmelder: Lilly Industries Limited
Henrietta House, Henrietta Place
London W. 1., England

Titel der Erfindung:

Verfahren zur Herstellung von Auronderivaten, sie enthaltende pharmazeutische Mittel und Verfahren zu ihrer Herstellung.

Anwendungsgebiet der Erfindung:

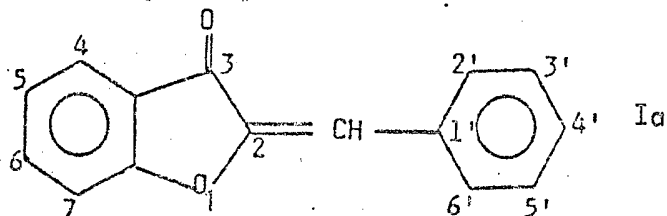
Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung von neuen Auronderivaten, die eine wertvolle pharmakologische Aktivität aufweisen; sie enthaltende pharmazeutische Mittel und Verfahren zu ihrer Herstellung.

Ziel der Erfindung:

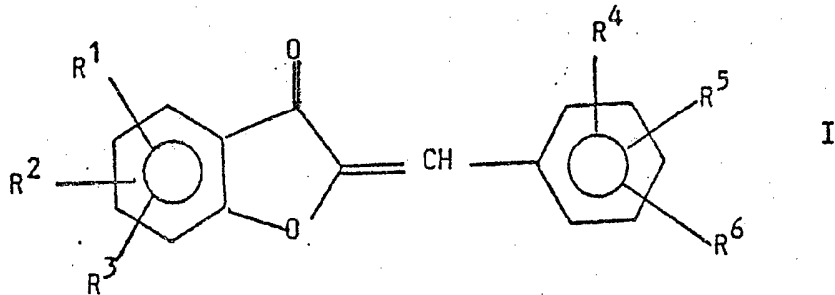
In den letzten Jahren wurden umfangreiche Anstrengungen unternommen, neue Verbindungen zu finden, die sich für die Linderung bzw. Heilung von Allergieerkrankungen eignen, denn es besteht insbesondere ein Bedarf nach therapeutischen Mitteln, die sich für die Behandlung von akuten Hypersensibilitätszuständen, insbesondere Asthma, eignen.

Darlegung des Wesens der Erfindung:

Es wurde nun gefunden, daß bestimmte Auronderivate mit dem nachfolgend angegebenen Grundgerüst eine solche wertvolle Aktivität aufweisen:



Die einen Gegenstand der Erfindung bildenden substituierten Aurone können durch die folgende allgemeine Formel dargestellt werden:



worin bedeuten:

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 , die gleich oder voneinander verschieden sind, jeweils Wasserstoff, Halogen, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, C_{3-8} -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, C_{1-6} -Halogenalkyl, Amido, Amino, Cyano, Hydroxy, Nitro, C_{2-4} -Alkenyl, Carboxyl, Tetrazol-5-yl oder $-CH=CHCOOH$, oder worin R^1 und R^2 gemeinsam eine Gruppe der Formel $-CH=CH-CH=CH-$ darstellen,

mit der Maßgabe, daß mindestens einer der Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 Carboxyl, Tetrazol-5-yl oder $-CH=CHCOOH$ bedeutet,

und ihre Salze und Ester, insbesondere ihre pharmazeutisch verträglichen Salze und Ester.

Die Verbindungen der Formel (I) können in der (E)- oder (Z)-Form vorliegen, wobei die (Z)-Form bevorzugt ist.

Eine besonders bevorzugte Gruppe von Verbindungen ist eine solche der Formel (I), worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit der Maßgabe, daß dann,

wenn R^1 , R^2 und R^3 alle Wasserstoff bedeuten, mindestens einer der Reste R^4 , R^5 und R^6 Tetrazol-5-yl oder $-\text{CH}=\text{CHCOOH}$ darstellt. Es ist ferner bevorzugt, daß der Benzofuranring substituiert ist und eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen sind daher solche der Formel (I), worin mindestens einer der Reste R^1 , R^2 und R^3 von Wasserstoff verschieden ist (d.h. nicht Wasserstoff bedeutet).

Eine besonders bevorzugte Gruppe von Verbindungen sind solche der Formel (I), in der R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit der Maßgabe, daß dann, wenn einer der Reste R^1 , R^2 und R^3 Carboxyl bedeutet, mindestens einer der Reste R^4 , R^5 und R^6 Halogen, C_{3-8} -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, C_{1-6} -Halogenalkyl, Amido, Cyano, Nitro, Carboxyl, Tetrazol-5-yl oder $-\text{CH}=\text{CHCOOH}$ darstellt. Häufig ist es bevorzugt, daß mindestens einer der Substituenten an dem freien Benzolring ein derartiger Substituent ist und eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen sind daher solche der Formel (I), in der mindestens einer der Reste R^4 , R^5 und R^6 Halogen, C_{3-8} -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, C_{1-6} -Halogenalkyl, Amido, Cyano, Nitro, Carboxyl, Tetrazol-5-yl oder $-\text{CH}=\text{CHCOOH}$ bedeutet.

Eine besonders bevorzugte Gruppe von Verbindungen sind solche der Formel (I), in der mindestens einer der Reste R^1 , R^2 und R^3 nicht Wasserstoff bedeutet (von Wasserstoff verschieden ist) und mindestens einer der Reste R^4 , R^5 und R^6 Halogen, C_{3-8} -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, C_{1-6} -Halogenalkyl, Amido, Cyano, Nitro, Carboxyl, Tetrazol-5-yl oder

-CH=CHCOOH bedeutet.

Unter dem hier verwendeten Ausdruck "Halogen" sind insbesondere Chlor, Brom und Fluor zu verstehen. Der hier verwendete Ausdruck " C_{1-6} -Alkyl" umfaßt beispielsweise Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, tert.-Butyl, Pentyl und Hexyl, wobei Methyl, Äthyl und tert.-Butyl bevorzugt sind. Der hier verwendete Ausdruck " C_{1-6} -Alkoxy" umfaßt beispielsweise Methoxy, Äthoxy, Propoxy, Butoxy, wobei Methoxy bevorzugt ist. Der hier verwendete Ausdruck " C_{3-8} -Cycloalkyl" steht vorzugsweise für Cyclohexyl. Der Ausdruck "gegebenenfalls substituiertes Phenyl" umfaßt beispielsweise Phenyl, das gegebenenfalls substituiert ist durch 1 bis 3 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe Methyl, Methoxy, Halogen und Nitro. Der hier verwendete Ausdruck " C_{1-6} -Halogenalkyl" steht beispielsweise für irgendeine der oben für " C_{1-6} -Alkyl" aufgezählten Gruppen, substituiert durch 1 bis 3 Halogenatome, wie Fluor oder Chlor, vorzugsweise für Trifluormethyl. Der hier verwendete Ausdruck " C_{2-4} -Alkenyl" steht vorzugsweise für Allyl. R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 werden vorzugsweise ausgewählt aus Wasserstoff, Halogen, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, Cyclohexyl, Trifluormethyl, N-Isopropylcarboxamido, Acetamido, Dimethylamino, Hydroxy, Carboxyl, Tetrazol-5-yl und -CH=CHCOOH oder R^1 und R^2 repräsentieren vorzugsweise gemeinsam -CH=CH-CH=CH-.

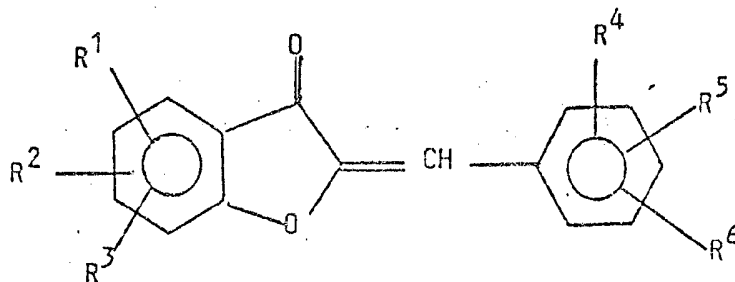
Andere bevorzugte Verbindungen, die innerhalb des Rahmens der erfindungsgemäßen Aurone der Formel (I) liegen, sind solche Verbindungen, die eine oder mehrere der folgenden Charakteristiken aufweisen:

a) R^1 bedeutet C_{1-4} -Alkyl, vorzugsweise Methyl

- b) R^1 bedeutet C_{1-4} -Alkoxy, vorzugsweise Methoxy
 c) R^1 bedeutet Halogen, vorzugsweise Chlor
 d) R^1 bedeutet C_{3-8} -Cycloalkyl, vorzugsweise Cyclohexyl
 e) R^1 bedeutet Amino,
 f) R^1 bedeutet Carboxyl
 g) R^1 bedeutet einen 5- oder 6-Substituenten
 h) R^1 bedeutet Hydroxyl
 i) R^2 bedeutet Wasserstoff
 j) R^3 bedeutet Wasserstoff
 k) R^4 bedeutet Carboxyl
 l) R^4 bedeutet Tetrazol-5-yl
 m) R^4 bedeutet $-CH=CHCOOH$
 n) R^5 bedeutet Wasserstoff
 o) R^6 bedeutet Wasserstoff.

Eine besonders bevorzugte Gruppe von Verbindungen sind solche der Formel (I), in der R^1 C_{1-4} -Alkyl, Carboxyl oder Halogen, R^2 und R^3 Wasserstoff, R^4 Carboxyl oder $-CH=CHCOOH$ und R^5 und R^6 Wasserstoff bedeuten. Unter diesen Verbindungen sind diejenigen, in denen R^1 Alkyl oder Carboxyl, R^2 und R^3 Wasserstoff, R^4 Carboxyl oder $-CH=CHCOOH$ und R^5 und R^6 Wasserstoff bedeuten, ganz besonders bevorzugt.

Gemäß einer bevorzugten Ausgestaltung betrifft die Erfindung substituierte Aurone der allgemeinen Formel



worin bedeuten:

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 , die gleich oder voneinander verschieden sind, jeweils Wasserstoff, Halogen, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, C_{3-8} -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, C_{1-6} -Halogenalkyl, Amido, Amino, Cyano, Hydroxy, Nitro, C_{2-4} -Alkenyl, Carboxyl, Tetrazol-5-yl und $-CH=CHCOOH$,
oder worin R^1 und R^2 gemeinsam eine Gruppe der Formel $-CH=CH-CH=CH-$ darstellen,

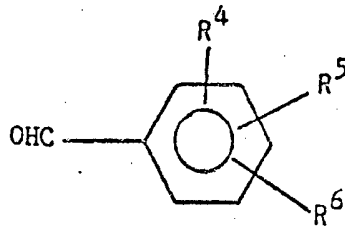
mit der Maßgabe, daß mindestens einer der Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 Carboxyl, Tetrazol-5-yl oder $-CH=CHCOOH$ bedeutet, sowie die Salze und Ester, insbesondere die pharmazeutisch verträglichen Salze und Ester davon,

die verwendbar sind für die prophylaktische Chemotherapie von Allergiezuständen, insbesondere Bronchialasthma.

Die Verbindungen der Formel (I) können auch in Form ihrer Salze oder Ester, insbesondere ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze oder Ester, vorliegen. Solche Derivate werden beispielsweise erhalten, wenn einer oder mehrere der Substituenten R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 die Säurefunktion, Carboxyl oder $-CH=CHCOOH$, darstellt. Zu geeigneten Salzen gehören beispielsweise solche von Mineralbasen, wie Alkalimetallhydroxiden, insbesondere die Kalium- und Natriumsalze, Erdalkalimetallhydroxiden, insbesondere die Calciumsalze, und solche von organischen Basen, wie Aminen. Bevorzugte Ester sind solche, die von C_{1-4} -Alkanolen abgeleitet sind, wie z.B. die Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, t-Butyl-, Methoxyäthyl- und Äthoxy-

Äthylester.

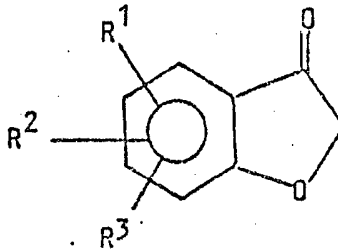
Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung der Aurone der oben angegebenen allgemeinen Formel (I), das darin besteht, daß man einen Benzaldehyd der allgemeinen Formel



II

umsetzt mit

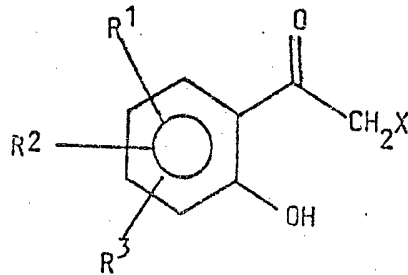
a) einem Benzofuranon der allgemeinen Formel



III

oder

b) einem ω-substituierten Acetophenon der allgemeinen Formel

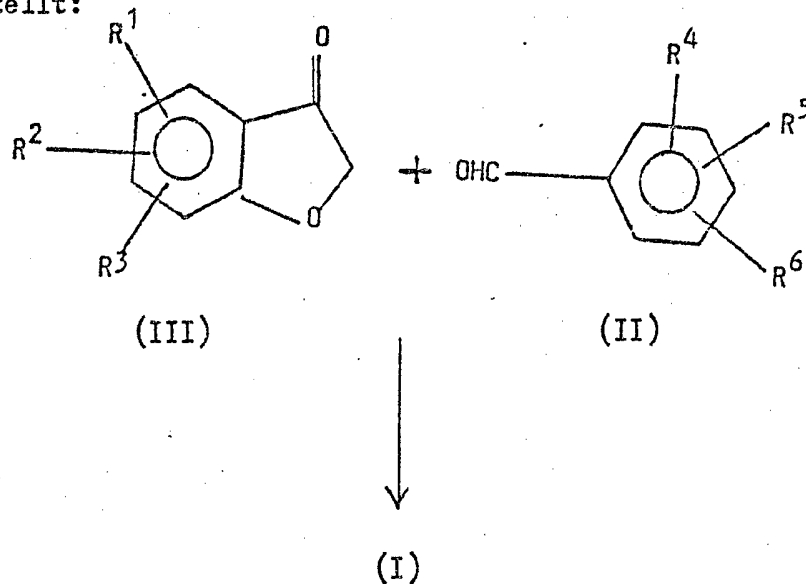


IV

worin R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶ die oben angegebenen Bedeutungen haben und X eine austretende Gruppe bedeutet,

woran sich dann, wenn einer oder mehrere der Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 Cyano bedeutet, gegebenenfalls die Umsetzung mit einem Azid zur Herstellung der entsprechenden Tetrazol-5-yl-Verbindung anschließt.

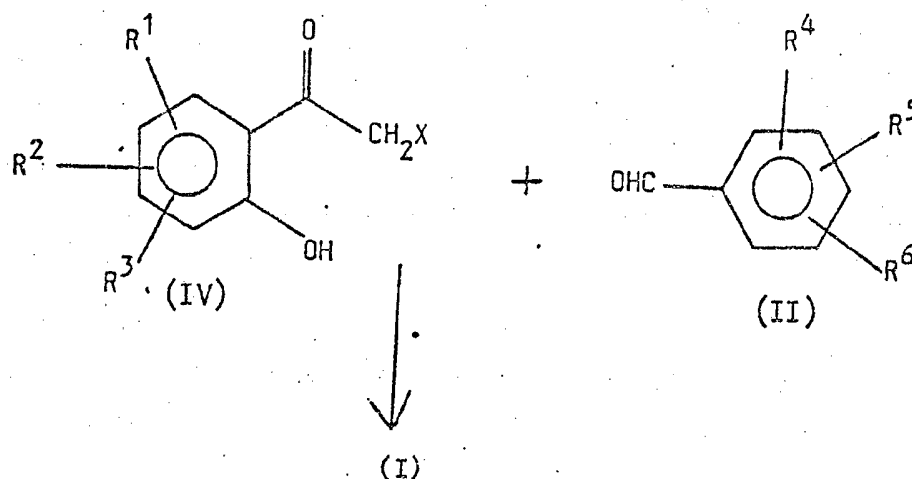
Wie oben angegeben, können die Aurone der Formel (I) hergestellt werden durch Kondensieren eines in geeigneter Weise substituierten Benzaldehyds (II) mit einem Benzofuranonderivat (III), wie durch die folgende Reaktionsgleichung schematisch dargestellt:



Zu geeigneten Lösungsmitteln für diese Umsetzung gehören ätherische Lösungsmittel, wie Dioxan und Tetrahydrofuran, und flüssige Alkanole, wie Äthanol. Die Temperatur ist im allgemeinen nicht kritisch und sie bestimmt nur die Reaktionsgeschwindigkeit. Die Reaktion läuft im allgemeinen bei allen Temperaturen zwischen Umgebungstemperatur und Rückflusstemperatur des Reaktionsgemisches, beispielsweise zwischen 25 und 150°C, ab. Die Umsetzung wird vorzugsweise durch eine

Säure oder eine Base katalysiert. Zu geeigneten Säurekatalysatoren gehören Mineralsäuren, wie Chlorwasserstoffsäure, und starke organische Säuren, wie p-Toluolsulfonsäuren, während zu geeigneten anorganischen oder organischen Basen Katalysatoren gehören Alkalien, wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumcarbonat und Triäthylamin. Dieser Typ einer Kondensationsreaktion ist an sich bekannt und für den Fachmann sind die Reaktionsbedingungen und die Reagentien, die zur Herstellung eines speziellen Aurons der Formel (I) erforderlich sind, ohne weiteres ersichtlich.

Ein alternatives Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) umfaßt die Umsetzung eines ω -substituierten Acetophenons (IV) mit einem geeigneten Benzaldehyd (II), wie durch das folgende Reaktionsschema schematisch dargestellt:



worin X eine austretende Gruppe, wie z.B. Halogen, insbesondere Chlor oder Brom, oder die Tosylgruppe, bedeutet.

Zu geeigneten Lösungsmitteln gehören ätherische Lösungsmittel, wie Dioxan und Tetrahydrofuran, und flüssige Alkanole, wie Äthanol. In diesem Falle wird die Reaktion vorzugsweise durch

eine Base katalysiert unter Verwendung eines Katalysators, wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Natriumcarbonat. Zur Durchführung der Umsetzung können Temperaturen von 0 bis 150°C angewendet werden. Die Reaktanten der Formeln (II), (III) und (IV) stellen im allgemeinen bekannte Verbindungen dar und sie können nach bekannten Verfahren, wie sie in der Literatur beschrieben sind, hergestellt werden.

Außerdem können Verbindungen der Formel (I), in der eine der R-Gruppen Tetrazol-5-yl bedeutet, hergestellt werden durch Herstellung des entsprechenden Nitrils und Bildung des Tetrazols daraus unter Verwendung eines vorzugsweise nicht-nukleophilen Azids, wie z.B. Trimethylsilylazid, in einem hochsiedenden Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, bei Temperaturen oberhalb 100°C.

Diese Reaktionen liefern das (Z)-Isomere, das gewünschtenfalls unter Anwendung von an sich bekannten photolytischen Verfahren in das entsprechende (E)-Isomere überführt werden kann.

Die Aurone der Formel (I) eignen sich, wie gefunden wurde, für die prophylaktische Behandlung von Asthma bei Säugetieren. Diese Aktivität (Wirksamkeit) wurde nachgewiesen bei Meerschweinchen unter Anwendung des "Herxheimer"-Tests, wie er im "Journal of Physiology (London)", 117, 251 (1952), beschrieben ist, oder unter Anwendung des "zerhackten Meerschweinchenlungen-Tests", wie er von Mongar und Schild im "Journal of Physiology (London)", 131, 207 (1956), oder von Brocklehurst im "Journal of Physiology (London)", 152, 414 (1960), beschrieben wird.

Die Verbindungen sind auch aktiv in dem "Ratten-Peritoneal-anaphylaxie-Test", der auf eine Allergiereaktion in der Peritonealhöhle der Ratte basiert, wie er von Orange, Stechschulte und Austen in "Fed. Proc.", 28, 1710 (1969), beschrieben wird.

Der "Herxheimer"-Test beruht auf bei Meerschweinchen induzierten Allergie-Bronchospasmen, die einem Asthmaanfall beim Menschen sehr ähneln. Die Mediatoren, welche die Bronchospasmen hervorrufen, sind sehr ähnlich derjenigen, die freigesetzt werden, wenn ein sensibilisiertes menschliches Lungengewebe mit einem Antigen gereizt wird. Die erfindungsgemäßen Verbindungen waren in dem "Herxheimer"-Test bei Dosen innerhalb des Bereiches von 25 bis 200 mg/kg aktiv (wirksam).

Die Verbindungen der Formel (I) können auf verschiedenen Wegen verabreicht werden und sie können zu diesem Zweck in den verschiedensten pharmazeutischen Mitteln bzw. Präparaten vorliegen, obgleich es ein spezielles Merkmal der erfindungsgemäßen Verbindungen ist, daß sie wirksam sind, wenn sie oral verabreicht werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können daher auf oralem und rektalem Wege, topisch, parenteral, beispielsweise durch Injektion, beispielsweise in Form von Tabletten, Pastillen, Sublingualtabletten, Sachets, Cachets, Elixieren, Suspensionen, Aerosolen, Salben, die beispielsweise bis zu 10 Gew.-% der aktiven Verbindung (des Wirkstoffes) in einer geeigneten Basis enthalten, in Form von weichen und harten Gelatinekapselformen, Suppositorien, Injektionslösungen und Suspensionen in physiologisch verträglichen Medien und in Form von steril abgepackten

Pulvern, die an einem Trägermaterial adsorbiert sind zur Herstellung von Injektionslösungen, verabreicht werden. Die Art der verschiedenen Hilfsstoffe und Zusätze, die für die Herstellung solcher Arzneimittel bzw. Präparate erforderlich sind, ist dem Fachmanne an sich bekannt.

Einige Beispiele für Hilfsstoffe, die in erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mitteln bzw. Präparaten verwendet werden können, sind jedoch Lactose, Dextrose, Saccharose, Sorbit, Mannit, Propylenglykol, flüssiges Paraffin, weißes weiches Paraffin, Kaolin, abgerauchtes Siliciumdioxid, mikrokristalline Cellulose, Calciumsilicat, Siliciumdioxid, Polyvinylpyrrolidon, Cetostearylalkohol, Stärke, modifizierte Stärken, Akaziengummi, Calciumphosphat, Kakaobutter, äthoxylierte Ester, Theobromaöl, Arachisöl, Alginate, Traganth, Gelatine, B.P.-Sirup, Methylcellulose, Polyoxyäthylensorbitanmonolaurat, Äthyllactat, Methyl- und Propylhydroxybenzoat, Sorbitantriöleat, Sorbitansesquiöleat und Oleylalkohol, sowie Treibmittel, wie Trichlormonofluormethan, Dichlordifluormethan und Dichlortetrafluoräthan. Im Falle von Tabletten kann ein Gleitmittel bzw. Schmiermittel eingearbeitet werden, um das Kleben und Haften der pulverförmigen Komponenten in den Formen und an der Stanze der Tablettiervorrichtung zu verhindern. Zu diesem Zweck können beispielsweise Aluminium-, Magnesium- und Calciumsterate, Talk und Mineralöl verwendet werden.

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein pharmazeutisches Mittel, das enthält oder besteht aus mindestens einer Verbindung der Formel (I) und/oder mindestens einem pharmazeutisch verträglichen

Salz und/oder mindestens einem pharmazeutisch verträglichen Ester davon als aktivem Bestandteil (Wirkstoff), gegebenenfalls in Kombination mit mindestens einem dafür geeigneten pharmazeutisch verträglichen Träger.

Die pharmazeutischen Mittel können in einer Dosierungseinheitsform vorliegen, wobei jede Dosierungseinheit vorzugsweise 5 bis 500 mg (5,0 bis 50 mg im Falle der parenteralen Verabreichung, 5,0 bis 50 mg im Falle der Inhalation und 25 bis 500 mg im Falle der oralen oder rektalen Verabreichung) einer Verbindung der Formel (I) enthält. Der hier verwendete Ausdruck "Einheitsdosierungsform" bezieht sich auf physikalisch diskrete Einheiten, die als Einheitsdosen für Menschen und Tiere geeignet sind, wobei jede Einheit eine vorgegebene Menge des aktiven Bestandteils (Wirkstoffes) enthält, die so berechnet ist, daß sie in Kombination mit dem erforderlichen pharmazeutischen Verdünnungsmittel, Träger oder Hilfsstoff den gewünschten therapeutischen Effekt ergibt.

Es können Dosen von 0,5 bis 200, vorzugsweise von 1 bis 20 mg/kg des aktiven Bestandteils (Wirkstoffes) pro Tag verabreicht werden, obgleich natürlich die tatsächlich verabreichte Menge des Aurons der Formel (I) von einem Arzt bestimmt wird unter Berücksichtigung der relevanten Umstände einschließlich des zu behandelnden Krankheitszustandes, der jeweils verabreichten Verbindung und des gewählten Verabreichungsweges, so daß die Erfindung keineswegs auf den oben genannten Dosierungsbereich beschränkt ist.

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein.

Ausführungsbeispiele:Beispiel 1(Z)-4'-Carboxyl-2-benzyliden-5-methyl-benzofuran-3(2H)-on

8,73 g (0,05 Mol) ω -Chlor-2-hydroxy-5-methylacetophenon [Chem. Ber. 41, 4271 (1908)] und 7,5 g (0,05 Mol) 4-Carboxybenzaldehyd wurden in 100 ml Äthanol gelöst und die Mischung wurde auf 60°C erhitzt. Dann wurden langsam 4 g (0,1 Mol) Natriumhydroxid in 20 ml Wasser zu der gerührten Mischung zugegeben, die tiefrot wurde. Nach 1 Stunde bei 60°C bildete sich ein blaßgelber Niederschlag, der dann eine weitere Stunde lang unter Rückfluß erhitzt wurde. Die dabei erhaltene Suspension wurde dann auf 0°C abgekühlt und mit 5 n Chlorwasserstoffsäure angesäuert. Der dabei erhaltene blaßgelbe Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen, unter vermindertem Druck getrocknet und aus Dioxan umkristallisiert, wobei man die Titelverbindung in Form von blaßgelben Nadeln erhielt, F. 288 bis 290°C (Zers.).

Beispiele 2 - 5

Die nachfolgend angegebenen Verbindungen wurden auf entsprechende Weise hergestellt unter Verwendung des geeigneten Benzaldehyds und Chloracetophenons.

(Z)-2'-Carboxyl-2-benzyliden-5-methylbenzofuran-3(2H)-on

F. 187-189°C

(Z)-2'-Carboxyl-2-benzyliden-6-methylbenzofuran-3(2H)-on ,

F. 196-198°C. (Zers.)

(Z)-2'-Carboxyl-2-benzylidennaphtho(2,1-b)furan-3(2H)-on ,

F. 207-208°C.

(Z)-4'-Carboxyl-2-benzyliden-5-isopropylbenzofuran-3(2H)-on ,

F. 262-263°C.

Beispiel 6

(Z)-3'-Carboxyl-2-benzyliden-5-methoxybenzofuran-3(2H)-on

6,0 g (0,036 Mol) 5-Methoxybenzofuran-3(2H)-on [Annalen 405, 281 (1914)] und 5,4 g (0,036 Mol) 3-Carboxybenzaldehyd [J. Chem. Soc. 4778 (1952)] wurden in 50 ml Dioxan gelöst und es wurden 10 ml konzentrierte Chlorwasserstoffsäure zugegeben. Die dabei erhaltene gelbe Lösung wurde dann 2 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen und nach der Zugabe von 20 ml Wasser bildete sich ein gelber Niederschlag. Dieses Material ergab bei der Umkristallisation aus Essigsäure die Titelverbindung in Form von gelben Nadeln, F. 252 - 254°C.

Beispiele 7 - 36

Es wurden die nachfolgend angegebenen Verbindungen hergestellt unter Anwendung eines ähnlichen Verfahrens wie in Beispiel 6, wobei das verwendete Benzofuran und der verwendete Benzaldehyd in geeigneter Weise variiert wurden.

- (Z)-2'-Carboxyl-2-benzyliden-6-methoxybenzofuran-3(2H)-on ,
F. 217-220°C (Zers.)
- (Z)-3'-Carboxyl-2-benzyliden-6-methoxybenzofuran-3(2H)-on ,
F. 258-260°C (Zers.)
- (Z)-4'-Carboxyl-2-benzyliden-6-methoxybenzofuran-3(2H)-on ,
F. 273-275°C (Zers.)
- (Z)-3'-Carboxyl-2-benzyliden-5-methylbenzofuran-3(2H)-on ,
F. 264-265°C.
- (Z)-3'-Carboxyl-2-benzyliden-6-methylbenzofuran-3(2H)-on ,
F. 263-264°C.
- (Z)-4'-Carboxyl-2-benzyliden-6-methylbenzofuran-3(2H)-on ,
F. 288-289°C.
- (Z)-3'-Carboxyl-4'-hydroxy-2-benzyliden-6-methylbenzofuran-3(2H)-on ,
F. 290-291°C.
- (Z)-3'-Carboxyl-4'-hydroxy-2-benzyliden-benzofuran-3(2H)-on ,
F. 268-270°C.
- (Z)-4'-Carboxyl-2-benzyliden-benzofuran-3(2H)-on ,
F. 274-275°C
- (Z)-3'-Carboxyl-2-benzyliden-6-chlorobenzofuran-3(2H)-on ,
F. 278-280°C.
- (Z)-2'-Carboxyl-2-benzyliden-5-chlorobenzofuran-3(2H)-on ,
F. 205-206°C.
- (Z)-3'-Carboxyl-2-benzyliden-5-chlorobenzofuran-3(2H)-on ,
F. 286-288°C.
- (Z)-4'-Carboxyl-2-benzyliden-5-chlorobenzofuran-3(2H)-on ,
F. 300°C.

- (Z)-3'-Carboxyl-2-benzyliden-5-methylbenzofuran-3(2H)-on ,
F. 252°C.
- (Z)-3'-Carboxyl-2-benzyliden-benzofuran-3(2H)-on ,
F. 259-260°C.
- (Z)-4'-[(E)-Carboxyvinyl]-2-benzyliden-5-methylbenzofuran-3(2H)-on ,
F. 275-276°C.
- (Z)-3'-Carboxyl-2-benzyliden-5-cyclohexylbenzofuran-3(2H)-on ,
F. 252-253°C.
- (Z)-4'-Carboxyl-2-benzyliden-6-chlorobenzofuran-3(2H)-on ,
F. ~~300~~ 300°C.
- (Z)-2'-Carboxyl-2-benzyliden-6-chlorobenzofuran-3(2H)-on ,
F. 184°C.
- (Z)-4'-[(E)-2-Carboxyvinyl]-2-benzyliden-6-hydroxybenzofuran-3(2H)-on ,
F. ~~300~~ 300°C (Zers.)
- (Z)-3'-Carboxyl-2-benzyliden-6-hydroxybenzofuran-3(2H)-on ,
F. 320°C (Zers.)
- (Z)-2'-Carboxyl-2-benzyliden-6-hydroxybenzofuran-3(2H)-on ,
F. 282-283°C.
- (Z)-4'-[(E)-2-Carboxyvinyl]-2-benzyliden-5,7-dichlorobenzofuran-3(2H)-on ,
F. ~~300~~ 300°C.
- (Z)-3'-[(E)-2-Carboxyvinyl]-2-benzyliden-5,7-dichlorobenzofuran-3(2H)-on ,
F. 300°C
- (Z)-3'-[(E)-2-Carboxyvinyl]-2-benzyliden-6-hydroxybenzofuran-3(2H)-on ,
F. ~~300~~ 300°C
- (Z)-3'-[(E)-2-Carboxyvinyl]-2-benzyliden-5-methoxybenzofuran-3(2H)-on ,
F. 242°C.
- (Z)-3'-Carboxyl-2-benzyliden-naphtho(1,2-b)benzofuran-3(2H)-on ,
F. 276-278°C.

(Z)-3'-[(E)-2-Carboxyvinyl]-2-benzyliden-naphtho-(1,2-b)furan-3(2H)-on ,
F. 280°C.

(Z)-3'-Carboxyl-2-benzyliden-4-hydroxybenzofuran-3(2H)-on ,
F. 285-287°C.

(Z)-2'-Carboxyl-2-benzyliden-5,7-dibromo-4-hydroxybenzofuran-3(2H)-on ,
F. 258-260°C.

Beispiel 37

(Z)-4'-(5-Tetrazolyl)-2-benzyliden-5-chlorbenzofuran-3-(2H)-on

13,1 g (0,1 Mol) 4-Cyanobenzaldehyd, 6,2 g (0,1 Mol) Äthylenglykol und 19,0 mg (0,1 mMol) Toluol-4-sulfonsäure wurden unter Verwendung einer Dean-Stark-Apparatur 8 Stunden lang in 100 ml Benzol unter Rückfluß erhitzt. Das Benzol wurde dann zur Trockne eingedampft, wobei man 4-Cyano-(2-1,3-dioxalan)benzol in Form eines wachsartigen farblosen Feststoffes (F. 44 bis 45°C) erhielt, der ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

17,1 g (0,1 Mol) des oben genannten Dioxalans, 6,5 g (0,1 Mol) Natriumazid und 6,5 g (0,15 Mol) Lithiumchlorid wurden 8 Stunden lang in 100 ml 2-Methoxyäthanol unter Rückfluß erhitzt. Die Suspension wurde dann in eine Mischung aus Eis und 5 n Chlorwasserstoffsäure gegossen. Nach dem Stehenlassen schieden sich aus dieser Lösung weiße Kristalle von 4-(5-Tetrazolyl)benzaldehyd ab, F. 200°C.

Dieser Benzaldehyd und 5-Chlorbenzofuran-3(2H)-on [Annalen 2924, 405, 346] wurden unter Anwendung des Verfahrens des Beispiels 6 miteinander umgesetzt, wobei man die Titelverbindung erhielt, die aus Dimethylformamid umkristallisiert wurde, F. 260°C (Zers.).

Beispiele 38 - 41

Die nachfolgend angegebenen Verbindungen wurden auf ähnliche Weise hergestellt unter Verwendung des geeigneten Cyanobenzaldehyds und des geeigneten Benzofuranons.

(Z)-3'-(5-Tetrazolyl)-2-benzyliden-5-methoxybenzofuran-3(2H)-on ,
F. 278-280°C (Zers.)

(Z)-4'-(5-Tetrazolyl)-2-benzyliden-6-hydroxybenzofuran-3(2H)-on ,
F. 300°C (Zers.)

(Z)-4'-(5-Tetrazolyl)-2-benzyliden-5-methoxybenzofuran-3(2H)-on ,
F. 268-270°C (Zers.)

(Z)-3'-(5-Tetrazolyl)-2-benzyliden-5,7-dichlorobenzofuran-3(2H)-on ,
F. 283-285°C (Zers.)

Beispiel 42

(Z)-3'-(5-Tetrazolyl)-2-benzyliden-5-äthylbenzofuran-3(2H)-on

3,4 g (0,02 Mol) 5-Äthylbenzofuran-3(2H)-on [J. Indian Chem. Soc. 42, 20 (1965)] und 2,62 g (0,02 Mol) 3-Cyanobenzaldehyd wurden in 100 ml Dioxan gelöst und es wurden 5 ml konzentrierte Chlorwasserstoffsäure zugegeben. Die dabei erhaltene gelbe Lösung wurde 2 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen erhielt man gelbe Nadeln von (Z)-3'-Cyano-2-benzylidenbenzofuran-3(2H)-on, F. 162°C, die durch Filtrieren entfernt wurden. 0,5 g (0,0018 Mol) des Aurons und 1 g (0,086 Mol) Trimethylsilylazid wurden 6 Stunden lang in Dimethylformamid miteinander unter Rückfluß erhitzt. Die gekühlte Lösung wurde auf eine Mischung

aus Eis und Chlorwasserstoffsäure gegossen. Die Suspension wurde dann 30 Minuten lang auf 70°C erhitzt und der nach dem Abkühlen gebildete Niederschlag wurde abfiltriert. Dieser gelbe ölige Feststoff ergab nach der Chromatographie die Titelverbindung, F. 242 bis 243°C.

Beispiel 43

(Z)-2'-Carboxyl-2-benzyliden-5-carbomethoxy-6-aminobenzofuran-3-(2H)-on

8,0 g (0,038 Mol) Methyl-3-acetyl-4-hydroxy-6-aminobenzoat in 250 ml Dichlormethan wurde zu 16 g (0,076 Mol) Trifluoressigsäureanhydrid zugegeben und die Lösung wurde 15 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Eindampfen erhielt man eine blaßgelbe Lösung, die Methyl-3-acetyl-4-acet-oxy-6-trifluoracetamidobenzoat, F. 130 bis 131°C, ergab.

17,0 g (0,076 Mol) Kupfer(II)bromid wurden in 300 ml Äthylacetat unter schnellem Rühren suspendiert. Zu dieser Suspension wurden 11,5 g (0,038 Mol) des oben erhaltenen Benzoats in Form einer Lösung in 200 ml Äthylacetat zugegeben und die dabei erhaltene Mischung wurde gerührt und 3 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Das nach dem Abkühlen gebildete blaßgrüne Kupfer(I)bromid wurde durch Filtrieren entfernt und die Lösung wurde eingedampft, wobei man einen blaßgelben Feststoff erhielt, der aus Äther/Petroläther (40 bis 60°C) umkristallisiert wurde, wobei man Methyl-3-bromacetyl-4-acetoxo-6-trifluoracetamidobenzoat in Form von weißen Kristallen erhielt, F. 260 bis 261°C.

1,9 g (0,005 Mol) dieser Verbindung und 0,75 g (0,005 Mol) 2-Carboxybenzaldehyd in 100 ml Methanol wurden dann auf 60°C erhitzt. Zu der gerührten Lösung wurden langsam 0,6 g (0,015 Mol) Natriumhydroxid in 20 ml Wasser zugegeben. Die dabei erhaltene rote Lösung wurde 3 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt und dann auf ein Gemisch aus Eis und 5 n Chlorwasserstoffsäure gegossen. Der gebildete gelbe Feststoff wurde abfiltriert und bei 50°C in einer 10 %igen wäßrigen Natriumbicarbonatlösung gelöst. Der pH-Wert dieser Lösung wurde auf 7 eingestellt und es wurde Amberlite Resin IRA-401 in der Hydroxylform zugegeben. Das Harz wurde dann abfiltriert und gewaschen, zuerst mit Wasser und dann mit Eisessig. Nach dem Einengen der Essigsäure-Waschwässer erhielt man die Titelverbindung in Form von glänzenden gelben Prismen, F. 280°C (Zers.).

Beispiel 44

(Z)-3'-Carboxyl-2-benzyliden-5,7-dibrom-4-hydroxybenzofuran-3-(2H)-on

88 g (0,4 Mol) fein gemahlene Kupfer(II)bromid wurden in 200 ml eines 50:50-Gemisches aus Äthylacetat und Chloroform suspendiert. Zu der obigen Suspension wurden 10 g (0,0657 Mol) 2,6-Dihydroxyacetophenon in 20 ml Chloroform zugegeben, dann wurde 8 Stunden lang unter Rückfluß gerührt, wobei sich Bromwasserstoff entwickelte. Nach dem Abkühlen wurde das bei der obigen Reaktion gebildete Kupfer(I)bromid abfiltriert und die Lösung wurde zur Trockne eingedampft, wobei man 3,5-Dibrom-2,6-dihydroxy- ω -brom-

acetophenon, F. 150°C, erhielt. 8,2 g (0,21 Mol) dieses ω -Bromacetophenons und 20 g Natriumacetat wurden 15 Minuten lang in 100 ml 90 %igem Äthanol unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen und nach der Zugabe von 100 ml Wasser wurde der aus der gelben Lösung ausgefallene grünliche Feststoff aus Äthanol/Wasser umkristallisiert und man erhielt 5,7-Dibrom-4-hydroxybenzofuran-3(2H)-on, F. 185°C (Zers.).

Das Benzofuran-3(2H)-on wurde dann unter Anwendung des in Beispiel 6 beschriebenen Verfahrens mit 3-Carboxylbenzaldehyd umgesetzt, wobei man die Titelverbindung erhielt, F. 280°C (Zers.).

Beispiele 45 und 46

Die nachfolgend angegebenen Verbindungen wurden unter Anwendung eines ähnlichen Verfahrens wie in Beispiel 44 und unter Verwendung des geeigneten Benzaldehyds hergestellt:

(Z)-4'-Carboxyl-2-benzyliden-5,7-dibromo-4-hydroxybenzofuran-3(2H)-on, F. 300°C (Zers.)

(Z)-2'-Carboxyl-2-benzyliden-5,7-dibromo-4-hydroxybenzofuran-3(2H)-on, F. 258-260°C

Beispiel 47

(Z)-4'-[(E)-2-Carboxyvinyl]-2-benzyliden-6-amino-5-cyanobenzofuran-3(2H)-on

4-Amino-5-cyano-2-hydroxyacetophenon [J.C.S. Perkin I 1979, 3, 677] wurde unter Anwendung des in Beispiel 43 beschriebenen Ver-

fahrens in 4-Trifluoracetamido-5-cyano-2-hydroxyacetophenon (F. 214°C) umgewandelt. Dieses Acetophenon wurde dann unter Verwendung von Kupfer(II)bromid nach dem in Beispiel 44 beschriebenen Verfahren bromiert, wobei man 4-Trifluoracetamido-5-cyano-2-hydroxy-bromacetophenon, F. 202°C, erhielt.

3,8 g (0,011 Mol) des ω -Bromacetophenons wurden in 50 ml Äthanol gelöst und es wurde überschüssiges Natriumacetat (10 g) zusammen mit 10 ml Wasser zugegeben. Die Mischung wurde dann 20 Minuten lang unter Rückfluß erhitzt und der nach dem Abkühlen ausgefallene orangefarbene Feststoff wurde aus Äthanol/Wasser umkristallisiert, wobei man orangefarbene Plättchen von 6-Amino-5-cyanobenzofuran-3(2H)-on, F. 270°C (Zers.), erhielt.

Dieses Benzofuran wurde dann unter Anwendung des in Beispiel 6 beschriebenen Verfahrens mit (E)-4-Formylzimtsäure umgesetzt, wobei man die Titelverbindung in Form von orangefarbenen Kristallen erhielt, F. 300°C.

Beispiel 48

(Z)-3'-Carboxyl-2-benzyliden-5-cyclohexylbenzofuran-3(2H)-on

88 g (0,5 Mol) 4-Cyclohexylphenol und 39 g (0,5 Mol) Acetylchlorid wurden gemeinsam 3 Stunden lang auf 170°C erhitzt. Die gebildete klare Flüssigkeit wurde dann auf 100°C abgekühlt und es wurden langsam 133 g (1,0 Mol) Aluminiumchlorid zugegeben. Das braune klebrige Öl wurde dann 5 Stunden lang auf 130°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden Eis und Chlorwasser-

stoffsäure zugegeben und das Phenol wurde mit Chloroform extrahiert. Dieser Extrakt wurde dann zur Trockne eingedampft und der Rückstand wurde einer Wasserdampfdestillation unterzogen, wobei man 2-Acetyl-4-cyclohexylphenol in Form eines klaren Öls erhielt. Dieses Phenol wurde dann unter Anwendung des in Beispiel 43 beschriebenen Verfahrens mit Kupfer(II)-bromid umgesetzt. Diese Reaktion ergab 2-Bromacetyl-4-cyclohexylphenol in Form eines gelben Öls. Dieses Öl wurde in 100 ml Äthanol gelöst und es wurden 44 g Natriumacetat und 20 ml Wasser zugegeben. Diese Lösung wurde dann 10 Minuten lang unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt und nach der Zugabe von Wasser schied sich ein braunes Öl aus, das mit Chloroform extrahiert wurde. Nach dem Eindampfen des Chloroformextrakts zur Trockne erhielt man das 5-Cyclohexylbenzofuran-3(2H)-on, das dann unter Anwendung des Verfahrens des Beispiels 6 mit 3-Carboxybenzaldehyd umgesetzt wurde unter Bildung der Titelverbindung in Form von gelben Kristallen, F. 252 bis 253°C.

Beispiel 49

(Z)-3',4',5'-Trimethoxy-2-benzyliden-5-carboxybenzofuran-3-(2H)-on

a) 126 g (0,65 Mol) Methyl-4-acetoxybenzoat und 220 g (1,63 Mol) Aluminiumchlorid wurden innig miteinander gemischt, gerührt und bei 160°C miteinander umgesetzt nach dem Verfahren von G. Dora et al, Eur. J. Med. Chem. 1978, 13, 33. Das nach der Säurebehandlung erhaltene rohe feste Produkt wurde mit einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung gerührt und die Mischung

wurde filtriert. Das Filtrat wurde vorsichtig angesäuert, wobei man die 3-Acetyl-4-hydroxybenzoesäure erhielt, die abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet wurde, F. 232°C.

Der unlösliche Feststoff aus der obigen Bicarbonatextraktion wurde in einer verdünnten 2 n Natriumhydroxidlösung gelöst und vorsichtig mit einer verdünnten 5 n Chlorwasserstoffsäurelösung angesäuert, wobei man Methyl-3-acetyl-4-hydroxybenzoat erhielt, das nach dem Filtrieren, nach dem Waschen mit Wasser und nach dem Trocknen einen F. von 90 bis 92°C hatte.

b) 24,0 g (0,133 Mol) 3-Acetyl-4-hydroxybenzoesäure wurden bei 40°C in 400 ml Dioxan gelöst und es wurden 10,2 ml (0,14 Mol) Brom unter Rühren zugegeben. Die Farbe verblaßte bald und nach 45 Minuten wurde die klare überstehende Flüssigkeit von etwas unlöslichem Material abdekantiert und zur Trockne eingedampft, wobei man einen hell-strohgelben Feststoff, 3-Bromacetyl-4-hydroxybenzoesäure, F. 226°C, erhielt.

c) Das Produkt der Stufe (b) wurde in Äthanol/Wasser (350 ml/70 ml), gelöst, es wurden 30 g Natriumacetat zugegeben und die Lösung wurde 10 Minuten lang bei 60°C gerührt. Die dabei erhaltene tief-orangerote Lösung wurde auf 10°C abgekühlt, gerührt und vorsichtig mit einer 5 n Chlorwasserstoffsäurelösung angesäuert. Die dabei erhaltene hellgelbe Lösung wurde mit einem gleichen Volumen Wasser verdünnt und über Nacht in einen Kühlschrank gestellt. Der gelbe kristalline Feststoff wurde abfiltriert, mit kaltem Wasser gewaschen und getrocknet, wobei man 5-Carboxybenzofuran-3-(2H)-on erhielt, F. 204°C (Zers.).

d) 3,56 g (0,02 Mol) 5-Carboxybenzofuran-3-(2H)-on und 3,92 g (0,02 Mol) 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd wurden in 50 ml warmem Dioxan gelöst, es wurden 10 ml konzentrierte Chlorwasserstoffsäure zugegeben und die Mischung wurde gerührt und 15 Minuten lang in einem Wasserdampfbad schwach erwärmt. Nach dem Abkühlen und nach der Zugabe eines gleichen Volumens Wasser wurde der gelbe kristalline Feststoff abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach der Umkristallisation aus Eisessig erhielt man die Titelverbindung, F. 290°C.

Beispiele 50 -60

Die nachfolgend angegebenen Verbindungen wurden unter Anwendung eines ähnlichen Verfahrens wie in Beispiel 49 hergestellt:

(Z)-2-Benzyliden-5-carboxybenzofuran-3-(2H)on ,

F. 280°C.

(Z)-4'-Chloro-2-benzyliden-5-carboxybenzofuran-3-(2H)on ,

F. >300°C.

(Z)-2'-Chloro-4'-dimethylamino-2-benzyliden-5-carboxybenzofuran-3(2H)on:

F. 275°C (Zers.)

(Z)-4'-Butyl-2-benzyliden-5-carboxybenzofuran-3-(2H)on ,

F. 252°C.

(Z)-4'-Dimethylamino-2-benzyliden-5-carboxybenzofuran-3-(2H)on ,

F. 295°C.

(Z)-4'-Methoxy-2-benzyliden-5-carboxybenzofuran-3-(2H)on ,

F. 300°C.

(Z)-4'-[(E)-2-Carboxyvinyl]-2-benzyliden-5-carboxybenzofuran-3-(2H)on ,

F. >300°C.

(Z)-3'-Carboxyl-4'-hydroxy-2-benzyliden-5-carboxybenzofuran-3-(2H)on ,

F. >300°C.

(Z)-4'-Acetamido-2-benzyliden-5-carboxybenzofuran-3-(2H)on ,

F. >300°C

(Z)-3'-Trifluoromethyl-2-benzyliden-5-carboxybenzofuran-3-(2H)on .

F. 264°C.

(Z)-3'-(N-Isopropylcarboxamido)-2-benzyliden-5-carboxy-benzofuran-3-(2H)on ,

F. 300°C.

Beispiel 61

5-Carboxyl-6-hydroxybenzofuran-3-(2H)-on

a) 21,1 g (0,094 Mol) 5-Acetyl-2,4-dimethoxybenzoesäure [Ber. 41, 1607, 1908] wurden in 200 ml Dioxan bei Raumtemperatur gerührt und es wurden 5 ml (etwa 0,1 Mol) Brom zugetropft. Die Bromfarbe verschwand allmählich über einen Zeitraum von 30 Minuten und die Mischung wurde dann in einem Wasserdampfbad 30 Minuten lang schwach erwärmt, abgekühlt und das Dioxan wurde im Vakuum entfernt. Das feste Produkt wurde mit siedendem Äthylacetat behandelt, heiß filtriert und das Filtrat wurde eingedampft, wobei man 5-Bromacetyl-2,4-dimethoxybenzoesäure, F. 236°C, erhielt.

b) 21,6 g (0,071 Mol) das in der Stufe (a) erhaltenen Produkts wurden in 250 ml Dichlormethan gerührt, in einem Eisbad gekühlt

und es wurden 25 ml Brotribromid zugetropft. Die Lösung wurde dann 4 Stunden lang in einem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Die Mischung wurde gekühlt und auf 1 kg Eis gegossen. Nach der Entfernung des Dichlormethans wurde der dabei erhaltene rosafarbene Feststoff abfiltriert, mit Wasser gewaschen, trocken-
gesaugt und in Äthanol/Wasser (200 ml/80 ml) gelöst. Es wurden 25 g Natriumacetat zugegeben und die Lösung wurde 30 Minuten lang auf 60°C erwärmt. Nach dem Abkühlen und nach der Entfernung des Äthanol im Vakuum wurden weitere 150 ml Wasser zugegeben. Die Lösung wurde in einem Eisbad abgekühlt und unter Rühren wurde eine 5 n Chlorwasserstoffsäurelösung zugetropft bis zum Erreichen von pH 2. Nach dem Aufbewahren über Nacht in einem Kühlschrank wurde der gebildete blaßgelbe kristalline Feststoff abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet, wobei man die Titelverbindung erhielt, F. 216°C.

Beispiel 62

(Z)-3'-Carboxyl-2-benzyliden-5-carboxyl-6-hydroxybenzofuran-3-(2H)-on

5,82 g (0,03 Mol) 5-Carboxy-6-hydroxybenzofuran-3-(2H)on wurden in 75 ml Dioxan gelöst, es wurden 4,50 g (0,03 Mol) 3-Carboxybenzaldehyd zugegeben und danach wurden 15 ml konzentrierte Chlorwasserstoffsäure zugegeben. Die Lösung wurde auf einem Wasserdampfbad 30 Minuten lang unter gelegentlichem Rühren schwach erwärmt. Die feste Mischung wurde abgekühlt, mit einem gleichen Volumen Wasser verdünnt und 1 Stunde lang in einem Kühlschrank aufbewahrt. Das Produkt wurde abfiltriert, mit Wasser

gewaschen und getrocknet. Nach der Umkristallisation aus Dimethylformamid erhielt man die gewünschte Verbindung, F. 335°C (Zers.).

Beispiele 63 und 64

Die nachfolgend angegebenen Verbindungen wurden unter Anwendung eines ähnlichen Verfahrens wie in Beispiel 62 hergestellt:

(Z)-3'-Carboxyl-4-hydroxy-2-benzyliden-5-carboxyl-6-hydroxy-benzofuran-3-(2H)on ,

F. 332°C (Zers.)

(Z)-4'-(Tetrazol-5-yl)-2-benzyliden-5-carboxyl-6-hydroxy-benzofuran-3-(2H)on .

F. 327-28°C (Zers.)

Beispiel 65

(Z)-3'-Carboxyl-2-benzyliden-5-methoxycarboxybenzofuran-3-(2H)-on

5,39 g (0,028 Mol) Methyl-3-acetyl-4-hydroxybenzoat wurden bei 40°C in 200 ml Dioxan gerührt und es wurden 1,5 ml Brom zuge-
tropft. Nach 45 Minuten wurde die farblose Lösung eingedampft, wobei man ein strohgelb gefärbtes Öl erhielt, das in Äthanol/-
Wasser (75 ml/15 ml) gelöst wurde. Es wurden 6,0 g Natrium-
acetat zugegeben und die Lösung wurde 5 Minuten lang bei Raum-
temperatur gerührt. Die rote Lösung wurde auf 100 g Eis gegossen
und in Chloroform extrahiert. Nach dem Eindampfen des Chloro-
formextrakts erhielt man 5-Methoxycarbonylbenzofuran-3-(2H)-on

in Form eines orangeroten Öls (Reinheit 65 % gemäß NMR).

Dieses Produkt wurde sofort in 50 ml Dioxan gelöst, es wurden 4,5 g (0,03 Mol) 3-Carboxybenzaldehyd zugegeben, danach wurden 10 ml konzentrierte Chlorwasserstoffsäure zugegeben und die Lösung wurde 15 Minuten lang auf einem Wasserdampfbad erhitzt. Nach der Aufarbeitung wie in Beispiel 19 mit Umkristallisation aus Dimethylformamid erhielt man das gewünschte Auron, F. 280°C.

Beispiel 66

(Z)-3'-Carboxyl-2-benzyliden-6-acetamidobenzofuran-3-(2H)-on

a) 54,5 g (0,5 Mol) 3-Aminophenol und 200 ml Essigsäureanhydrid wurden gerührt und 2 Stunden lang auf einem Wasserdampfbad erhitzt. Die strohgelb gefärbte Flüssigkeit wurde im Vakuum eingedampft, wobei man ein viskoses Öl erhielt, das auf 110 bis 120°C erhitzt wurde, wobei unter Rühren langsam 170 g (1,27 Mol) Aluminiumchlorid zugegeben wurden. Nach 30 Minuten wurde das feste Produkt etwas abgekühlt und vorsichtig mit etwa 500 g Eis/Wasser und danach mit 200 ml konzentrierter Chlorwasserstoffsäure zersetzt, dann wurde gut gerührt und auf einem Wasserdampfbad schwach erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde der kristalline Feststoff abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet, wobei man die gewünschte Verbindung 2-Hydroxy-4-acetamidoacetophenon, F. 140°C, erhielt.

b) 14,0 g (0,072 Mol) des Produkts aus der Stufe (a) wurden in 300 ml Äthylacetat gelöst und zu einer gerührten Suspension von

32 g (0,143 Mol) Kupfer(II)bromid in 100 ml Äthylacetat zugeben. Die Mischung wurde 4 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt, dann heiß filtriert und das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft, wobei man ein Öl erhielt, das kristallisierte. Dieser Feststoff wurde in Bezofuran umgewandelt und wie in Beispiel 65 mit 3-Carboxybenzaldehyd umgesetzt. Während dieser Reaktion wurde das Produkt jedoch teilweise entacetyliert und es wurde weiter umgesetzt mit 20 ml Essigsäureanhydrid unter Rückfluß, um es in die vollständig acetylierte Verbindung zu überführen. Diese Reaktionsmischung wurde auf 100 g Eis gegossen und das Überschüssige Essigsäureanhydrid wurde hydrolysiert. Der dabei erhaltene Feststoff wurde abfiltriert und aus Eisessig/Wasser (50 Vol./Vol.-%) umkristallisiert, wobei man (Z)-3'-Carboxyl-2-benzyliden-6-acetamidobenzofuran-3-(2H)-on, F. 305°C (Zers.), erhielt.

Beispiel 67

(Z)-4'-Chlor-2-benzyliden-5-n-butoxycarbonyl-benzofuran-3-(2H)-on

3,0 g (0,01 Mol) (Z)-4'-Chlor-2-benzyliden-5-carboxybenzofuran-3-(2H)-on wurden in 50 ml n-Butanol suspendiert, es wurden 1,5 ml konzentrierte Schwefelsäure unter Rühren zugetropft und die Mischung wurde 5 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Aus der dabei erhaltenen gelben Lösung fielen beim Abkühlen gelbe flockige nadelförmige Kristalle des gewünschten n-Butylesters aus. Die Kristalle wurden abfiltriert, mit kaltem n-Butanol, danach mit Diäthyläther gewaschen und getrocknet, F. 154°C.

Beispiel 68(E)-4'-Chlor-2-benzyliden-5-n-butoxycarbonylbenzofuran-3-(2H)-on

1,0 g (Z)-4'-Chlor-2-benzyliden-5-n-butoxycarbonylbenzofuran-3-(2H)-on wurden in 800 ml Benzol gelöst und 15 Stunden lang in einem photochemischen 1 l-Hanovia-Reaktionsgefäß bestrahlt. Die Lösung wurde im Vakuum eingedampft, wobei man 1,0 g Feststoff, F. etwa 130°C, mit einem E/Z-Isomerenverhältnis von 75/25 (auf der Basis von NMR und HPLC) erhielt.

500 mg dieses Feststoffes wurden an einer Sorbsil-Silicagel-Kolonne (200 g) unter Verwendung von Benzol als Entwicklungslösungsmittel chromatographiert und die das sich schneller bewegendende (E)-Isomere enthaltenden Fraktionen wurden gesammelt. Diese Fraktionen wurden miteinander vereinigt und eingedampft, wobei man einen gelben kristallinen Feststoff erhielt, Ausbeute 350 mg, F. 142°C, E/Z-Isomerenverhältnis 88/12.

200 mg dieses Feststoffes wurden aus Dichlormethan/Petroläther 40 bis 60°C (Volumenverhältnis 1/3) umkristallisiert, wobei man 130 mg eines kristallinen Feststoffes, F. 142°C, E/Z-Isomerenverhältnis 92,5/7,5, erhielt.

Die nachfolgend angegebenen Zubereitungen bzw. Präparate wurden hergestellt unter Verwendung der Verbindung (Z)-3'-Carboxyl-2-benzyliden-5-chlorbenzofuran-3-(2H)-on als aktivem Bestandteil (Wirkstoff) und mit anderen erfindungsgemäßen Verbindungen können ähnliche Zubereitungen bzw. Präparate hergestellt werden.

Beispiel 69

Unter Verwendung der nachfolgend angegebenen Komponenten wurden harte Gelatinekapseln hergestellt:

	<u>Menge (mg/Kapsel)</u>
aktive Verbindung (Wirkstoff)	250
getrocknete Stärke	200
Magnesiumstearat	10

Die obigen Komponenten wurden miteinander gemischt und in harte Gelatinekapseln eingefüllt.

Beispiel 70

Unter Verwendung der folgenden Komponenten wurde eine Tablettenzubereitung hergestellt:

	<u>Menge (mg/Tablette)</u>
aktive Verbindung (Wirkstoff)	250
mikrokristalline Cellulose	400
abgerauchtes Siliciumdioxid	10
Stearinsäure	5

Die Komponenten wurden miteinander gemischt und zu Tabletten gepreßt.

Beispiel 71

Es wurde eine Aerosollösung hergestellt, welche die folgenden Komponenten enthielt:

	<u>Gew.-%</u>
aktiver Bestandteil (Wirkstoff)	0,25
Äthanol	29,75
Propellant 22 (Chlordifluormethan)	70

Die aktive Verbindung (der Wirkstoff) wurde mit Äthanol gemischt und die Mischung wurde zu dem Propellant 22 zugegeben, auf -30°C abgekühlt und in eine Füllvorrichtung überführt. Die erforderliche Menge wurde dann in einen Behälter aus rostfreiem Stahl eingeführt und mit einer dosierten Menge von Propellant 22 weiter verdünnt. Die Ventileinheiten wurden dann auf den Behälter aufgesetzt.

Beispiel 72

Es wurde eine Suppositorienzubereitung hergestellt, die 200 mg der aktiven Verbindung enthielt, unter Verwendung der folgenden Komponenten:

aktive Verbindung (Wirkstoff)	200 mg
Polyäthylenglykol 1000	750 mg
Polyäthylenglykol 4000	250 mg

Die aktive Verbindung (der Wirkstoff) wurden mit den geschmolzenen

Glykolbasen gemischt und dann wurde die Mischung in geeignete Suppositorienformen gegossen, die das aktive Fullgewicht ergaben.

Beispiel 73

Es wurde eine Salbe mit der folgenden Zusammensetzung hergestellt:

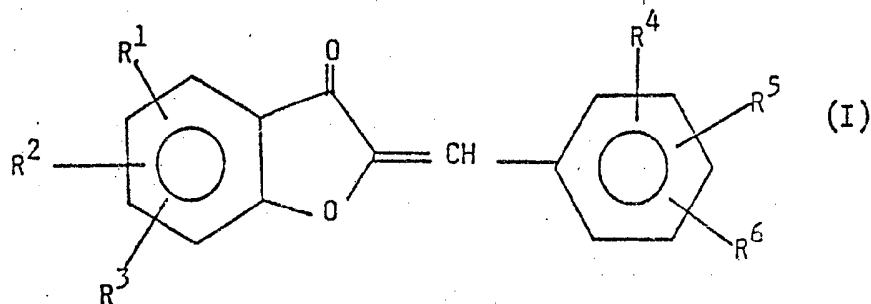
aktive Verbindung (Wirkstoff)	1 Gew.-%
weißes weiches Paraffin	ad 100 %

Die aktive Verbindung wurde dem geschmolzenen Paraffin zugesetzt und dann wurde die Mischung abkühlen gelassen.

T 51 973

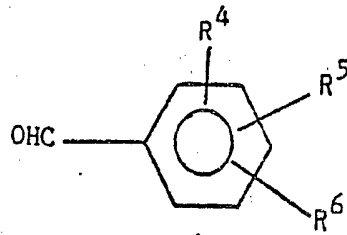
E r f i n d u n g s a n s p r u c h

1. Verfahren zur Herstellung eines Auronderivats der allgemeinen Formel



worin bedeuten:

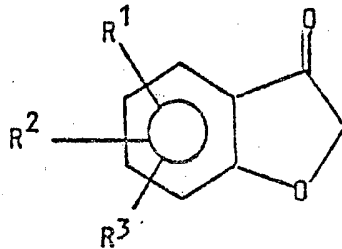
R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶, die gleich oder voneinander verschieden sind, jeweils Wasserstoff, Halogen, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₃₋₈-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, C₁₋₆-Halogenalkyl, Amido, Amino, Cyano, Hydroxy, Nitro, C₂₋₄-Alkenyl, Carboxyl, Tetrazol-5-yl oder -CH=CHCOOH, oder worin R¹ und R² gemeinsam eine Gruppe der Formel -CH=CH-CH=CH- darstellen, mit der Maßgabe, daß mindestens einer der Reste R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶ Carboxyl, Tetrazol-5-yl oder -CH=CHCOOH bedeutet, sowie der Salze und Ester, insbesondere der pharmazeutisch verträglichen Salze und Ester davon, gekennzeichnet dadurch, daß man einen Benzaldehyd der allgemeinen Formel



(II)

umsetzt mit

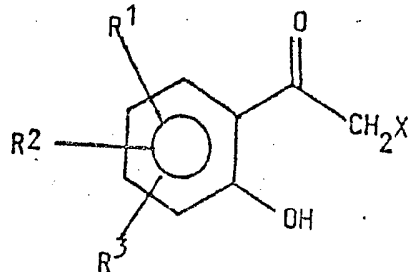
a) einem Benzofuran der allgemeinen Formel



(III)

oder

b) einem ω -substituierten Acetophenon der allgemeinen Formel



(IV)

worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 die oben angegebenen Bedeutungen haben und X eine austretende Gruppe darstellt,

woran sich dann, wenn einer oder mehrere der Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 Cyano bedeutet, gegebenenfalls eine Umsetzung mit einem Azid zur Herstellung der entsprechenden Tetrazol-5-yl-Verbindung anschließt.

2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel (I) hergestellt wird, in der mindestens

einer der Reste R^1 , R^2 und R^3 nicht Wasserstoff bedeutet.

3. Verfahren nach Punkt 1 oder 2, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel (I) hergestellt wird, in der mindestens einer der Reste R^4 , R^5 und R^6 Halogen, C_{3-8} -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, C_{1-6} -Halogenalkyl, Amido, Cyano, Nitro, Carboxyl, Tetrazol-5-yl oder $-CH=CHCOOH$ bedeutet.

4. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 3, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel (I) hergestellt wird, in der mindestens einer der Reste R^1 , R^2 und R^3 nicht Wasserstoff bedeutet und mindestens einer der Reste R^4 , R^5 und R^6 Halogen, C_{3-8} -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, C_{1-6} -Halogenalkyl, Amido, Cyano, Nitro, Carboxyl, Tetrazol-5-yl oder $-CH=CHCOOH$ bedeutet.

5. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 4, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel (I) hergestellt wird, in der R^1 C_{1-4} -Alkyl, Carboxyl oder Halogen, R^2 und R^3 Wasserstoff, R^4 Carboxyl oder $-CH=CHCOOH$ und R^5 und R^6 Wasserstoff bedeuten.

6. Verfahren nach Punkt 5, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel (I) hergestellt wird, in der R^1 C_{1-4} -Alkyl oder Carboxyl, R^2 und R^3 Wasserstoff, R^4 Carboxyl oder $-CH=CHCOOH$ und R^5 und R^6 Wasserstoff bedeuten.

7. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 6, gekennzeichnet

dadurch, daß eine Verbindung der Formel (I) hergestellt wird, in der R^1 C₁₋₄-Alkyl bedeutet.

8. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 6, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel (I) hergestellt wird, in der R^1 C₁₋₄-Alkoxy bedeutet.

9. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 6, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel (I) hergestellt wird, in der R^1 Carboxyl bedeutet.

10. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 9, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel (I) hergestellt wird, in der R^2 und R^3 Wasserstoff bedeuten.

11. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 10, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel (I) hergestellt wird, in der R^4 Carboxyl bedeutet.

12. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 10, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel (I) hergestellt wird, in der R^4 Tetrazol-5-yl bedeutet.

13. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 10, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel (I) hergestellt wird, in der R^4 -CH=CHCOOH bedeutet.

14. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 13, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel (I) hergestellt wird, in der R^5 und R^6 Wasserstoff bedeuten.