



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

(11) DD 295 846 A5

5(51) C 07 D 409/12 C 07 D 405/14
C 07 D 407/12 A 61 K 31/35
C 07 D 311/24 A 61 K 31/38
C 07 D 409/14 A 61 K 31/395

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD C 07 D / 344 067 5
(31) 3401/89-2

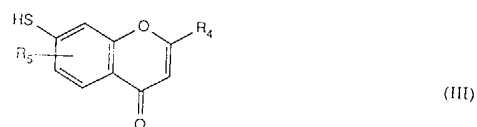
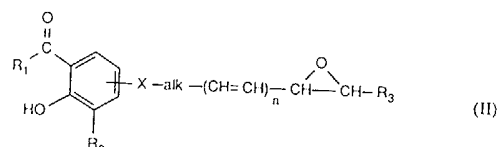
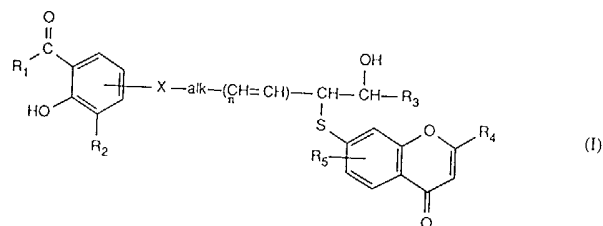
(22) 17.09.90
(32) 19.09.89

(44) 14.11.91
(33) CH

(71) siehe (73)
(72) von Sprecher, Andreas, Dr., CH; Beck, Andreas, Dr., DE
(73) CIBA-GEIGY AG, Basel, CH
(74) Hübner, Neumann, Radwer, Rechtsanwalt und Patentanwälte, Frankfurter Allee 286, O - 1130 Berlin, DE

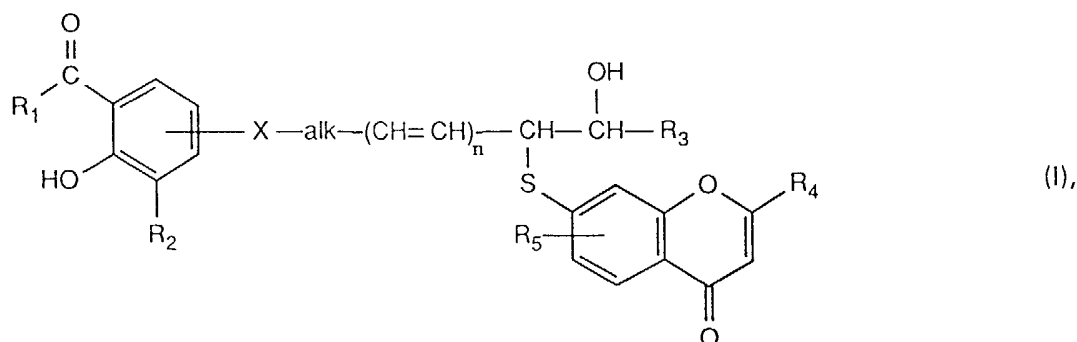
(54) Verfahren zur Herstellung weiterer neuer Alkanophenone

(55) p-substituierte Alkanophenone; Verfahren, Herstellung; Verwendung; Leukotrien-antagonistische Eigenschaften; antiallergische Arzneimittelwirkstoffe
(57) Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung weiterer neuer Alkanophenone. p-substituierte Alkanophenone der allgemeinen Formel, worin R_1 gegebenenfalls fluoriertes Niederalkyl bedeutet, R_2 Wasserstoff, gegebenenfalls fluoriertes Niederalkyl oder Niederalkenyl darstellt, X Niederalkylen, Oxy, Thio oder eine direkte Bindung bedeutet, alk Niederalkylen darstellt, n für 1 oder 2 steht, R_3 einen unsubstituierten oder durch gegebenenfalls fluoriertes Niederalkyl, veräthertes oder verestertes Hydroxy, Halogen, gegebenenfalls niederalkyliertes Amino und/oder gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy substituierten 5gliedrigen, als Heteroatom 1 N-, O- oder S-Atom aufweisenden Heteroarylrest bedeutet, R_4 gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy oder 5-Tetrazolyl darstellt und R_5 für Wasserstoff oder Niederalkyl steht, haben Leukotrien-antagonistische Eigenschaften und können als antiallergische Arzneimittelwirkstoffe verwendet werden. Das Verfahren zu ihrer Herstellung ist dadurch gekennzeichnet, daß man ein Epoxid der Formel II, worin R_1 , R_2 , X, alk, n und R_3 obige Bedeutungen haben, mit einem Thiol der Formel III, worin R_4 und R_5 obige Bedeutungen haben, oder einem Salz davon umsetzt und gewünschtenfalls eine verfahrensgemäß erhältliche Verbindung in eine andere Verbindung der Formel I umwandelt, ein verfahrensgemäß erhältliches Stereoisomerengemisch in die Komponenten auf trennt und/oder eine verfahrensgemäß erhältliche freie Verbindung in ein Salz oder ein verfahrensgemäß erhältliches Salz in die freie Verbindung oder in ein anderes Salz überführt. Formeln (I) bis (III)

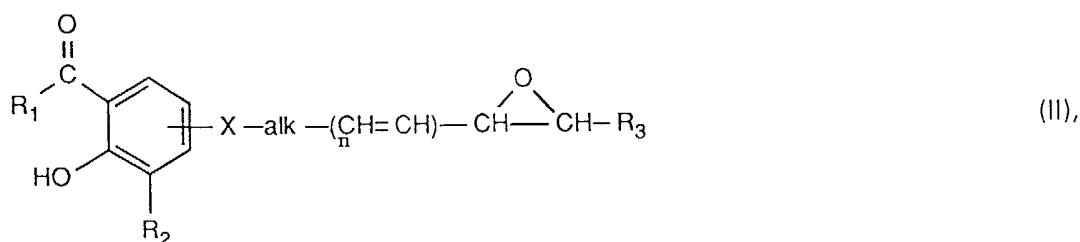


Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung substituierter Alkanophenone der allgemeinen Formel



worin R_1 gegebenenfalls fluoriertes Niederalkyl bedeutet, R_2 Wasserstoff, gegebenenfalls fluoriertes Niederalkyl oder Niederalkenyl darstellt, X Niederalkylen, Oxy, Thio oder eine direkte Bindung bedeutet, alk Niederalkylen darstellt, n für 1 oder 2 steht, R_3 einen unsubstituierten oder durch gegebenenfalls fluoriertes Niederalkyl, veräthertes oder verestertes Hydroxy, Halogen, gegebenenfalls niederalkyliertes Amino und/oder gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy substituierten 5gliedrigen, als Heteroatom 1 N-, O- oder S-Atom aufweisenden Heteroarylrest bedeutet, R_4 gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy oder 5-Tetrazolyl darstellt und R_5 für Wasserstoff oder Niederalkyl steht, und ihrer Salze, **dadurch gekennzeichnet**, daß man ein Epoxid der Formel II



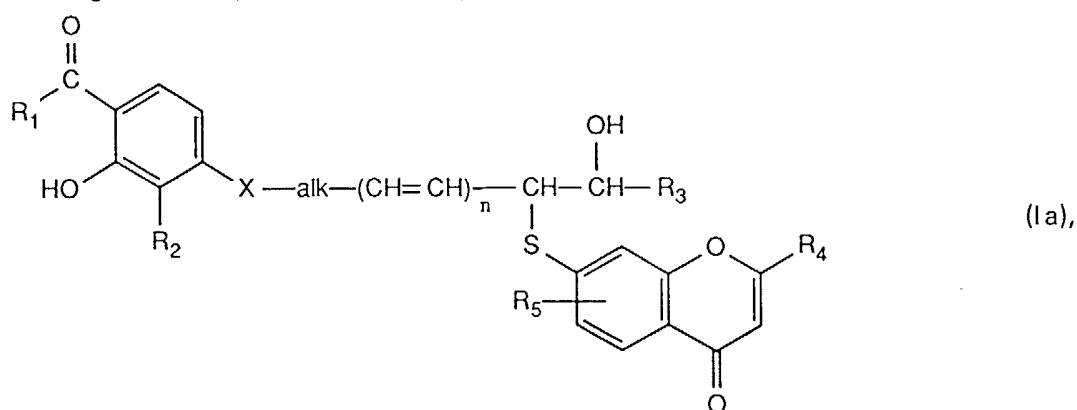
worin R_1 , R_2 , X, alk, n und R_3 obige Bedeutungen haben, mit einem Thiol der Formel III



worin R_4 und R_5 obige Bedeutungen haben, oder einem Salz davon umsetzt und gewünschtenfalls eine verfahrensgemäß erhältliche Verbindung in eine andere Verbindung der Formel I umwandelt, ein verfahrensgemäß erhältliches Stereoisomerengemisch in die Komponenten auftrennt und/oder eine verfahrensgemäß erhältliche freie Verbindung in ein Salz oder ein verfahrensgemäß erhältliches Salz in die freie Verbindung oder in ein anderes Salz überführt.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Verbindungen der Formel I, worin R_1 Niederalkyl oder Mono-, Di- oder Polyfluorniederalkyl bedeutet, R_2 Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkenyl oder Mono-, Di- oder Polyfluorniederalkyl darstellt, X Niederalkylen, Oxy oder Thio darstellt, alk Niederalkylen bedeutet, R_3 unsubstituiertes oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Amino, N-Mono- oder N,N-Diniederalkylamino, Carbamyl, N-Mono- oder N,N-Diniederalkylcarbamyl und/oder Trifluormethyl substituiertes Pyrrol, Thienyl oder Furyl bedeutet, R_4 Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, 5-Tetrazolyl, Carbamyl, N-Mono- oder N,N-Diniederalkylcarbamyl oder gegebenenfalls im Phenylteil durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl substituiertes N-(Benzolsulphonyl)carbamoyl bedeutet und R_5 für Wasserstoff oder Niederalkyl steht, oder ihre Salze herstellt.
3. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Verbindungen der Formel I, worin R_1 Niederalkyl bedeutet, oder ihre Salze herstellt.

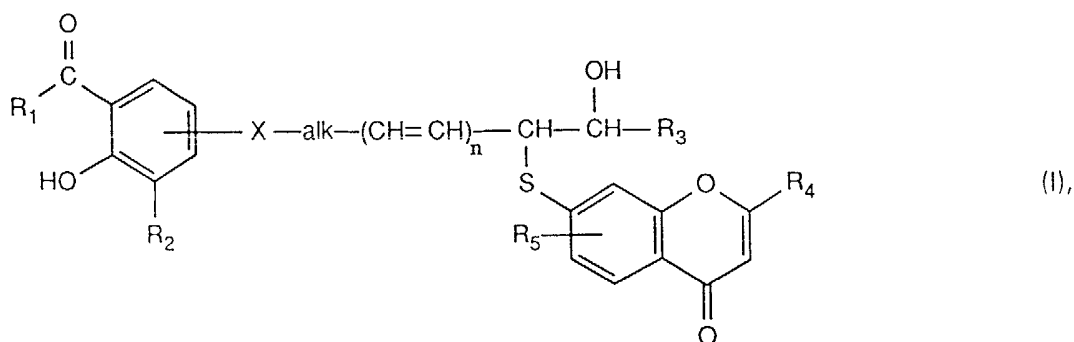
4. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Verbindungen der Formel I, worin R_1 C_1 - C_4 -Alkyl oder ω, ω, ω -Trifluor- C_1 - C_4 -alkyl bedeutet, R_2 Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, C_2 - C_4 -Alkenyl oder ω, ω, ω -Trifluor- C_1 - C_4 -alkyl darstellt, X C_1 - C_3 -Alkylen, Oxy oder Thio darstellt, alk geradkettiges C_2 - C_6 -Alkylen darstellt n für 1 oder 2 steht, R_3 unsubstituiertes oder durch C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, Halogen der Atomnummer bis und mit 35, Trifluormethyl, Carboxy und/oder C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl, substituiertes Pyrrol, Thienyl oder Furyl bedeutet, R_4 Carboxy oder N-(Benzolsulphonyl)carbamyl bedeutet, und R_5 für Wasserstoff steht, oder ihre Salze herstellt.
5. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Verbindungen der Formel I, worin die Gruppe X in para-Stellung zur R_1 -C(=O)-Gruppe gebunden ist, oder ihre Salze herstellt.
6. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Verbindungen der Formel



- worin R_1 C_1 - C_4 -Alkyl bedeutet, R_2 C_1 - C_4 -Alkyl darstellt, X für Oxy steht, alk C_2 - C_6 -Alkylen darstellt, n für 1 oder 2 steht, R_3 unsubstituiertes oder durch C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, Halogen der Atomnummer bis und mit 35, Trifluormethyl oder C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl substituiertes Pyrrol, Thienyl oder Furyl bedeutet, R_4 Carboxy bedeutet, und R_5 Wasserstoff ist, oder ihre Salze herstellt.
7. Verfahren gemäß Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Verbindungen der Formel Ia, worin R_1 C_1 - C_4 -Alkyl bedeutet, R_2 C_1 - C_4 -Alkyl darstellt, X für Oxy steht, alk C_2 - C_6 -Alkylen darstellt, n für 2 steht, R_3 unsubstituiertes oder durch C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, Halogen der Atomnummer bis und mit 35 und/oder Trifluormethyl mono- oder disubstituiertes Thienyl oder Furyl bedeutet, R_4 Carboxy bedeutet und R_5 Wasserstoff ist, oder ihre Salze herstellt.
 8. Verfahren gemäß Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Verbindungen der Formel Ia, worin R_1 C_1 - C_4 -Alkyl bedeutet, R_2 C_1 - C_4 -Alkyl darstellt, X für Oxy steht, alk C_2 - C_5 -Alkylen darstellt, n für 2 steht, R_3 unsubstituiertes oder durch Halogen der Atomnummer bis und mit 35 mono- oder disubstituiertes 3-Thienyl oder 3-Furyl bedeutet, R_4 Carboxy bedeutet und R_5 Wasserstoff ist, oder ihre Salze herstellt.
 9. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Verbindungen der Formel I bzw. Ia, worin die mit dem Rest alk verbundene Doppelbindung in (Z)-, d. h. cis-Konfiguration und die gegebenenfalls vorhandene zusätzliche Doppelbindung in (E)-, d. h. trans-Konfiguration vorliegt, herstellt.
 10. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Verbindungen der Formel I bzw. Ia, worin das mit dem Schwefelatom verbundene Ketten-C-Atom (S)- und das die Hydroxygruppe tragende Ketten-C-Atom (R)-Konfiguration besitzt, herstellt.
 11. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 7-[(1R,2SR)-1-Hydroxy-(thiophen-3-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester herstellt.
 12. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(5-chlorthiophen-2-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester herstellt.
 13. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(5-chlorthiophen-2-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure oder ein Salz davon herstellt.
 14. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(5-trifluormethylfur-2-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester herstellt.

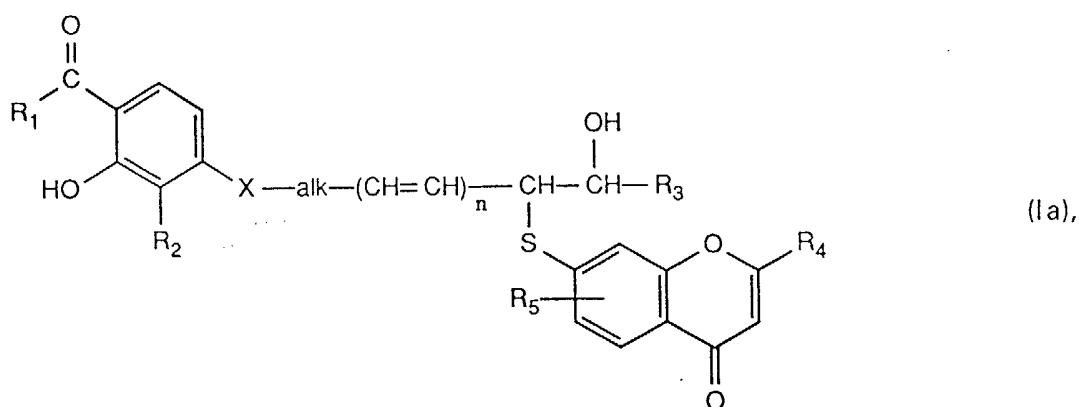
- [illegible]

53. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(5-methoxycarbonylfur-3-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure oder ein Salz davon herstellt.
54. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(5-methoxycarbonyl-3-yl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure oder ein Salz davon.
55. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(5-carboxyfur-3-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure oder ein Salz davon herstellt.
56. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(5-carboxyfur-3-yl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure oder ein Salz davon herstellt.
57. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 7-[7-[(1RS,2SR)-1-Hydroxy-1-(thiophen-3-yl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester oder ein Salz davon herstellt.
58. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 7-[(1RS,2SR)-1-Hydroxy-1-(thiophen-3-yl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure oder ein Salz davon herstellt.
59. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 7-[(1RS,2SR)-1-Hydroxy-1-(fur-3-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure oder ein Salz davon herstellt.
60. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 7-[(1RS,2SR)-1-Hydroxy-1-(fur-3-yl)-9-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-nona-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure oder ein Salz davon herstellt.
61. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 7-[(1RS,2SR)-1-Hydroxy-1-(fur-3-yl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure oder ein Salz davon herstellt.
62. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 7-[(1RS,2SR)-1-Hydroxy-1-(2,5-dichlorthiophen-3-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester herstellt.
63. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 7-[(1RS,2SR)-1-Hydroxy-1-(2,5-dichlorthiophen-3-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure oder ein Salz davon herstellt.
64. Neue substituierte Alkanphenone der allgemeinen Formel



worin R₁ gegebenenfalls fluoriertes Niederalkyl bedeutet, R₂ Wasserstoff, gegebenenfalls fluoriertes Niederalkyl oder Niederalkenyl darstellt, X Niederalkylen, Oxy, Thio oder eine direkte Bindung bedeutet, alk Niederalkylen darstellt, n für 1 oder 2 steht, R₃ einen unsubstituierten oder durch gegebenenfalls fluoriertes Niederalkyl, veräthertes oder verestertes Hydroxy, Halogen, gegebenenfalls niederalkyliertes Amino und/oder gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy substituierten 5gliedrigen, als Heteroatom 1 N-, O- oder S-Atom aufweisenden Heteroarylrest bedeutet, R₄ gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy oder 5-Tetrazolyl darstellt und R₅ für Wasserstoff oder Niederalkyl steht, und ihre Salze.

65. Verbindungen gemäß Anspruch 64, der Formel I, worin R_1 Niederalkyl oder Mono-, Di- oder Polyfluorniederalkyl bedeutet, R_2 Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkenyl oder Mono-, Di- oder Polyfluorniederalkyl darstellt, X Niederalkylen, Oxy oder Thio darstellt alk Niederalkylen bedeutet, R_3 unsubstituiertes oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Amino, N-Mono- oder N,N-Diniederalkylamino, Carbamyl, N-Mono- oder N,N-Diniederalkylcarbamyl und/oder Trifluormethyl substituiertes Pyrrol, Thienyl oder Furyl bedeutet, R_4 Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, 5-Tetrazolyl, Carbamyl, N-Mono- oder N,N-Diniederalkylcarbamyl oder gegebenenfalls im Phenylteil durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl substituiertes N-(Benzolsulphonyl)carbamoyl bedeutet und R_5 für Wasserstoff oder Niederalkyl steht, und ihre Salze.
66. Verbindungen gemäß Anspruch 64, der Formel I, worin R_1 C_1 - C_4 -Alkyl oder ω,ω,ω -Trifluor- C_1 - C_4 -alkyl bedeutet, R_2 Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, C_2 - C_4 -Alkenyl oder ω,ω,ω -Trifluor- C_1 - C_4 -alkyl darstellt, X C_1 - C_3 -Alkylen, Oxy oder Thio darstellt, alk geradkettiges C_2 - C_6 -Alkylen darstellt n für 1 oder 2 steht, R_3 unsubstituiertes oder durch C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, Halogen der Atomnummer bis und mit 35, Trifluormethyl, Carboxy und/oder C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl, substituiertes Pyrrol, Thienyl oder Furyl bedeutet, R_4 Carboxy oder N-(Benzolsulphonyl)carbamyl bedeutet, und R_5 für Wasserstoff steht, und ihre Salze.
67. Verbindungen gemäß Anspruch 64 der Formel



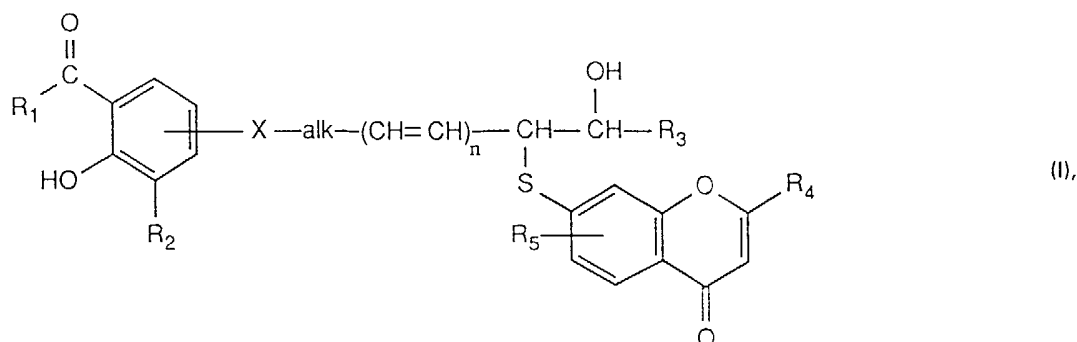
- worin R_1 C_1 - C_4 -Alkyl bedeutet, R_2 C_1 - C_4 -Alkyl darstellt, X für Oxy steht, alk C_2 - C_6 -Alkylen darstellt, n für 1 oder 2 steht, R_3 unsubstituiertes oder durch C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, Halogen der Atomnummer bis und mit 35, Trifluormethyl oder C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl substituiertes Pyrrol, Thienyl oder Furyl bedeutet, R_4 Carboxy bedeutet, und R_5 Wasserstoff ist, und ihre Salze.
68. Verbindungen gemäß Anspruch 67, der Formel Ia, worin R_1 C_1 - C_4 -Alkyl bedeutet, R_2 C_1 - C_4 -Alkyl darstellt, X für Oxy steht, alk C_2 - C_6 -Alkylen darstellt, n für 2 steht, R_3 unsubstituiertes oder durch C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, Halogen der Atomnummer bis und mit 35 und/oder Trifluormethyl mono- oder disubstituiertes Thienyl oder Furyl bedeutet, R_4 Carboxy bedeutet und R_5 Wasserstoff ist, und ihre Salze.
69. Verbindungen gemäß Anspruch 67, der Formel Ia, worin R_1 C_1 - C_4 -Alkyl bedeutet, R_2 C_1 - C_4 -Alkyl darstellt, X für Oxy steht, alk C_2 - C_5 -Alkylen darstellt, n für 2 steht, R_3 unsubstituiertes oder durch Halogen der Atomnummer bis und mit 35 mono- oder disubstituiertes 3-Thienyl oder 3-Furyl bedeutet, R_4 Carboxy bedeutet und R_5 Wasserstoff ist, und ihre Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbare Salze.
70. Eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 64 bis 69, worin die mit dem Rest alk verbundene Doppelbindung in (Z)-, d. h. cis-Konfiguration und die gegebenenfalls vorhandene zusätzliche Doppelbindung in (E)-, d. h. d. h. trans-Konfiguration vorliegt.
71. Eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 64 bis 70, worin das mit dem Schwefelatom verbundene Ketten-C-Atom (S)- und das die Hydroxygruppe tragende Ketten-C-Atom (R)-Konfiguration besitzt.
72. 7-[(1 RS,2 SR)-1-Hydroxy-(thiophen-3-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester.
73. 7-[(1 RS,2 SR)-1-Hydroxy-(thiophen-3-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure oder ein Salz davon.
74. 7[(1 RS,2 SR)-1-Hydroxy-1-(thiophen-3-yl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester.

75. 7-[(1R,2R)-1-Hydroxy-1-(thiophen-3-yl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure oder ein Salz davon.
76. 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(fur-3-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure oder ein Salz davon.
77. 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(fur-3-yl)-9-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-nona-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure oder ein Salz davon.
78. 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(fur-3-yl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure oder ein Salz davon.
79. 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(2,5-dichlorthiophen-3-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester.
80. 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(2,5-dichlorthiophen-3-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure oder ein Salz davon.
81. Eine Verbindung ausgewählt aus:
 - 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(5-chlorthiophen-2-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure,
 - 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(5-trifluormethylfur-2-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure,
 - 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(5-trifluormethylfur-2-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure,
 - 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(4-chlorthiophen-2-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure,
 - 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(thiophen-2-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure,
 - 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(5-fluorthiophen-2-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure,
 - 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(5-trifluormethylthiophen-2-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure,
 - 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(4-trifluormethylthiophen-2-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure,
 - 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(5-trifluormethylfur-2-yl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure,
 - 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(5-methylfur-2-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure,
 - 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(5-methylfur-2-yl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure,
 - 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(5-chlorfur-2-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure,
 - 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(5-chlorfur-2-yl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure,
 - 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(5-fluorfur-2-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure,
 - 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(5-fluorfur-2-yl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure,
 - 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(5-methoxycarbonylfur-2-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure,
 - 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(5-methoxycarbonylfur-2-yl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure,
 - 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(5-carboxyfur-2-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure,
 - 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(5-carboxyfur-2-yl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure,
 - 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(4-trifluormethylfur-2-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure,
 - 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(4-trifluormethylfur-2-yl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure,

- 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(4-methylfur-2-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure,
 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(4-methylfur-2-yl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure,
 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(4-chlorfur-2-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure,
 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(4-chlorfur-2-yl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure,
 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(4-fluorfur-2-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-deca-3(E)-5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure,
 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(4-fluorfur-2-yl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-carbonsäure,
 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(4-methoxycarbonylfur-2-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure,
 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(4-methoxycarbonylfur-2-yl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure,
 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(4-carboxy-fur-2-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure,
 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(4-carboxyfur-2-yl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure,
 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(5-trifluormethylfur-3-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure,
 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(5-trifluormethylfur-3-yl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure,
 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(5-methylfur-3-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure,
 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(5-methylfur-3-yl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure,
 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(5-chlorfur-3-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure,
 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(5-chlorfur-3-yl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure,
 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(5-fluorfur-3-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure,
 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(5-fluorfur-3-yl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure,
 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(5-methoxycarbonylfur-3-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure,
 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(5-methoxycarbonyl-3-yl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure,
 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(5-carboxyfur-3-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure oder
 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(5-carboxyfur-3-yl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure oder jeweils ein Salz davon.
82. Eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 64 bis 81 zur Anwendung in einem Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers.
83. Pharmazeutische Präparate, als pharmazeutischer Wirkstoff enthaltend eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 64 bis 82.

Verfahren zur Herstellung weiterer neuer Alkanophenone

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer substituierte Alkanophenone der allgemeinen Formel I



worin R_1 gegebenenfalls fluoriertes Niederalkyl bedeutet, R_2 Wasserstoff, gegebenenfalls fluoriertes Niederalkyl oder Niederalkenyl darstellt, X Niederalkylen, Oxy, Thio oder eine direkte Bindung bedeutet, alk Niederalkylen darstellt, n für 1 oder 2 steht, R_3 einen unsubstituierten oder durch gegebenenfalls fluoriertes Niederalkyl, veräthertes oder verestertes Hydroxy, gegebenenfalls niederalkyliertes Amino und/oder gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy substituierten 5gliedrigen, als Heteroatom 1 N-, O- oder S-Atom aufweisenden Heteroarylrest bedeutet, R_4 gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy oder 5-Tetrazolyl darstellt und R_5 für Wasserstoff oder Niederalkyl steht, und ihrer Salze.

Die Raumdarstellung in der obigen Formel I ist für die bevorzugten Verbindungen, in welchen das O-Atom der Hydroxygruppe mit dem S-Atom in der relativen *trans*-Konfiguration sind, so zu verstehen, daß die Symbole der ersten Zeile oberhalb, die der dritten Zeile dann unterhalb der Darstellungsebene liegen (oder umgekehrt), was für die abgebildete Formel der entgegengesetzten Konfiguration, (RS)-(SR), gemäß der Kahn-Ingold-Prelog-Konvention an dem mit dem Schwefelatom verbundenen Kohlenstoffatom, (C-S-), und dem die Hydroxygruppe tragenden Kohlenstoffatom, (C-OH), entspricht. Dabei sind, wenn n für 2 steht, die Enantiomeren mit S(C-S-), R(C-OH)-Konfiguration und, wenn n für 1 steht, die Enantiomeren mit R(C-S-), S(C-OH)-Konfiguration besonders bevorzugt. In durch das Symbol $-(CH=CH)_n$ dargestellten Vinyl- bzw. Buta-1,3-dienylenrest liegt die Doppelbindung bzw. die von dem mit dem Rest alk verbundenen C-Atom ausgehende Doppelbindung des Butadienylrestes vorzugs-, jedoch nicht notwendigerweise in *cis*-Konfiguration, üblicherweise mit (Z) bezeichnet, vor, wobei die andere Doppelbindung dann vorzugs-, jedoch ebenfalls nicht notwendigerweise *trans*-Konfiguration, üblicherweise mit (E) bezeichnet, besitzt.

Gegebenenfalls fluoriertes Niederalkyl ist Niederalkyl oder Mono-, Di- oder Polyfluorniederalkyl.

Veräthertes bzw. verestertes Hydroxy ist beispielsweise Niederalkoxy bzw. Halogen.

Gegebenenfalls niederalkyliertes Amino ist beispielsweise Amino, Niederalkylamino oder insbesondere Diniederalkylamino.

Gegebenenfalls wie angegeben substituierte 5gliedrige, 1 N-, O- oder S-Atom aufweisende Heteroarylreste sind beispielsweise gegebenenfalls wie angegeben substituierte Pyrrol-, wie 2-Pyrrol-, Thienyl-, wie 2-Thienyl-, oder Furyl-, wie 2-Furylreste.

Gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy ist Carboxy, verestertes Carboxy, wie Niederalkoxycarbonyl, oder amidiertes Carboxy, wie Carbamyl oder N-Mono- oder N,N-Diniederalkylcarbamoyl, oder als R_3 vorzugsweise im Phenylteil gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy und/oder Halogen substituiertes N-(Benzolsulphonyl)-carbamoyl. Im Phenylteil gegebenenfalls wie angegeben substituiertes N-(Benzolsulphonyl)-carbamoyl ist beispielsweise unsubstituiert oder, vorzugsweise in ortho-Stellung, monosubstituiert. Als gegebenenfalls verestertes oder amidierter Carboxysubstituent von R_3 ist Carboxy und als R_4 verestertes Carboxy, insbesondere Niederalkoxycarbonyl, besonders bevorzugt.

Vor und nachstehend werden unter „niederen“ Resten und Verbindungen beispielsweise solche verstanden, die nicht mehr als 7 und, wenn nicht anders angegeben, vorzugsweise nicht mehr als 4 Kohlenstoffatome (C-Atome) aufweisen. Ferner gilt: Niederalkyl ist beispielsweise C_1 - C_7 -Alkyl, vor allem geradkettiges C_1 - C_4 -Alkyl, wie Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl oder Sekundärbutyl, kann aber auch ein verzweigtes C_1 - C_4 -Alkyl, wie Isobutyl oder Tertiärbutyl oder Pentyl-, Hexyl- oder Heptylrest sein. Niederalkyl R_1 , R_5 bzw. als Substituent von Phenyl bzw. N-(Benzolsulphonyl)carbamoyl ist vorzugsweise C_1 - C_4 -Alkyl, z. B. Methyl, Niederalkyl R_2 vorzugsweise C_2 - C_5 -Alkyl, z. B. Propyl, und Niederalkyl R_3 vorzugsweise C_3 - C_7 -Alkyl, z. B. Propyl, Butyl oder Pentyl.

Mono-, Di- oder Polyfluorniederalkyl weist beispielsweise bis und mit 5 Fluoratom auf und ist beispielsweise Mono-, Di- oder Trifluor- C_1 - C_7 -alkyl, vor allem ω -Fluor- oder ω,ω,ω -Trifluor- C_1 - C_4 -alkyl, wie Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluoräthyl oder 3,3,3-Trifluorpropyl. Fluoriertes Niederalkyl R_1 sowie solches als Substituent von Phenyl R_3 ist insbesondere Trifluormethyl und fluoriertes Niederalkyl R_3 vorzugsweise ω,ω,ω -Trifluor- C_2 - C_4 -alkyl, z. B. 3,3,3-Trifluorpropyl.

Niederalkenyl R_2 ist beispielsweise C_2 - C_4 -Alkenyl, wie Vinyl, Prop-1-enyl oder insbesondere Prop-2-enyl (Allyl).

Niederalkylen ist beispielsweise geradkettiges C_1 - C_7 -Alkylen, im Falle von X insbesondere C_1 - C_3 -Alkylen, wie Methylen oder Äthylen, und im Falle von alk insbesondere C_2 - C_6 -Alkylen, wie Äthylen, 1,3-Propylen, 1,4-Butylen, ferner 1,5-Pentylen oder 1,6-Hexylen.

Niederalkoxy ist beispielsweise C_1 - C_4 -Alkoxy, wie Methoxy.

Niederalkoxycarbonyl ist beispielsweise C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl, wie Methoxy-, Äthoxy-, Propyloxy- oder Butyloxycarbonyl.

Niederalkylamino ist beispielsweise C_1 - C_4 -Alkylamino, wie Methyl-, Äthyl-, Propyl- oder Isopropylamino.

Diniederalkylamino ist beispielsweise Di- C_1 - C_4 -alkylamino, wie Dimethylamino, Diäthylamino oder N-Äthyl-N-methyl-amino.

N-Mono- oder N,N-Diniederalkylcarbamoyl ist beispielsweise N- C_1 - C_4 -Alkyl- oder N,N-Di- C_1 - C_4 -alkylcarbamyl, wie N-Methyl-, N-Äthyl- oder N,N-Dimethylcarbamyl.

Halogen ist beispielsweise Halogen der Atomnummer bis und mit 35, wie Fluor, Chlor oder Brom.

Die meisten Verbindungen der Formel I können, ihrem individuellen Charakter nach, auch in Form von Salzen vorliegen. Diejenigen davon, welche eine genügende Acidität haben, wie insbesondere die mit Carboxyl-, Tetrazolyl- oder Sulphamoylgruppen, können Salze mit Basen, wie insbesondere anorganischen Basen, vorzugsweise physiologisch verträgliche Alkalimetall-Salze, vor allem Natrium- und Kalium-Salze, bilden. In Betracht kommen aber auch Ammoniumsalze mit Ammoniak oder physiologisch verträglichen organischen Aminen, wie Mono-, Di- oder Triniederalkylaminen, z.B. Diäthylamin, Mono-, Di- oder Tri(hydroxyalkyl)aminen, wie Tris(hydroxymethyl)methylamin, oder D-Glucosamin. Die Verbindungen der Formel I und ihre Salze weisen vorteilhafte pharmakologische Eigenschaften, insbesondere einen ausgeprägten Leukotrienantagonismus auf.

So hemmen sie z.B. *in vitro* im Konzentrationsbereich von etwa 0,001–1,0 $\mu\text{Mol/l}$ die durch Leukotrien- D_4 (LTD_4) induzierte Kontraktion eines glatten Muskels. Dieser sogenannte LTD_4 -Antagonismus wird experimentell z.B. folgendermaßen ermittelt: In Segmenten, die dem Ileum eines 300–400 g schweren Meerschweinchens entnommen wurden und in einem Organbad in Tyrode-Lösung bei 38°C und unter Begasung mit einem Gemisch von 95% Sauerstoff und 5% Kohlenstoffdioxid bei einer Belastung von 1 g inkubiert wurden, werden mit synthetischem Leukotrien D_4 (als Kaliumsalz) Kontraktionen ausgelöst und isotonisch registriert. Das Ausmaß der Hemmung durch die Prüfsubstanz wird nach einer Vorinkubation von 2 Minuten ermittelt und als IC_{50} , d.h. die Konzentration, welche die Testkontraktion um 50% reduziert, ausgewertet. Die Verbindungen der Formel I sind auch *in vivo* ausgezeichnet wirksam. Sie weisen zudem den spezifischen und therapeutisch sehr bedeutsamen Vorteil einer verhältnismäßig langen Wirkdauer auf. So konnte im *in vivo* Bronchokonstriktions-Standardtest am Meerschweinchen bei Aerosol-Verabreichung einer Lösung, enthaltend 0,0001 bis 1% Gew.-% der Prüfsubstanz ein deutlicher LTD_4 -antagonisierender Effekt nachgewiesen werden.

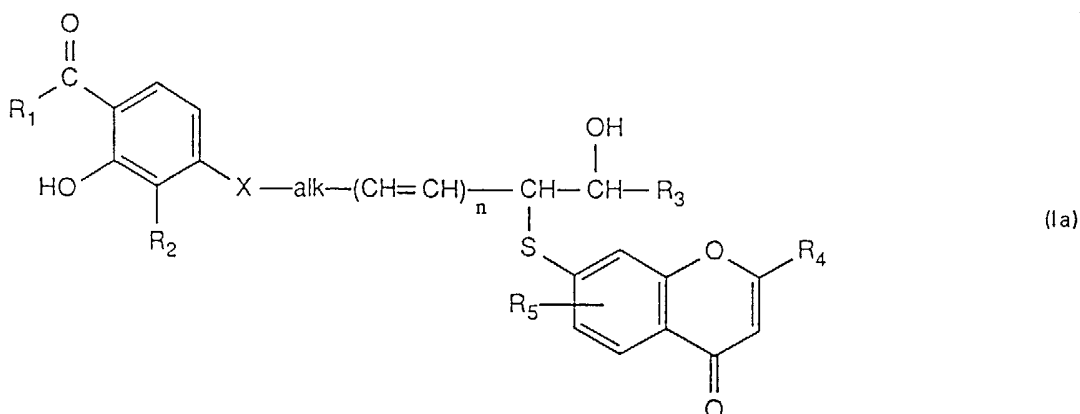
Überraschenderweise üben viele Verbindungen der Formel I auch eine ausgeprägte Hemmwirkung auf andere physiologisch wichtige Enzymsysteme aus. So wurde die Hemmung von Phospholipase A_2 aus menschlichen Leukocyten im getesteten Konzentrationsbereich von etwa 0,5–50 $\mu\text{Mol/l}$ beobachtet. Ebenfalls wurde die Hemmung von Phospholipase C aus menschlichen Thrombocyten im getesteten Konzentrationsbereich von etwa 1–100 $\mu\text{Mol/l}$ beobachtet.

Dank dieser wertvollen pharmakologischen Eigenschaften können die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I überall dort therapeutische Anwendung finden, wo die Wirkung der Leukotriene zu krankhaften Zuständen führt, und diese mildern oder beheben. Demzufolge können sie beispielsweise zur Behandlung allergischer Zustände und Erkrankungen, wie insbesondere Asthma, aber auch Heufieber sowie obstruktiver Lungenkrankheiten einschließlich zystischer Fibrose, verwendet werden.

Ebenfalls sind sie, dank ihrer antiinflammatorischen Wirksamkeit, als entzündungshemmende Mittel, insbesondere als externe (topische) Hauptphlogostatika für die Behandlung entzündlicher Dermatosen jeglicher Genese, wie bei leichten Hautirritationen, Kontaktdermatitis, Exanthenen und Verbrennungen, sowie als Schleimhautphlogostatika für die Behandlung von Mukosaentzündungen, z.B. der Augen, Nase, Lippen, Mund und Genital-, bzw. Analregion, geeignet. Ferner können sie als Sonnenschutzmittel verwendet werden. Die hohe hemmende Wirksamkeit auf verschiedene Blutfaktoren weist zudem auf die Möglichkeit der therapeutischen Anwendung der Verbindungen der Formel I im Indikationsbereich Thrombose und Blutgerinnung hin.

Die Erfindung betrifft in erster Linie Verbindungen der Formel I, worin R_1 Niederalkyl oder Mono-, Di- oder Polyfluorniederalkyl bedeutet, R_2 Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkenyl oder Mono-, Di- oder Polyfluorniederalkyl darstellt, X Niederalkylen, Oxy oder Thio darstellt, alk Niederalkylen bedeutet, R_3 unsubstituiertes oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Amino, N-Mono- oder N,N-Diniederalkylamino, Carbamyl, N-Mono- oder N,N-Diniederalkylcarbamyl und/oder Trifluormethyl substituiertes Pyrrol, Thienyl oder Furyl bedeutet, R_4 Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, 5-Tetrazolyl, Carbamyl, N-Mono- oder N,N-Diniederalkylcarbamyl oder gegebenenfalls im Phenylteil durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl substituiertes N-(Benzolsulphonyl)carbamoyl bedeutet und R_5 für Wasserstoff oder Niederalkyl steht, und ihre Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbare Salze.

Die Erfindung betrifft vorzugsweise solche Verbindungen, worin die Gruppe X in *para*-Stellung zur $\text{R}_1\text{-C(=O)}$ -Gruppe gebunden ist, d.h. Verbindungen der Formel Ia



worin R_1 , R_2 , X, alk, n, R_3 , R_4 und R_5 die angegebenen Bedeutungen haben, und ihre Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbare Salze.

Die Erfindung betrifft vor allem Verbindungen der Formel I bzw. Ia, worin R_1 $\text{C}_1\text{--C}_4$ -Alkyl, wie Methyl, oder ω,ω,ω -Trifluor- $\text{C}_1\text{--C}_4$ -alkyl, wie Trifluormethyl, bedeutet, R_2 $\text{C}_1\text{--C}_4$ -Alkyl, wie Propyl, $\text{C}_2\text{--C}_4$ -Alkenyl, wie Allyl, ω,ω,ω -Trifluor- $\text{C}_1\text{--C}_4$ -alkyl, wie 3,3,3-Trifluorpropyl, oder in zweiter Linie Wasserstoff darstellt, X $\text{C}_1\text{--C}_3$ -Alkylen, wie Methylen, Oxy oder Thio darstellt, alk geradkettiges $\text{C}_2\text{--C}_6$ -Alkylen, wie Äthylen, 1,3-Propylen oder 1,4-Butylen, darstellt, n für 1 oder 2 steht, R_3 unsubstituiertes oder durch $\text{C}_1\text{--C}_4$ -Alkyl, wie Methyl, $\text{C}_1\text{--C}_4$ -Alkoxy, wie Methoxy, Halogen der Atomnummer bis und mit 35, wie Chlor oder Brom, Trifluormethyl, Carboxy und/oder $\text{C}_1\text{--C}_4$ -Alkoxycarbonyl, wie Methoxycarbonyl, substituiertes Pyrrol, wie 2-Pyrrol, Thienyl, wie

worin R_4 und R_5 obige Bedeutungen haben, oder einem Salz davon umgesetzt und gewünschtenfalls eine verfahrensgemäß erhältliche Verbindung in eine andere Verbindung der Formel I umwandelt, ein verfahrensgemäß erhältliches Stereoisomerengemisch in die Komponenten auftrennt und/oder eine verfahrensgemäß erhältliche freie Verbindung in ein Salz oder ein verfahrensgemäß erhältliches Salz in die freie Verbindung oder in ein anderes Salz überführt.

Die Umsetzung von Epoxiden II mit Thiolen III erfolgt unter Konfigurationsumkehr am die Bindung mit der Thiogruppe eingehenden C-Atom und unter Konfigurationserhaltung am die die Hydroxygruppe tragenden C-Atom. Um zu den bevorzugten Verbindungen mit entgegengesetzter Konfiguration an diesen beiden C-Atomen zu gelangen, geht man deshalb vorzugsweise von den entsprechenden trans-Epoxiden II aus. Dabei erhält man ausgehend von R,R-Epoxiden II Verbindungen I mit S(C-S-), R(C-OH-) Konfiguration bzw. ausgehend von S,S-Epoxiden II Verbindungen I mit R(C-S), S(C-OH-) Konfiguration. Die Umsetzung erfolgt unter an sich bekannten Bedingungen bei Temperaturen von etwa -20°C bis etwa $+50^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise bei Raumtemperatur, d. h. 18°C bis 25°C , und vornehmlich in einem basischen Milieu, beispielsweise in Gegenwart eines Amins, insbesondere eines tertiären aliphatischen, arylaliphatischen oder gesättigten heterocyclischen Amins, wie Trialkylamin (z. B. Triäthylamin, oder Äthyl-diisopropylamin), Dialkylbenzylamin (z. B. N,N-Dimethylbenzylamin), N,N-Dialkylanilin (z. B. N,N-Dimethylanilin) bzw. N-Methyl- oder N-Äthylpiperidin oder N,N'-Dimethylpiperazin. Üblicherweise wird die Umsetzung in einem indifferenten organischen Lösungsmittel, wie einem Niederalkanol, z. B. Methanol oder Ethanol, durchgeführt.

In einer bevorzugten Ausführungsform geht man von Komponenten II und III aus, worin R_4 verestertes Carboxy oder Tetrazolyl und R_3 die angegebene Bedeutung hat und beispielsweise verestertes Carboxy oder gegebenenfalls fluoriertes Niederalkyl bedeutet, hydrolysiert R_4 (gegebenenfalls selektiv) zu Carboxy und überführt dieses gewünschtenfalls in amidiertes Carboxy. Ausgangsstoffe für das erfindungsgemäße Verfahren sind entweder an sich bekannt oder nach bekannten Analogieverfahren in an sich bekannter Weise erhältlich.

Das als Ausgangsstoff verwendete Epoxid der oben definierten Formel II kann vornehmlich mittels derselben Verfahren hergestellt werden, welche auch bei der Synthese von Leukotrienen verwendet werden. Bei einem typischen allgemeinen Syntheseweg für Verbindungen II, worin n für 1 steht wird z. B. von einem Aldehyd der Formel



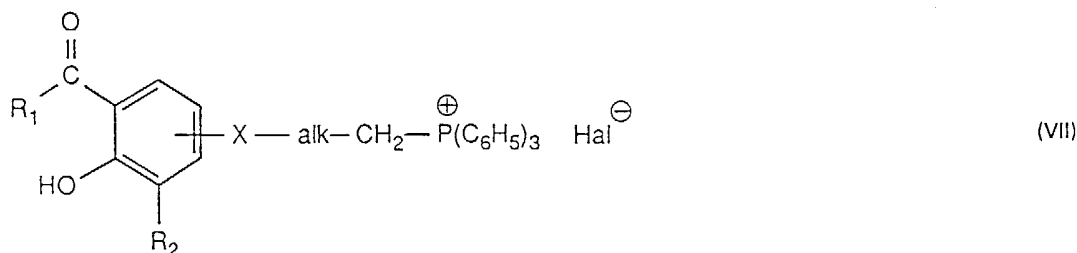
ausgegangen, worin A und R_3 die oben angegebenen Bedeutungen haben, wobei eine gegebenenfalls vorhandene freie Carboxylgruppe R_3 in einer als Ester geschützten Form, z. B. als Niederalkylester, vorliegt. Diese Verbindung wird mit Formylmethylentriphenylphosphoran (oder einem äquivalenten Reagens) kondensiert, wobei das entsprechende trans-3- R_3 -Prop-2-enal der Formel



gebildet wird. Diese Verbindung wird anschließend in an sich bekannter Weise, vorzugsweise unter schwach alkalischen Bedingungen (z. B. in Gegenwart von Alkalicarbonaten) mit wäßrigem Wasserstoffperoxid epoxidiert, woraus ein trans, d. h. 2(RS), 3(RS)-Epoxy-3- R_3 -Propanal der Formel

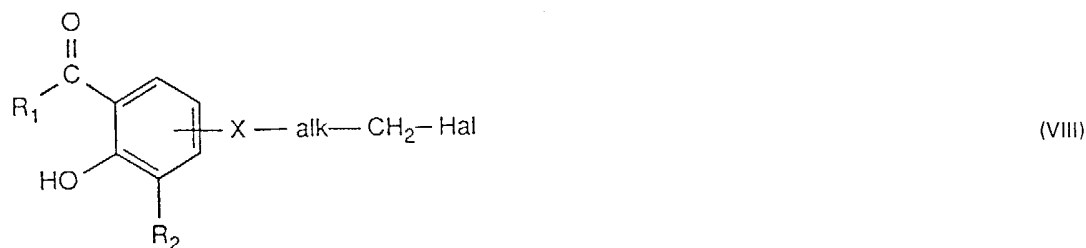


resultiert. Der Epoxyaldehyd VI kann dann durch Kondensation mit einem Phosphoniumhalogenid

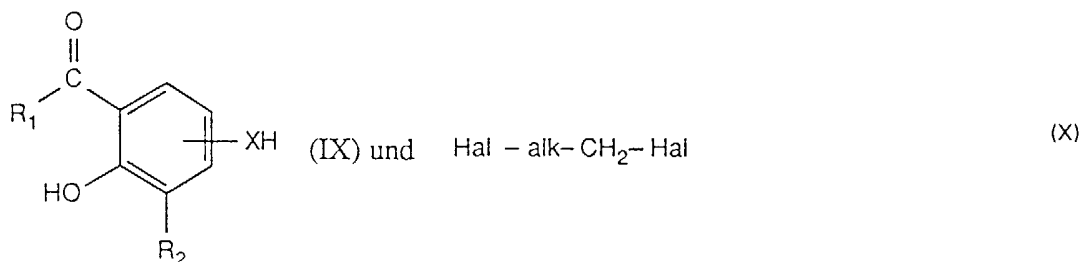


worin R_1 , R_2 und alk die angegebenen Bedeutungen haben und Hal ein Halogenatom vorzugsweise Brom, darstellt, und einer Base, z. B. Natriumamid, in Tetrahydrofuran zu dem entsprechenden Epoxid II, worin R_4 verestertes Carboxy bedeutet und n für 1 steht, umgesetzt werden.

Verbindungen VII werden insbesondere durch Umsetzung einer entsprechenden Verbindung der Formel



mit Triphenylphosphin in üblicher Weise hergestellt. Verbindungen VIII, worin X Oxy oder Thio bedeutet, werden beispielsweise erhalten, indem man entsprechende Verbindungen der Formeln



in üblicher Weise miteinander kondensiert.

Eine andere Methode zur Herstellung von Verbindungen II besteht darin, daß man **trans**-3-R₃-Prop-2-enol der Formel



worin R₃ obige Bedeutung hat, freies Carboxy als Substituent von R₃ aber vorzugsweise in einer Esterform geschützt ist, beispielsweise durch Behandeln mit einem N-Halogenamid, wie einem Niederkalkarbonsäure-(N-halogen)amid, z. B. mit N-Bromacetamid, oder einem aliphatischen oder aromatischen Dicarbonsäureamid, wie N-Bromsuccinimid oder N-Chlorphthalimid in das entsprechende Halohydrin der Formel



überführt, dieses durch Basebehandlung, beispielsweise Behandlung mit Natriumhydroxid in Äthanol/Wasser, dehydrohalogeniert und das erhaltene Methylolepoxyd der Formel

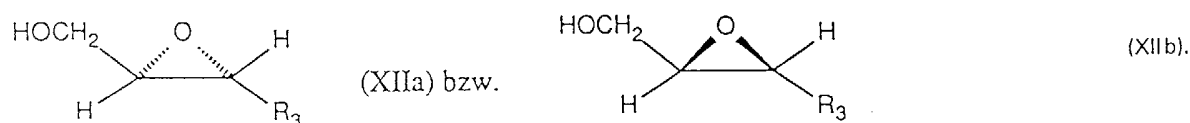


in üblicher Weise, beispielsweise mit Chromtrioxid in Dichlormethan, zum Epoxyaldehyd der Formel



oxidiert.

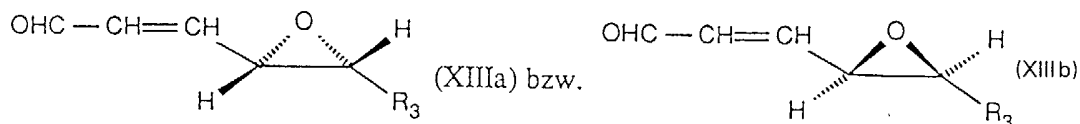
Besonders vorteilhaft ist eine weitere Methode zur Herstellung von Zwischenprodukten in Formel II, die mit weniger Schritten zu sterisch einheitlichen Produkten führt, jedoch nicht allgemein leicht durchführbar ist. Sie beruht auf dem Prinzip, daß man das **trans**-Propenol XI, beispielsweise mittels Tertiärbuthydroperoxid in Gegenwart von Titan-tetraisopropanolat und eines D- bzw. L-Weinsäurediniederkylesters, epoxidiert, bei Verwendung eines D-Weinsäureesters erhält man dabei vorwiegend 2R,3R-Epoxy-3-R₃-propanol XIIa bzw. bei der Verwendung eines L-Weinsäureesters vorwiegend das entsprechende 2S,3S-Epoxy-3-R₃-propanol XIIb



Dieses wird dann, beispielsweise durch Behandeln mit Oxalylchlorid/Dimethylsulfoxid und anschließend mit Triäthylamin, zum entsprechenden Epoxyaldehyd VI oxidiert, der dann mit dem entsprechenden Phosphoniumsalz VII in das entsprechende Epoxid II, worin R_3 verestertes Carboxy bedeutet und n für 1 steht, umgesetzt werden kann.

Dabei erhält man überwiegend Epoxide II, worin die Doppelbindung die bevorzugte *cis*-Stereotaxie besitzt. Verwendet man einen D-Weinsäureester erhält man, wie erwähnt, vorwiegend Verbindungen II, worin die Epoxygruppe *R,R*-Konfiguration aufweist, bzw. *S,S*-Enantiomere, wenn man die Umsetzung in Gegenwart von L-Weinsäureestern durchführt.

Die Herstellung von Epoxiden II, worin n für 2 steht, wird beispielsweise der Epoxyalkohol XII a bzw. XII b zunächst durch Behandlung mit *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid und Dimethylsulfoxid in Gegenwart von Trifluoressigsäure und Pyridin und anschließend mit Triphenylphosphoranylideneacetaldehyd zunächst in den entsprechende 4*R*,5*R*- bzw. 4*S*,5*S*-4,5-Epoxy-5- R_3 -pent-2-enal der Formeln XIII a bzw. XIII b



überführt, der dann mit dem Phosphoniumhalogenid VII zur entsprechenden Epoxid II, worin n für 2 steht, weiter umgesetzt wird. Dabei werden vorzugsweise solche erhalten, in denen die mit dem Rest alk verbundene Doppelbindung *cis*-Stereotaxie und die mit dem Oxiranring verbundene Doppelbindung *trans*-Stereotaxie aufweist.

Verfahrensgemäß erhältliche Verbindungen kann man gewünschtenfalls in andere Verbindungen der Formel I überführen. Beispielsweise kann man veresterte oder amidierte Carboxygruppen zu freiem Hydroxy hydrolisieren, vorzugsweise unter basischen Bedingungen, z. B. in Gegenwart von Natronlauge, und vorzugsweise in einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, Dioxan oder einem Niederalkanol, wie Methanol oder Äthanol. Ausgehend von Verbindungen I, worin R_4 verestertes Carboxy, wie Niederalkoxycarbonyl bedeutet und R_3 solches als Substituenten enthält kann die Hydrolyse so gesteuert werden, daß selektiv nur R_4 oder sowohl R_4 als auch der Niederalkoxycarbonylsubstituent von R_3 zu Carboxy hydrolysiert werden. Verwendet man eine äquimolare Natronlauge und wählt milde Reaktionsbedingungen, z. B. etwa 0,5- bis 2stündiges Rühren bei Raumtemperatur, wird praktisch nur Alkoxycarbonyl R_4 hydrolysiert, während unter drastischen Bedingungen, z. B. bei längeren Reaktionszeiten oder unter Erwärmen, sowohl R_4 als auch die Alkoxycarbonylgruppe in R_3 zu Carboxy hydrolysiert werden.

Umgekehrt kann man Carboxy R_4 sowie einen Carboxysubstituenten von R_3 in üblicher Weise verestern.

Freies oder verestertes Carboxy R_4 und solches als Substituent von R_3 kann ferner in üblicher Weise amidiert werden, beispielsweise durch Behandeln mit Ammoniak oder einem Mono- oder Diniederalkylamin. Beispielsweise kann man Carboxy R_4 in üblicher Weise, z. B. in Gegenwart eines Carbodiimidsalzes, z. B. von *N*-Äthyl-*N'*-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid-hydrochlorid, und 4-Dimethylaminopyridin, mit einem gegebenenfalls substituierten Benzolsulfonamid in die entsprechende *N*-Benzolsulfamidoylecarbonylgruppen überführen.

Selbstverständlich kann man auch erhaltene Diastereomerengemische auf Grund unterschiedlicher physikalischer Eigenschaften der Komponenten in die individuellen Komponenten auftrennen und/oder erhaltene Enantiomerengemische nach üblichen Racemattrennungsvorgängen in die individuellen Enantiomeren auftrennen.

Wenn individuelle Diastereomere erwünscht sind, so kann vorteilhaft an beliebiger Stufe ein individuelles Diastereomeres eines Ausgangsstoffes eingesetzt werden oder aus einem in Form eines Diastereomeren vorliegenden Ausgangsstoff durch stereoselektive Reaktionsbedingungen oder optisch aktive Reagentien ein Diastereomeres bevorzugt gebildet werden, oder razemische Diastereomerengemische durch physikalische Trennmethode, gegebenenfalls unter Anwendung optisch aktiver Hilfsstoffe, in die individuelle Diastereomere aufgetrennt werden.

In stereochemischer Hinsicht wird jedoch sowohl die erfindungsgemäße Kondensation der Komponenten II und III, wie auch die Herstellung der Ausgangsstoffe vornehmlich so durchgeführt, daß man jeweils stereotaktisch einheitliche Ausgangsstoffe einsetzt, die Reaktionen nach Möglichkeit stereoselektiv, z. B. durch Einsatz von stereotaktisch einheitlichen, optisch aktiven Reagentien und/oder Hilfsstoffen, durchführt und stereotaktisch einheitliche Produkte aus Reaktionsgemischen unmittelbar nach der Reaktion isoliert. So werden z. B. bei Herstellung der ungesättigten Ausgangsstoffe gegebenenfalls gebildete *cis*- und *trans*-Isomere sofort voneinander getrennt, wozu die üblichen physikalischen Trennmethode, wie insbesondere Chromatographie, geeignet sind. In der Hauptreaktion wird vornehmlich das stereomere Epoxid II mit der im Endstoff bevorzugten Stereotaxie der Doppelbindung(en) und zwar in razemischer Form (wie es bei der Variante der Epoxydierung der Verbindung V mit Wasserstoffperoxid oft gebildet wird) oder vorzugsweise als individuelles Diastereomeres mit der im Endstoff I bevorzugten Konfiguration am (C-S)-C-Atom entgegengesetzter Konfiguration am die Bindung mit dem S-Atom eingehenden Oxiran-C-Atom verwendet.

Ebenso kann man erhaltene Salze, beispielsweise durch Säurebehandlung, in die freien Säuren bzw. erhaltene freie Säuren durch Basebehandlung in Salze überführen.

Infolge der engen Beziehung zwischen den neuen Verbindungen in freier Form und in Form ihrer Salze sind im vorausgegangenen und nachfolgend unter den freien Verbindungen oder ihren Salzen sinngemäß auch die entsprechenden Salze bzw. freien Verbindungen zu verstehen.

Die Erfindung betrifft auch diejenigen Ausführungsformen des Verfahrens, nach denen man von einer auf irgendeiner Stufe des Verfahrens als Zwischenprodukt erhältlichen Verbindung ausgeht und die fehlenden Schritte durchführt oder einen Ausgangsstoff in Form eines Salzes verwendet oder unter den Reaktionsbedingungen bildet.

Die bei den erfindungsgemäßen Verfahren und ihren Vorstufen auftretenden neuen Ausgangsstoffe und Zwischenprodukte bilden ebenfalls Gegenstand der Erfindung.

Vorzugsweise werden solche Ausgangsstoffe verwendet, und die Reaktionsbedingungen so gewählt, daß man zu den vorstehend als besonders bevorzugt aufgeführten Verbindungen gelangt.

Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls pharmazeutische Zusammensetzungen und Arzneimittel, welche eine der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz davon enthalten. Bei den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen handelt es sich insbesondere um solche, die zur lokalen

Verabreichung und vor allem zur Inhalationsverabreichung, z. B. in Form eines Aerosols, mikropulverisierten Pulvers oder einer feinversprühten Lösung, an Säuger, vor allem Menschen, bestimmt sind und den Wirkstoff allein oder zusammen mit einem pharmazeutisch anwendbaren Trägermaterial enthalten.

Pharmazeutische Präparate für topische und lokale Verwendung sind z. B. für die Behandlung der Haut Lotionen und Cremes, die eine flüssige oder semifeste Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion enthalten, und Salben (wobei solche vorzugsweise ein Konservierungsmittel enthalten). Für die Behandlung der Augen eignen sich Augentropfen, welche die aktive Verbindung in wäßriger oder ölgiger Lösung enthalten, und Augensalben, die vorzugsweise in steriler Form hergestellt werden. Für die Behandlung der Nase sind Aerosole und Sprays (ähnlich den weiter unten beschriebenen für die Behandlung der Atemwege), grobe Puder, die durch schnelles Inhalieren durch die Nasenlöcher verabreicht werden, und vor allem Nasentropfen, welche die aktive Verbindung in wäßriger oder ölgiger Lösung enthalten, geeignet; für die lokale Behandlung der Mundhöhle eignen sich auch Lutschbonbons, welche die aktive Verbindung in einer im allgemeinen aus Zucker und Gummiarabikum oder Tragacanth gebildeten Masse enthalten, welcher Geschmacksstoffe beigegeben sein können, sowie Pastillen, die den Aktivstoff in einer inerten Masse, z. B. aus Gelatine und Glycerin oder Zucker und Gummiarabikum, enthalten.

Als pharmazeutische Zusammensetzungen für die Verabreichung in Form von Aerosolen oder Sprays sind geeignet z. B. Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen des erfindungsgemäßen Wirkstoffs der Formel I mit einem geeigneten pharmazeutisch annehmbaren Lösungsmittel, wie insbesondere Ethanol und Wasser, oder einem Gemisch solcher Lösungsmittel. Sie können nach Bedarf auch andere pharmazeutische Hilfsstoffe, wie nicht-ionische oder anionische oberflächenaktive Mittel, Emulgatoren und Stabilisatoren, sowie Wirkstoffe anderer Art enthalten und vor allem zweckmäßig mit einem Treibgas, wie einem inerten Gas unter erhöhtem Druck oder insbesondere mit einer leicht flüchtigen, vorzugsweise unter normalem atmosphärischem Druck unterhalb der üblichen Raumtemperatur (z. B. zwischen etwa -30 und $+100^{\circ}\text{C}$) siedenden Flüssigkeit, wie einem mindestens teilweise fluorierten polyhalogenierten Niederalkan, oder einem Gemisch solcher Flüssigkeiten, vermischt ist. Derartige pharmazeutische Zusammensetzungen, welche vorwiegend als Zwischenprodukte oder Vorratsgemische für die Herstellung der entsprechenden Arzneimittel in fertiger Form verwendet werden, enthalten den Wirkstoff üblicherweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis etwa 10, insbesondere von etwa 0,3 bis etwa 3 Gew.-%. – Zur Herstellung von Arzneimitteln in fertiger Form wird eine solche pharmazeutische Zusammensetzung in geeignete Behälter, wie Flacons und Druckflaschen, abgefüllt, welche mit einer für solche Zwecke geeigneten Versprühungseinrichtung bzw. Ventil versehen sind. Das Ventil ist vorzugsweise als ein Dosierungsventil konstruiert, welches bei der Betätigung eine vorbestimmte Menge der Flüssigkeit, entsprechend einer vorbestimmten Dosis des Wirkstoffs, freigibt. Bei Herstellung der fertigen Arzneimittelform kann man auch so vorgehen, daß entsprechende Mengen der als Vorratslösung vorliegenden pharmazeutischen Zusammensetzung und des Treibmittels separat in die Behälter abgefüllt werden und erst dort zur Vermischung kommen. Die Dosierung des zu verabreichenden Wirkstoffs der Formel I und die Häufigkeit der Verabreichung hängen ab von der jeweiligen Wirksamkeit bzw. der Länge der Wirkung jeder individueller dieser Verbindungen, von der Stärke der zu behandelnden Krankheit bzw. ihrer Symptome, sowie vom Geschlecht, Alter, Gewicht und individueller Ansprechbarkeit des zu behandelnden Säugers. Im Durchschnitt dürfte die empfohlene tägliche Dosis einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I bei einem 75 kg schweren Säuger (in erster Linie Menschen) im Bereich von etwa 10 bis etwa 500, vorzugsweise zwischen etwa 25 bis etwa 250 mg liegen, wobei die Verabreichung zweckmäßig nach Bedarf in mehreren Dosen pro Tag erfolgen kann.

Die Erfindung betrifft auch die Anwendung der erfindungsgemäßen Wirkstoffe der Formel I zur Linderung oder Behebung krankhafter Zustände und/oder Symptome des Körpers eines Säugers, insbesondere des Menschen, welche auf die Einwirkung von Leukotrienen zurückzuführen sind und insbesondere bei Asthma vorkommen. Diese Anwendung bzw. die entsprechende Heilmethode, ist durch die Behandlung des leidenden Körpers bzw. Körperteils mit einer antiallergisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel I allein oder in Form eines Arzneimittels, insbesondere einer zur Inhalation bestimmten pharmazeutischen Zusammensetzung, charakterisiert. Unter der Bezeichnung „eine antiallergisch wirksame Menge“ ist eine solche Menge des Wirkstoffes zu verstehen, die zu einer signifikanten Inhibition der durch Leukotriene verursachten Kontraktionen ausreicht.

Die folgenden Beispiele illustrieren näher die vorliegende Erfindung, ohne sie in ihrem Umfang einzuschränken. Alle Temperaturen sind in Celsiusgraden angegeben.

Beispiel 1: 7-[(1RS,2SR)-1-Hydroxy-(5-chlorthiophen-2-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester

Die Lösung von 0,8 g (1RS,2SR)-1,2-Epoxy-1-(5-chlorthiophen-2-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien in 25 ml Methanol wird unter Argon mit 0,75 g Triäthylamin und 0,6 g 7-Mercaptochromon-2-carbonsäuremethylester 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann eingedampft. Der Rückstand wird in Essigsäureäthylester gelöst und über Kieselgel filtriert. Das Filtrat wird mit 2n-Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Reinigung des Rückstandes durch Chromatographie an Kieselgel mit Essigsäureäthylester/Hexan (1:1) liefert die Titelverbindung.

Das Ausgangsmaterial kann zum Beispiel wie folgt hergestellt werden:

a) **5-Chlorthiophen-2-aldehyd** wird hergestellt ausgehend von 2-Chlorthiophen analog W.J. King und F.F. Nord, J. Org. Chem. **13**, 635 (1948)

b) **3-(5-Chlorthiophen-2-yl)-propensäure** wird hergestellt ausgehend von 5-Chlorthiophen-2-aldehyd gemäß a) analog W.J. King und F.F. Nord, J. Org. Chem. **14**, 405 (1949)

c) **3-(5-Chlorthiophen-2-yl)-prop-2-enol**

Zu einer gerührten Suspension von 1,9 g 3-(5-Chlorthiophen-2-yl)-propensäure gemäß b) und 1,3 ml Oxalylchlorid in 40 ml Äther/Tetrahydrofuran (1:1) gibt man 0,05 ml Dimethylformamid. Die Mischung wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann die klare Lösung von unlöslichem Material abdekantiert und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Man erhält das rohe Säurechlorid als blaßgelben Feststoff. Die Lösung dieses Säurechlorids in 40 ml Äther/Tetrahydrofuran (1:1) wird zu Suspension

von 250 mg Lithiumaluminiumhydrid in 30 ml Äther/Tetrahydrofuran (1:1) getropft und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird auf 100 ml Wasser und 30 ml 1 normale Natronlauge gegossen und mit Äther (3 × 30 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und mit Dichlormethan/Aceton (89:1) an Kieselgel chromatographiert. Man erhält die Titelverbindung als gelbes Öl.

d) (2RS,3SR)-2,3-Epoxy-3-(5-chlorthiophen-2-yl)-propanol

Zu einer gerührten Lösung von 0,6 g 3-(5-Chlorthiophen-2-yl)-prop-2-enol gemäß c) in 50 ml Dichlormethan gibt man 0,75 g m-Chlorperbenzoesäure. Die Lösung wird 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit 10 % Natriumcarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird mit Äther an Kieselgel chromatographiert und ergibt die Titelverbindung als hellgelbes Öl.

e) (2RS,3SR)-2,3-Epoxy-3-(5-chlorthiophen-2-yl)-propanal

Die Lösung von 0,6 ml Dimethylsulfoxid in 2 ml Dichlormethan wird unter Rühren bei –60 °C und Stickstoffatmosphäre zur Lösung von 0,37 ml Oxalylchlorid in 10 ml Dichlormethan gegeben. Nach 5 minütigem Rühren bei –60 °C gibt man innert 20 Minuten die Lösung von 0,7 g (2RS,3SR)-2,3-Epoxy-3-(5-chlorthiophen-2-yl)-propanol gemäß d) in 10 ml Dichlormethan zu. Nach weiteren 20 Minuten bei –60 °C gibt man 1,3 ml Triäthylamin zu, läßt auf Raumtemperatur erwärmen, wäscht mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Eindampfen erhält man die rohe Titelverbindung als dunkles, zähes Öl.

f) (4RS,5SR)-4,5-Epoxy-5-(5-chlorthiophen-2-yl)-pent-2-enal

Die Mischung von 0,4 g rohem (2RS,3SR)-2,3-Epoxy-3-(5-chlorthiophen-2-yl)-propanal gemäß e) und 0,5 g Formyltriphenylphosphoran in 15 ml Benzol wird 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die klare Lösung wird von Ungelöstem abdekantiert und eingedampft. Der Rückstand wird in Äther aufgenommen, von Ungelöstem abdekantiert und erneut eingedampft. Chromatographie mit Äther/Hexan (2:1) an Kieselgel liefert die Titelverbindung als blaßgelben Feststoff.

g) (1RS,2RS)-1,2-Epoxy-1-(5-chlorthiophen-2-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien

Die Suspension von 5,6 g 3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)pentyltriphenylphosphoniumbromid in 80 ml Tetrahydrofuran wird mit 0,75 g Natriumhydrid und 55 mg Kaliumtertiärbutanolat unter Argon 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt, auf 0–5 °C gekühlt, innerhalb von 5 Minuten mit 1,6 g (4RS,5SR)-4,5-Epoxy-5-(5-chlorthiophen-2-yl)-pent-2-enal gemäß f) in 20 ml Tetrahydrofuran versetzt und dann 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die gebildete Suspension wird auf Phosphatpuffer (pH 7) gegossen und mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte werden mit Phosphatpuffer (pH 7) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in Hexan/Essigester/Triäthylamin (24:71:5) aufgenommen und über mit diesem Lösungsmittelgemisch vorgewaschenes Kieselgel filtriert. Das Filtrat wird eingedampft und ergibt die Titelverbindung als hellgelbes Öl.

Beispiel 2: 7-[(1RS,2SR)-1-Hydroxy-(5-chlorthiophen-2-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz

0,4 g des Methylesters der Titelverbindung werden unter Argon in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 3 ml 0,2 n-Natronlauge versetzt und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Eindampfen und chromatographische Reinigung des Rückstandes an einer „Reversed-Phase“-Kieselgelsäule (z. B. Merck Lichroprep® RP-8) mit Methanol/Wasser (3:1) ergibt die Titelverbindung.

Beispiel 3: Auf analoge Weise wie in den Beispielen 1 und 2 beschrieben können hergestellt werden:

7-[(1RS,2SR)-1-Hydroxy-(4-chlorthiophen-2-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure, ihr Methylester und ihr Natriumsalz ausgehend von 4-Chlorthiophen-2-aldehyd;

7-[(1RS,2SR)-1-Hydroxy-(thiophen-2-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure, ihr Methylester und ihr Natriumsalz ausgehend von Thiophen-2-aldehyd;

7-[(1RS,2SR)-1-Hydroxy-(thiophen-3-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure, ihr Methylester und ihr Natriumsalz ausgehend von Thiophen-3-aldehyd;

7-[(1RS,2SR)-1-Hydroxy-(5-fluorthiophen-2-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure, ihr Methylester und ihr Natriumsalz ausgehend von 5-Fluorthiophen-2-aldehyd;

7-[(1RS,2SR)-1-Hydroxy-(5-trifluormethylthiophen-2-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure, ihr Methylester und ihr Natriumsalz ausgehend von 2-Trifluormethylthiophen und

7-[(1RS,2SR)-1-Hydroxy-(4-trifluormethylthiophen-2-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure, ihr Methylester und ihr Natriumsalz ausgehend von 3-Trifluormethylthiophen.

Beispiel 4: 7-[(1RS,2SR)-1-Hydroxy-1-(5-trifluormethylfur-2-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester

Die Lösung von 7,16 g (1R,2R)-1,2-Epoxy-1-(5-trifluormethylfur-2-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien in 100 ml Methanol und 7,2 ml Triäthylamin wird mit 4,02 g 7-Mercapto-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester versetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die hellbraune Suspension wird eingedampft, in 170 ml Essigsäureäthylester gelöst und über einen Kieselgelkuchen filtriert. Das Filtrat wird mit n-Salzsäure, gesättigter Kochsalzlösung, Wasser und Sole gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Reinigung des Rückstandes über eine Säule (Merck, LiChroprep® Si60) mit Hexan:Essigsäureäthylester (1:1) ergibt die Titelverbindung als hellgelben festen Schaum.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 3-(5-Trifluormethylfur-2-yl)-2(E)-propensäuremethylester

Die Suspension von 3,15 g Natriumhydrid (80%ige Suspension in Weißöl) in 80 ml Tetrahydrofuran wird bei 20–30 °C innert 30 Minuten mit 20,8 ml Phosphonoessigsäuretriäthylester in 20 ml Tetrahydrofuran versetzt (exotherm, Kühlen). Nach weiteren 30 Minuten bei 20–30 °C werden 16,4 g 5-Trifluormethylfuran-2-carboxaldehyd in 25 ml Tetrahydrofuran innert 30 Minuten

zugetropft und 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird tropfenweise mit 100 ml Wasser versetzt und mit Essigsäureäthylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Die Titelverbindung wird so als farbloses Öl erhalten.

b) 3-(5-Trifluormethylfur-2-yl)-2(E)-propanol

Die Lösung von 23,4 g 3-(5-Trifluormethylfur-2-yl)-2(E)-propensäuremethylester in 100 ml Diäthyläther wird bei 0–10 innert 30 Minuten mit 225 ml einer 1 molaren Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung in Hexan versetzt. Nach weiteren 30 Minuten Rühren bei 0–10 wird das Reaktionsgemisch auf eine Mischung von 280 g Eis und 45 ml konz. Salzsäure gegossen und so lange gerührt, bis zwei klare Phasen entstanden sind. Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat und Eindampfen ergibt die Titelverbindung als farbloses Öl.

c) (2R,3R)-2,3-Epoxy-3-(5-Trifluormethylfur-2-yl)-propanol

Die Lösung von 18,1 g Tetraisopropylorthotitanat in 400 ml Methylenchlorid wird mit 8 g pulverisiertem Molekularsieb 4A versetzt, auf –70 bis –75°C gekühlt und unter Rühren mit 15,6 g D(–)-Weinsäurediäthylester und 25,2 g 3-(5-Trifluormethylfur-2-yl)-2(E)-propanol versetzt. Nach 15minütigem Rühren bei –70 bis –75°C werden innert 20 Minuten 117 ml Tertiärbutylhydroperoxyd (3molar in Toluol) zugetropft. Nach einer weiteren Stunde bei –65 bis –70°C läßt man die Temperatur innert 2 Stunden auf 0°C steigen. Die entstandene hellgelbe Lösung wird in eine Lösung von 71 g Eisen-II-sulfat-heptahydrat und 28,2 g L(+)-Weinsäure in 300 ml Wasser gegossen. Dann wird 30 Minuten bei 0–10 gerührt und mit Diäthyläther extrahiert. Die organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in 450 ml Diäthyläther gelöst, bei 0–5°C mit einer Suspension von 11,3 g Natriumhydroxid in 300 ml gesättigter Kochsalzlösung versetzt und 1 Stunde bei 0–5°C gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase mit Diäthyläther extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule (Merck LiChroprep® Si60) mit Hexan/Essigsäureäthylester (1:1) gereinigt. Die Titelverbindung wird so als farbloses Öl erhalten.

d) (4R,5R)-4,5-Epoxy-5-(5-Trifluormethylfur-2-yl)-pent-2(E)-enal

Die Lösung von 65,3 g (2R,3R)-2,3-Epoxy-3-(Trifluormethylfur-2-yl)-propanol in 700 ml Dimethylsulfoxyd und 96 ml Triäthylamin wird bei 20–22 innert 30 Minuten mit 110 g Schwefeltrioxyd-Pyridin-Komplex gelöst in 350 ml Dimethylsulfoxyd versetzt (exotherm, Kühlen). Nach weiteren 30 Minuten Rühren werden innert 1 Stunde 86 g Formylmethyltriphenylphosphoran portionenweise zugegeben und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird nach der Zugabe von 2 l Essigsäureäthylester mit Phosphatpuffer (pH 7) gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in 400 ml Hexan/Essigsäureäthylester (4:1) suspendiert und nach 15minütigem Rühren abgesaugt. Der Niederschlag wird mit Hexan/Essigsäureäthylester (4:1) gewaschen und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird über eine Säule (Merck LiChroprep® Kieselgel 60) mit Hexan/Essigsäureäthylester (3:1) gereinigt. Die Titelverbindung wird so als hellgelbes Öl erhalten.

e) (1R,2R)-1,2-Epoxy-1-(5-trifluormethylfur-2-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-deca-3(3),5(Z)-dien-2-ylthio]

Die Suspension von 31,9 g 3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-pentyltriphenylphosphoniumbromid in 120 ml Tetrahydrofuran wird mit 8,63 g (4R,5R)-4,5-Epoxy-5-(5-Trifluormethylfur-2-yl)-pent-2(E)-enal in 20 ml Tetrahydrofuran und anschließend mit 4,16 g Natriumamid-Pulver in kleinen Portionen versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden bei 20–25 gerührt und abgesaugt. Der Niederschlag wird mit Tetrahydrofuran gewaschen. Das Filtrat wird mit Phosphatpuffer (pH 7) versetzt und mit Diäthyläther extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in 250 ml Hexan/Essigsäureäthylester + 1 % Triäthylamin aufgenommen und über einen Kieselgelkuchen, der mit dem gleichen Lösungsmittelgemisch vorgewaschen wurde, filtriert. Das Filtrat wird eingedampft und der Rückstand über eine Säule (Merck LiChroprep® Si60) mit Hexan-Essigsäureäthylester (7:3 + 1 % Triäthylamin) gereinigt. Die Titelverbindung wird als hellgelbes Öl erhalten.

Beispiel 5: 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(5-trifluormethylfur-2-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz

0,71 g des Methylesters aus Beispiel 4 werden unter Argon in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 5 ml 0,2 N NaOH versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Eindampfen und Reinigung des Rückstandes über eine Säule (Merck LiChroprep RP-8) mit MeOH:H₂O = 3:1 ergibt die Titelverbindung. Smp.: 204:207.

Beispiel 6: In analoger Weise wie in den Beispielen 1–5 beschrieben können hergestellt werden:

7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(5-trifluormethylfur-2-yl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure und ihr Natriumsalz;

7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(5-methylfur-2-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure und ihr Natriumsalz;

7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(5-methylfur-2-yl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure und ihr Natriumsalz;

7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(5-chlorfur-2-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure und ihr Natriumsalz;

7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(5-chlorfur-2-yl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure und ihr Natriumsalz;

7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(5-fluorfur-2-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure und ihr Natriumsalz;

7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(5-fluorfur-2-yl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure und ihr Natriumsalz;

7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(5-methoxycarbonylfur-2-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure und ihr Natriumsalz;
 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(5-methoxycarbonylfur-2-yl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure und ihr Natriumsalz;
 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(5-carboxyfur-2-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure und ihr Dinatriumsalz;
 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(5-carboxyfur-2-yl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure und ihr Dinatriumsalz;
 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(4-trifluormethylfur-2-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure und ihr Natriumsalz;
 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(4-trifluormethylfur-2-yl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure und ihr Natriumsalz;
 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(4-methylfur-2-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure und ihr Natriumsalz;
 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(4-methylfur-2-yl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure und ihr Natriumsalz;
 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(4-chlorfur-2-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure und ihr Natriumsalz;
 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(4-chlorfur-2-yl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure und ihr Natriumsalz;
 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(4-fluorfur-2-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure und ihr Natriumsalz;
 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(4-fluorfur-2-yl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure und ihr Natriumsalz;
 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(4-methoxycarbonylfur-2-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure und ihr Natriumsalz;
 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(4-methoxycarbonylfur-2-yl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure und ihr Natriumsalz;
 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(4-carboxyfur-2-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure und ihr Dinatriumsalz;
 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(4-carboxyfur-2-yl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure und ihr Dinatriumsalz;
 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(5-trifluormethylfur-3-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure und ihr Natriumsalz;
 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(5-trifluormethylfur-3-yl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure und ihr Natriumsalz;
 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(5-methylfur-3-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure und ihr Natriumsalz;
 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(5-methylfur-3-yl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure und ihr Natriumsalz;
 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(5-chlorfur-3-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure und ihr Natriumsalz;
 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(5-chlorfur-3-yl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure und ihr Natriumsalz;
 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(5-fluorfur-3-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure und ihr Natriumsalz;
 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(5-fluorfur-3-yl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure und ihr Natriumsalz;
 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(5-methoxycarbonylfur-3-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure und ihr Natriumsalz;
 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(5-methoxycarbonyl-3-yl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure und ihr Natriumsalz;
 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(5-carboxyfur-3-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure und ihr Dinatriumsalz sowie
 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(5-carboxyfur-3-yl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure und ihr Dinatriumsalz.

Beispiel 7: 7-[(1RS,2SR)-1-Hydroxy-1-(thiophen-3-yl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester

Die Lösung von 0,4 g (1RS,2SR)-1,2-Epoxy-1-(thiophen-3-yl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien in 10 ml Methanol wird unter Argon mit 0,37 g Triäthylamin und 0,3 g 7-Mercapto-chromon-2-carbonsäure-methylester 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann eingedampft. Der Rückstand wird in Essigsäureäthylester gelöst und über Kieselgel filtriert. Das Filtrat wird mit 2N-Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Reinigung des Rückstandes durch Chromatographie an Kieselgel mit Essigsäureäthylester/Hexan (1:1) liefert die Titelverbindung.

Das Ausgangsmaterial kann zum Beispiel wie folgt hergestellt werden:

a) 3-(Thiophen-3-yl)-prop-2-enol

Zu einer gerührten Suspension von 10,9 g 3-(Thiophen-3-yl)-propensäure und 9,3 ml Oxalylchlorid in 80 ml Ether/Tetrahydrofuran(1:1) gibt man 0,1 ml Dimethylformamid. Die Mischung wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann die klare Lösung von unlöslichem Material abdekantiert und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Man erhält das volle Säurechlorid als blaßgelben Feststoff. Die Lösung dieses Säurechlorids in 80 ml Ether/Tetrahydrofuran (1:1) wird zur Suspension von 1,9 g Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml Ether/Tetrahydrofuran (1:1) getropft und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird auf 800 ml Wasser 200 ml 1 normale Natronlauge gegossen und mit Ether (3× 100 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und mit Dichlormethan/Aceton (9:1) an Kieselgel chromatographiert. Man erhält die Titelverbindung als hellgelbe Kristalle, Smp. = 58–60°C.

b) (2RS,3SR)-2-Brom-(thiophen-3-yl)-propan-1,3-diol

Zu einer bei 0°C gerührten Lösung von 9,5 g 3-(Thiophen-3-yl)-prop-2-enol in 300 ml Aceton gibt man 11,0 g N-Bromacetamid in 100 ml Wasser. Die Reaktionslösung wird 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, das Aceton im Vakuum abgedampft und der wäßrig-ölige Rückstand mit 300 ml Ether extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand mit Dichlormethan/Aceton (4:1) an Kieselgel chromatographiert. Man erhält die Titelverbindung als gelbes Öl.

c) (2RS,3SR)-2,3-Epoxy-3-(thiophen-3-yl)-propanol

Zur Lösung von 2,4 g (2RS,3SR)-2-Brom-3-(thiophen-3-yl)-propan-1,3-diol in 25 ml Ethanol gibt man 0,8 g Natriumhydroxid in 15 ml Wasser. Man rührt 40 Minuten bei Raumtemperatur, dampft das Ethanol im Vakuum ab und verdünnt den Rückstand mit 400 ml Wasser. Man extrahiert mit Dichlormethan (3× 100 ml), trocknet die Extrakte über Natriumsulfat und dampft das Lösungsmittel ab. Der Rückstand wird mit Dichlormethan/Aceton (9:1) an Kieselgel chromatographiert. Man erhält die Titelverbindung als hellgelbe Kristalle, Smp. = 63–65°C.

d) (2RS,3SR)-2,3-Epoxy-3-(thiophen-3-yl)-propanol

Zur Lösung von 26,5 g Chromtrioxid in 42 ml Pyridin und 660 ml Dichlormethan gibt man 6,9 g (2RS,3SR)-2,3-Epoxy-3-(thiophen-3-yl)-propanol gelöst in 35 ml Dichlormethan. Man rührt die Reaktionsmischung 15 Minuten bei Raumtemperatur, dekantiert von Ungelöstem ab und wäscht die Lösung nacheinander mit je 100 ml 5% Natronlauge, 5% Salzsäure, 5% Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Kochsalzlösung. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man die Titelverbindung als gelbes Öl.

e) (4RS,5SR)-4,5-Epoxy-5-(thiophen-3-yl)-pent-2-enal

Die Lösung von 5,5 g (2RS,3SR)-2,3-Epoxy-3-(thiophen-3-yl)-propanol in 300 ml Dichlormethan wird mit 11,0 g Formyltriphenylphosphoran versetzt und 10 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Phosphatpuffer pH 7 gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand mit Hexan/Ethylacetat (4:1) an Kieselgel chromatographiert. Man erhält die Titelverbindung als gelbes Öl.

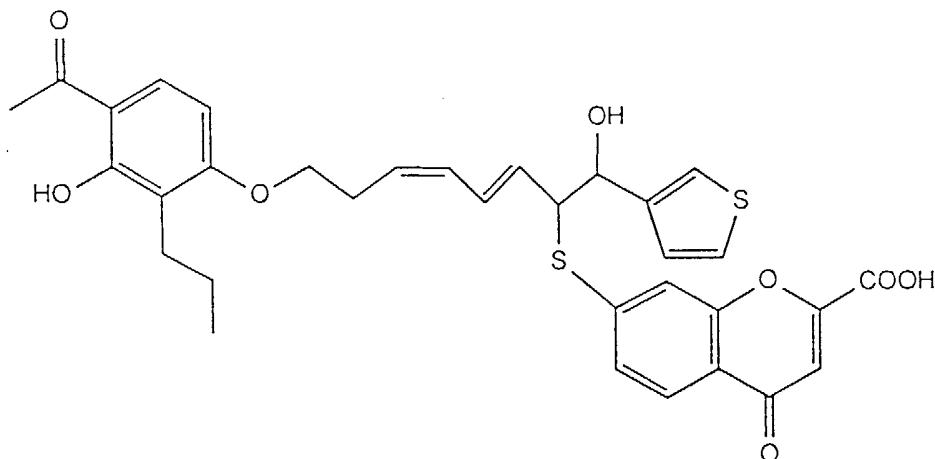
f) (1RS,2SR)-1,2-Epoxy-1-(thiophen-3-yl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien

Die Suspension von 5,0 g 3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)propyltriphenyl-phosphoniumbromid in 80 ml Tetrahydrofuran wird mit 0,73 g Natriumamid und 52 mg Kaliumtertiärbutanolat unter Argon 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt, auf –100°C abgekühlt, innerhalb von 5 Minuten mit 1,5 g (4RS,5SR)-4,5-Epoxy-5-(thiophen-3-yl)-pent-2-enal in 20 ml Tetrahydrofuran versetzt und dann 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die entstandene Suspension wird auf Phosphatpuffer (pH 7) gegossen und mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte werden mit Phosphatpuffer pH 7 gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in Hexan/Essigester/Triäthylamin (24:71:5) aufgenommen und über mit diesem Lösungsmittelgemisch vorgewaschenes Kieselgel filtriert. Das Filtrat wird eingedampft und ergibt die Titelverbindung als hellgelbes Öl.

Beispiel 8: (1RS,2SR)-1-Hydroxy-1-(thiophen-3-yl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz

0,4 g des Methylesters der Titelverbindung gemäß Beispiel 7 werden unter Argon in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 3 ml 0,2 n-Natronlauge versetzt und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Eindampfen und chromatographische Reinigung des Rückstandes an einer „Reversed-Phase“-Kieselgelsäure (z. B. Merck Lichroprep® RP-8) mit Methanol/Wasser (3:1) ergibt die Titelverbindung als hellgelben Feststoff vom Smp. = 200–203°C.

Beispiel 9: (1R,2SR)-1-Hydroxy-1-(thiophen-3-yl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure



0,5g des Methylesters der Titelverbindung (Beispiel 7) werden unter Argon in 10ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 4ml 0,2n-Natronlauge versetzt und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 50ml Wasser verdünnt, mit 5ml 0,2n-Salzsäure sauer gestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittels, wird der Rückstand mit Chloroform/Methanol (4:1) an Kieselgel chromatographiert. Man erhält die Titelverbindung als hellgelbes Harz.

Beispiel 10: In analoger Weise wie in den Beispielen 7 bis 9 beschrieben können ferner hergestellt werden:

- 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(fur-3-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure und ihr Natriumsalz;
- 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(fur-3-yl)-9-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-nona-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure und ihr Natriumsalz;
- 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(fur-3-yl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure und ihr Natriumsalz;
- 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(2,5-dichlorthiophen-3-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester und ihr Natriumsalz und
- 7-[(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(2,5-dichlorthiophen-3-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure und ihr Natriumsalz.

Beispiel 11: Eine treibmittelhaltige, feststoffaerosolbildende Inhalationssuspension enthaltend 0,1 Gew.-% Wirkstoff, z. B.

7-[(1R,2SR)-1-Hydroxy-(5-chlorthiophen-2-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz, kann z. B. folgendermaßen hergestellt werden:

Zusammensetzung	Gew.-%
Wirkstoff, mikronisiert	0,1
Sorbitantriöleat	0,5
Treibmittel A (Trichlortrifluorethan)	4,4
Treibmittel B (Dichlordifluormethan und 1,2-Dichlortetrafluorethan)	15,0 80,0

Herstellung: Der Wirkstoff wird unter Feuchtigkeitsausschluß mit Hilfe eines üblichen Homogenisators unter Zusatz des Sorbitantriöleats im Trichlortrifluorethan suspendiert, die Suspension in einen mit Dosierventil versehenen Aerosolbehälter abgefüllt; dieser wird verschlossen und unter Druck mit dem Treibmittel B aufgefüllt.

Beispiel 12: Eine zur Inhalation geeignete, etwa 2%ige wäßrige Lösung eines Wirkstoffes in Form dessen Natrium- oder Kaliumsalzes, z. B. von 7-[(1R,2SR)-1-Hydroxy-(5-chlorthiophen-2-yl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäurenatriumsalz, kann z. B. folgendermaßen hergestellt werden:

Zusammensetzung	
Wirkstoff (K- oder Na-Salz)	2 000 mg
Aethylendiamintetraessigsäure-Dinatriumsalz	10 mg
Benzalkoniumchlorid	10 mg
Wasser, frisch destilliert	ad 100 ml

Herstellung: Der Wirkstoff wird in etwa 60ml frisch destilliertem Wasser gelöst und der Stabilisator (Äthylendiamintetraessigsäure-Dinatriumsalz) und das Konservierungsmittel (Benzalkoniumchlorid) hinzugegeben. Nach vollständiger Auflösung aller Komponenten wird die erhaltene Lösung auf 100ml aufgefüllt, in Druckfläschchen abgefüllt und diese gasdicht verschlossen. Das Treibmittel wird nach Bedarf gasförmig unter Druck oder in flüssiger Form zugegeben.