

(19)



REPUBLIK
ÖSTERREICH
Patentamt

(10) Nummer:

AT 407 248 B

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 1625/87
(22) Anmeldetag: 26.06.1987
(42) Beginn der Patentedauer: 15.06.2000
(45) Ausgabetag: 25.01.2001

(51) Int. Cl.⁷: **C07C 49/835**
A61K 31/12

(30) Priorität:
27.06.1986 US 879863 beansprucht.

(56) Entgegenhaltungen:
US 4130666A (19.12.1978) US 4431656A
(14.02.1984)
US 4440784A (03.04.1984) SOVIET INVENTIONS
ILLUSTRATED, CH-SECTION WEEK 8429, 29.
AUGUST 1984
SU 1054342A

(73) Patentinhaber:
THE PROCTER & GAMBLE COMPANY
45202 CINCINNATI (US).

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON NEUEN BENZOLDERIVATEN SOWIE VON DIESE
DERIVATE ENTHALTENDEN PHARMAZEUTISCHEN ZUSAMMENSETZUNGEN UND VERFAHREN
ZUR VERRINGERUNG VON ENTZÜNDUNG BEI TIEREN

(57) Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf Verfahren zur Herstellung von neuen Benzolderivaten, vorzugsweise substituierten 2,6-Di-tert.butylphenolverbindungen, welche als entzündungshemmende Mittel, analgetische Mittel und/oder, antipyretische Mittel wirksam sind. Diese Verbindungen sind in der 4-Stellung durch eine Alkylkette mit niedrigem Molekulargewicht substituiert, welche in einer spezifischen ungesättigten, funktionellen Gruppe endigt. Diese ungesättigten funktionellen Gruppen sind $-C\equiv CH$, $C=CH_2$, $C=C=CH_2$ und Aldehyde in der Form ihrer Acetale.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich weiterhin auf die Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen, die eine erfindungsgemäß hergestellte Verbindung und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger enthalten.

Schließlich bezieht sich die vorliegende Erfindung auf Verfahren zur Behandlung von durch Entzündung gekennzeichneten Erkrankungen, wie rheumatoide Arthritis und Osteoarthritis, bei Tieren. Solche Verfahren umfassen die Verabreichung einer sicheren und wirksamen Menge einer erfindungsgemäß hergestellten Verbindung oder Zusammensetzung an ein solch eine Behandlung benötigendes Tier.

AT 407 248 B

Grundlage der Erfindung

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf Verfahren zur Herstellung von neuen Benzol-derivaten, vorzugsweise substituierten 2,6-Di-tert.butylphenolverbindungen, die als entzündungshemmende, analgetische und/oder antipyretische Mittel wirksam sind. Die vorliegende Erfindung bezieht sich ferner auf die Herstellung von diese Verbindungen enthaltenden pharmazeutischen

Zusammensetzungen, die zur Behandlung von Erkrankungen nützlich sind, welche mit Entzündung, Schmerz und/oder Fieber verbunden sind. Schließlich bezieht sich die vorliegende Erfindung auf Verfahren zur Behandlung von durch Entzündung gekennzeichneten Erkrankungen bei Tieren.

Die Forschung nach neuen, nicht-steroiden, entzündungshemmenden ("NSAI") Arzneimitteln innerhalb der letzten 10 bis 20 Jahre hat zur Prüfung von Tausenden Verbindungen auf ihre Wirksamkeit als entzündungshemmende Mittel durch verschiedene Forscher und Firmen geführt. Die Forschung hat viele Fragen, insbesondere bei substituierten Di-tert.butylphenolderivaten, darüber aufgeworfen, wie und warum einige Verbindungen wirksam und andere nicht wirksam sind, aber kaum Antworten auf diese Fragen gefunden. Diese Forschung und die Ergebnisse und dabei aufgetretenen Fragen sind ausführlicher von K.F. Swingle und Mitarbeitern im Kapitel 4, "Anti-inflammatory Activity of Anti-oxidants", der Schrift "Anti-inflammatory and Anti-rheumatic Drugs", Bd. III (Herausgeber K.D. Rainsford, CRC Press, Inc.; 1985), Seiten 105 - 126, beschrieben, welche Schrift durch Bezugnahme darauf in diese Unterlagen aufgenommen wird.

Trotz der großen Anstrengungen, die bereits gemacht worden sind, um NSAI-Arzneimittel aufzufinden, bleibt ein laufender Bedarf zur Auffindung neuer Verbindungen und Zusammensetzungen, die bei der Behandlung von Entzündung und entzündlichen Erkrankungen, wie rheumatoider Arthritis und Osteoarthritis, wirksam sind. Es ist demgemäß ein Ziel der vorliegenden Erfindung, Verfahren zur Herstellung von Verbindungen, die wirksame entzündungshemmende Mittel sind, sowie von pharmazeutischen Zusammensetzungen, welche diese Verbindungen enthalten, zu schaffen. Es ist ein weiteres Ziel der vorliegenden Erfindung, Verfahren zur Behandlung von durch Entzündung gekennzeichneten Erkrankungen bei Tieren zur Verfügung zu stellen.

Ein weiteres Ziel der vorliegenden Erfindung ist es, Verfahren zur Herstellung von Verbindungen, die als entzündungshemmende Mittel, analgetische Mittel, antipyretische Mittel, Antioxydantien, antiarthritische Mittel, Knochenmodifizierungsmittel und/oder Immunobeeinflussungsmittel (Immunomodulationsmittel) nützlich sind, und von pharmazeutischen Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten, zu schaffen. Noch ein weiteres Ziel der vorliegenden Erfindung ist die Herstellung von Verbindungen und von diese Verbindungen enthaltenden Zusammensetzungen, welche hohe Wirksamkeit, niedrige Toxizität (wie niedrige gastrointestinale Reizwirkung), verlängerte Wirkungsdauer und/oder pharmazeutische Indizes haben.

Diese und andere Ziele werden aus der folgenden ausführlichen Beschreibung klar ersichtlich.

Zusammenfassung der Erfindung

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf Verfahren zur Herstellung von neuen Benzol-derivaten, vorzugsweise substituierten 2,6-Di-tert.butylphenolverbindungen, welche als entzündungshemmende Mittel, analgetische Mittel, antipyretische Mittel, Antioxydationsmittel, Antiarthritismittel, immunobeeinflussende Mittel und/oder bei der Reversion Ischemie-induzierter Zellschädigung wirksam sind. Diese Verbindungen sind in der 4-Stellung durch eine Alkylkette mit niedrigem Molekulargewicht substituiert, welche in einer spezifischen ungesättigten, funktionellen Gruppe endigt. Diese ungesättigten funktionellen Gruppen sind $-C\equiv CH$, $C=CH_2$, $C=C=CH_2$ und Aldehyde in der Form ihrer Acetale.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich weiterhin auf die Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen. Diese Zusammensetzungen enthalten eine erfindungsgemäß hergestellte Verbindung und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger.

Schließlich bezieht sich die vorliegende Erfindung auch auf Verfahren zur Behandlung von durch Entzündung gekennzeichneten Erkrankungen, wie rheumatoide Arthritis und Osteoarthritis, bei Tieren. Solche Verfahren umfassen die Verabreichung einer sicheren und wirksamen Menge einer erfindungsgemäß hergestellten Verbindung oder Zusammensetzung an ein solch eine Behandlung benötigendes Tier.

Ausführliche Beschreibung der Erfindung

Verfahren zur Herstellung der entzündungshemmenden Mittel

Im besonderen betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung neuer Benzolderivate der allgemeinen Formel



und von deren pharmazeutisch annehmbaren Salzen, worin

(a) A^1 -OH, -H und $-O_2CR$ darstellt; wobei R eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1

bis 10 Kohlenstoffatomen ist;

(b) A^2 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ oder eine gegebenenfalls durch Halogen, $-\text{OR}^3$, $-\text{O}_2\text{CR}^3$, $-\text{CO}_2\text{R}^3$ und $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ substituierte, gesättigte oder ungesättigte, geradkettige oder verzweigte aliphatische Gruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen darstellt;

(c) A^3 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ oder $-\text{CF}_3$ bedeutet und

(d) Y ausgewählt ist aus:

1) $-(\text{CR}^1_2)_a-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$, wobei a eine ganze Zahl von 1 bis 6 ist;

2) $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-(\text{CR}^2_2)_b-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$, wobei b eine ganze Zahl von 0 bis 5 ist;

3) $-(\text{CR}^1_2)_m-\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-(\text{CR}^1_2)_n-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$, wobei m eine ganze Zahl von 1 bis 5 ist, und die Summe von m + n eine ganze Zahl von 1 bis 5 darstellt;

4) $-\text{CR}^1=\text{CR}^1-\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-(\text{CR}^1_2)_p-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$, wobei p 0 oder 1 ist;

5) $-(\text{CR}^1_2)_q-\text{CR}^3=\text{CH}_2$, wobei q eine ganze Zahl von 2 bis 6 ist;

6) $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-(\text{CR}^1_2)_b-\text{CR}^3=\text{CH}_2$, wobei b eine ganze Zahl von 0 bis 5 ist;

7) $-(\text{CR}^1_2)_r-\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-(\text{CR}^1_2)_s-\text{CR}^3=\text{CH}_2$, wobei r eine ganze Zahl von 1 bis 3 ist, und die Summe von r + s eine ganze Zahl von 1 bis 3 darstellt;

8) $-\text{CR}^1=\text{CR}^1-\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-(\text{CR}^1_2)_t-\text{CR}^3=\text{CH}_2$, wobei t eine ganze Zahl von 0 bis 3 ist;

9) $-(\text{CR}^1_2)_u-\text{CR}^3=\text{C}=\text{CH}_2$, wobei u eine ganze Zahl von 0 bis 6 ist;

10) $-(\text{CR}^1_2)_v-\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-(\text{CR}^1_2)_w-\text{CR}^3=\text{C}=\text{CH}_2$, wobei die Summe von v + w eine ganze Zahl von 0 bis 5 darstellt;

11) $-\text{CR}^1=\text{CR}^1-\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-(\text{CR}^1_2)_t-\text{CR}^3=\text{C}=\text{CH}_2$, wobei t eine ganze Zahl von 0 bis 3 ist;

12) $-(\text{CR}^1_2)_a-\text{CH}(\text{ZR}^4)_2$, wobei a eine ganze Zahl von 1 bis 6 ist; und

13) $-(\text{CR}^1_2)_x-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}- (\text{CR}^1_2)_m-\text{CH}(\text{ZR}^4)_2$, wobei m eine ganze Zahl von 1 bis 5 ist, x eine ganze Zahl von 0 bis 4 ist, und x + m eine ganze Zahl von 1 bis 5 darstellt, und wobei jeder Rest R^1 unabhängig von anderen für -H, $-\text{OR}^3$, $-\text{NR}^3_2$, $-\text{NR}^3_{3+}$, $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{O}_2\text{CR}^3$, $-\text{CO}_2\text{R}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3_2$, $-\text{CH}(\text{OR}^3)_2$, geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte aliphatische Gruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen steht, oder zwei Reste R^1 an demselben Kohlenstoffatom ein =O sind, jeder Rest R^2 unabhängig von anderen für -H, $-\text{OR}^3$, $-\text{NR}^3_2$, $-\text{NR}^3_{3+}$, $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{O}_2\text{CR}^3$, $-\text{CO}_2\text{R}^3$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^3_2$, geradkettige oder verzweigte, gesättigte aliphatische Gruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, oder die Vinyl- oder Ethinylgruppe steht, oder zwei Reste R^2 an demselben Kohlenstoffatom ein =O sind; jeder Rest R^3 unabhängig von anderen für -H, $-\text{CH}_3$ oder $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ steht; jeder Rest R^4 unabhängig von anderen für $-\text{CH}_3$ oder $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ steht, oder zwei Reste R^4 im Fall Z = O gemeinsam die Gruppe $-(\text{CH}_2)_2-$ oder $-(\text{CH}_2)_3-$ bilden; und jeder Rest Z weiters, unabhängig vom anderen, für O, S, NH und NR^4 stehen kann, worin man entweder

15 A) eine Verbindung der allgemeinen Formel



20 worin A^1 wie vorstehend definiert und gegebenenfalls durch eine Schutzgruppe, vorzugsweise eine Trimethylsilylgruppe, geschützt ist, A^2 und A^3 wie vorstehend definiert sind, und R^5 Brom oder Iod darstellt, mit Magnesium umgesetzt, um ein Grignard-Reagens zu erhalten, und dieses anschließend

25 entweder
a) mit einem Zinkhalogenid der Formel ZnX_2 , worin X Halogen bedeutet, in eine Verbindung der allgemeinen Formel



30 überführt, wobei A^1 , A^2 , A^3 und X wie vorstehend unter A) definiert sind, und diese in Gegenwart eines geeigneten Katalysators mit einem Reagens der Formel YR^6 (IV) umgesetzt, worin R^6 -OH oder Halogen bedeutet und Y die obigen Bedeutungen besitzt;

35 oder
b) mit einem Reagens der Formel YH (V) umgesetzt, worin Y die obigen Bedeutungen besitzt, und anschließend hydrolysiert;

40 oder
c) mit einem Reagens der Formel YR^7 (V') umgesetzt, worin Y' für $-(\text{CR}^1_2)_{0-5}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$, $-(\text{CR}^1_2)_{0-5}-\text{CR}^3=\text{CH}_2$, $-(\text{CR}^1_2)_{0-5}-\text{CR}^3=\text{C}=\text{CH}_2$ oder $-(\text{CR}^1_2)_{0-5}-\text{CH}(\text{ZR}^4)_2$ steht und R^7 $-\text{C}\equiv\text{N}$ bedeutet, und anschließend hydrolysiert, um Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zu erhalten, worin Y die vorstehend unter 1) bis 3), 5) bis 7), 9), 10), 12) und 13) angeführten Bedeutungen besitzt;

45 oder

50 B) eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin A^1 wie vorstehend definiert und gegebenenfalls durch eine Schutzgruppe, vorzugsweise eine Trimethylsilylgruppe, geschützt ist, A^2 wie vorstehend definiert und gegebenenfalls durch eine Schutzgruppe, vorzugsweise eine Dimethyl-tert.butylsilylgruppe, geschützt ist, und A^3 wie vorstehend definiert ist, und

a) R^5 für Halogen, $-R^8X$, $-C(O)X$ oder $-R^8C(O)X$ steht, wobei X wie vorstehend definiert ist und R^8 die Gruppe $-(CR^1_2)_{1-6}$ oder $-CR^1=CR^1-$ darstellt, worin R^1 wie vorstehend definiert ist, mit Bis (trimethylsilyl) acetylen oder Trimethylsilylethynylzinkchlorid, in Gegenwart eines Katalysators, in eine Verbindung der Formel



überführt, worin R^9 für $-C\equiv C-Si(CH_3)_3$, $-C(O)-C\equiv C-Si(CH_3)_3$, $-R^8-C\equiv C-Si(CH_3)_3$ oder $-R^8C(O)-C\equiv C-Si(CH_3)_3$ steht, und R^8 wie oben definiert ist, und

- die erhaltene Verbindung der Formel (VI) mit einem alkalischen Mittel, vorzugsweise Borax, behandelt, um die Trimethylsilylgruppe abzuspalten; oder

- die erhaltene Verbindung der Formel (VI) mit einem einwertigen oder zweiwertigen Alkohol mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen in Gegenwart eines Alkalimetallhydroxides umgesetzt, um Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zu erhalten, worin Y die vorstehend unter 12) und 13) angeführten Bedeutungen besitzt;

oder

b) R^5 für $-C(O)X$ oder $-R^8C(O)X$ steht, wobei X wie vorstehend definiert ist und R^8 die Gruppe $-(CR^1_2)_{1-5}$ oder $-CR^1=CR^1-$ darstellt, worin R^1 wie vorstehend definiert ist, mit einer organometallischen Verbindung, vorzugsweise Allenyltributylzinn oder 3-Buten-1-ylzinkchlorid, in Gegenwart eines Katalysators am Carbonylkohlenstoff des Restes R^5 alkyliert;

oder

c) R^5 für $-H$ oder $-Si(CH_3)_3$ steht, mit einem Carbonsäurechlorid der Formel $Y-Cl$, worin Y die vorstehend unter 1), 2), 6) und 10) angeführten Bedeutungen besitzt, mit der Maßgabe, daß wenn Y die unter 10) angeführte Bedeutung besitzt, v den Wert 0 aufweist, in Gegenwart eines Lewis-Säure-Katalysators an der Position des Restes R^5 acyliert, um eine Verbindung der Formel (I) zu erhalten, worin Y wie vorstehend definiert ist;

oder

d) R^5 für $-C(O)CH_3$ oder $-R^8C(O)CH_3$ steht, worin R^8 die Gruppe $-(CR^1_2)_{1-5}$ oder $-CR^1=CR^1-$ darstellt, mit einem Alkenylhalogenid oder einem Alkynylhalogenid in Gegenwart eines Katalysators, vorzugsweise Lithiumdiisopropylamid, zu einer Verbindung der Formel (I) alkyliert, worin Y die unter 1) bis 11) angeführten Bedeutungen besitzt;

und

gegebenenfalls eingeführte Schutzgruppen, wie Trimethylsilylgruppen oder Dimethyl-tert.butylsilylgruppen, entfernt;

die erhaltenen Verbindungen der Formel (I) gegebenenfalls oxidiert oder reduziert, um die entsprechenden oxidierten oder reduzierten Verbindungen der Formel (I) zu erhalten;

die erhaltenen Verbindungen der Formel (I), worin eine Alkynylgruppe vorliegt, gegebenenfalls durch alkalische Behandlung in die entsprechenden Dien-Verbindungen der Formel (I) überführt, worin Y die vorstehend unter 9), 10) und 11) angeführten Bedeutungen besitzt;

die erhaltenen Verbindungen der Formel (I), worin der Rest Y eine Carbonylgruppe aufweist, mit $CH_2=P(C_6H_5)_3$ in die entsprechenden Verbindungen der Formel (I) überführt, worin die Carbonylgruppe durch eine $=CH_2$ -Gruppe ersetzt ist;

Stereoisomere der Verbindungen der Formel (I) gegebenenfalls trennt; und

die Verbindungen der Formel (I) gegebenenfalls in ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze überführt.

In den erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel (I) stellt A^1 vorzugsweise $-OH$ oder $-H$, am stärksten bevorzugt $-OH$ dar.

Bevorzugte Substituenten des Restes A^2 sind Hydroxy und Halogen, insbesondere Fluor; in höherem Maße bevorzugt ist A^2 unsubstituiert. Ebenfalls bevorzugt ist der Rest A^2 gesättigt.

Es wird ferner bevorzugt, daß die Reste A^2 und A^3 die gleiche Bedeutung besitzen, im höchsten Maße bevorzugt stehen A^2 und A^3 für $-C(CH_3)_3$.

Der Rest R steht vorzugsweise für Methyl oder Ethyl.

Bevorzugt besitzen nicht mehr als zwei Reste R^1 eine andere Bedeutung als -H, in am höchsten bevorzugter Weise sind alle Reste R^1 -H.

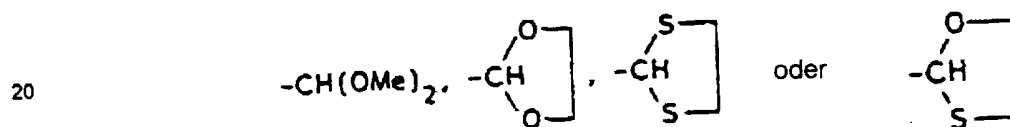
Vorzugsweise steht der Rest R^2 für -H, -OH, $=CH_2$, Methyl oder Ethyl, oder zwei Reste R^2 an demselben Kohlenstoffatom sind $=O$, und in mehr bevorzugter Weise sind nicht mehr als zwei Reste R^2 von -H verschieden. In im höchsten Maße bevorzugt sind alle Reste R^2 -H.

Der Rest R^3 ist vorzugsweise -H.

Vorzugsweise sind beide Reste R^4 Methyl oder beide Reste R^4 sind gemeinsam $-CH_2CH_2-$. In im höchsten Maße bevorzugter Weise sind beide Reste R^4 Methyl.

Vorzugsweise steht Z für O oder S und in am höchsten bevorzugter Weise stehen beide Reste Z für das gleiche, unter O oder S ausgewählte Atom.

Spezifisch bevorzugte Gruppen $-CH(ZR^4)_2$ sind



wobei



und $-CH(OMe)_2$ am höchsten bevorzugt sind.

In den vorstehend angeführten Bedeutungen für Y beträgt m im Rest 3) vorzugsweise 2; r im Rest 7) vorzugsweise 2; v im Rest 10) vorzugsweise 0 oder 2; x im Rest 13) vorzugsweise 0 oder 2.

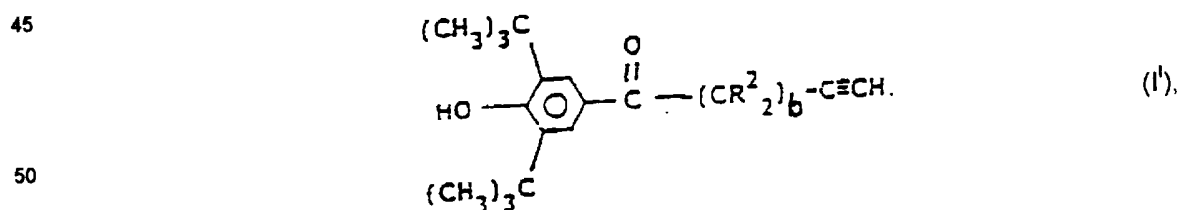
Bevorzugt besitzt Y die vorstehend unter 1); 2); 3), worin m für 2 steht und n von 0 bis 3 beträgt; 4); 12); und 13), worin m von 1 bis 5 beträgt und x 0 ist oder m von 1 bis 3 beträgt und x 2 ist; angeführten Bedeutungen.

In im höchsten Maße bevorzugt besitzt Y die unter 2); 3), worin m für 2 steht und n von 0 bis 3 beträgt; und 13), worin m von 1 bis 5 beträgt und x 0 ist; angeführten Bedeutungen.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform des Verfahrens der Erfindung wird von Verbindungen der allgemeinen Formel (II) ausgegangen, worin A^2 $-C(CH_3)_3$, $-Si(CH_3)_3$ oder $-CF_3$ bedeutet.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform des Verfahrens der Erfindung wird von Verbindungen der allgemeinen Formel (II) ausgegangen, worin A^1 eine gegebenenfalls durch eine Trimethylgruppe geschützte OH-Gruppe oder H ist; und A^2 und A^3 die gleiche Bedeutung haben.

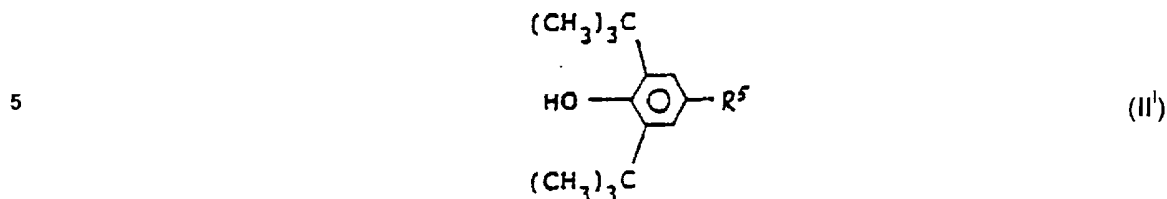
Eine noch weiter bevorzugte Ausführungsform der Erfindung stellt ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel:



dar, worin R^2 und b wie vorstehend für das allgemeinere Verfahren definiert sind, worin man entweder

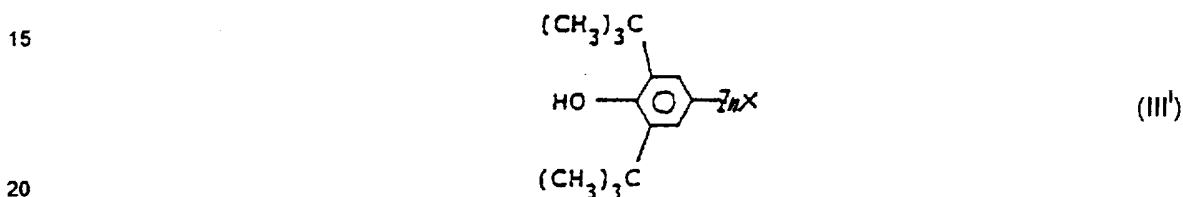
55

A) eine Verbindung der allgemeinen Formel



10 worin die OH-Gruppe gegebenenfalls durch eine Schutzgruppe, vorzugsweise die Trimethylsilylgruppe, geschützt ist und R⁵ Brom oder Iod darstellt, mit Magnesium umgesetzt, um ein Grignard-Reagens zu erhalten, und dieses anschließend entweder

a) mit einem Zinkhalogenid der Formel ZnX₂, worin X Halogen bedeutet, in eine Verbindung der allgemeinen Formel



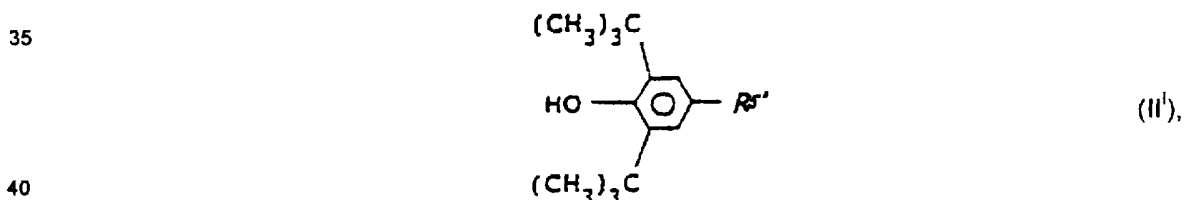
überführt, worin die OH-Gruppe gegebenenfalls durch eine Schutzgruppe, vorzugsweise die Trimethylsilylgruppe, geschützt ist, und diese Verbindung in Gegenwart eines Katalysators, vorzugsweise Tetrakis(triphenylphosphin)palladium, mit einem Reagens der Formel YR⁶ (IV') umsetzt, worin R⁶ -OH oder Halogen bedeutet und Y für -C(O)-(CR²)_b-C≡C-H steht, wobei R² und b wie vorstehend definiert sind; oder

b) mit einem Reagens der Formel YH (V') umsetzt, worin Y für -C(O)-(CR²)_b-C≡C-H steht, wobei R² und b wie vorstehend definiert sind, und anschließend hydrolysiert; oder

c) mit einem Reagens der Formel Y'R⁷ (V') umsetzt, worin Y' für -(CR²)_b-C≡C-H steht und R⁷ -C≡N ist, wobei R² und b wie vorstehend definiert sind, und anschließend hydrolysiert;

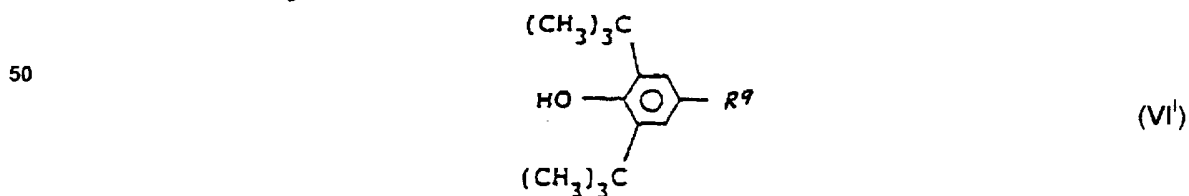
oder

B) eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin die OH-Gruppe gegebenenfalls durch eine Schutzgruppe, vorzugsweise eine Trimethylsilylgruppe, geschützt ist, und

45 a) R⁵ für -R⁸X, -C(O)X oder -R⁸C(O)X steht, wobei X wie vorstehend definiert ist und R⁸ die Gruppe -C(O)-(CR²)_b- darstellt, worin R² wie vorstehend definiert ist und b im Fall von -R⁸X für 0 bis 5 steht und im Fall von -R⁸C(O)X für 0 bis 4 steht; mit Bis (trimethylsilyl) acetylen oder Trimethylsilylethynylzinkchlorid, in Gegenwart eines Katalysators, vorzugsweise einer Lewis-Säure, in eine Verbindung der Formel



55 überführt, worin R⁹ für -C(O)-C≡C-Si(CH₃)₃, -R⁸-C≡C-Si(CH₃)₃ oder -R⁸C(O)-C≡C-Si(CH₃)₃ steht,

und R^8 wie oben definiert ist, und die erhaltene Verbindung der Formel (VI¹) mit einem alkalischen Mittel, vorzugsweise Borax, behandelt, um die Trimethylsilylgruppe abzuspalten; oder

b) R^5 für $-C(O)X$ oder $-R^8C(O)X$ steht, wobei X wie vorstehend definiert ist und R^8 die Gruppe $-C(O)-(CR^2)_{b-3}$ darstellt, worin R^2 wie vorstehend definiert ist, mit einer organometallischen Verbindung, vorzugsweise Allenyltributylzinn, in Gegenwart eines Katalysators am Carbonylkohlenstoff des Restes R^5 alkyliert; oder

c) R^5 für $-H$ oder $-Si(CH_3)_3$ steht, mit einem Carbonsäurechlorid der Formel $Y-Cl$, worin Y für $-C(O)-(CR^2)_b-C\equiv C-H$ steht, worin R^2 und b wie vorstehend definiert sind, in Gegenwart eines Lewis-Säure-Katalysators an der Position des Restes R^5 acyliert; oder

d) R^5 für $-C(O)CH_3$ oder $-R^8C(O)CH_3$ steht, worin R^8 die Gruppe $-C(O)-(CR^2)_{1-3}$ bedeutet, mit einem Alkylhalogenid in Gegenwart eines Katalysators, vorzugsweise Lithiumdiisopropylamid, zu der Verbindung der Formel (I) alkyliert, wobei Y für $-C(O)-(CR^2)_b-C\equiv C-H$ steht, worin R^2 und b wie vorstehend definiert sind;

und

gegebenenfalls eingeführte Schutzgruppen, wie Trimethylsilylgruppen, entfernt; und

Stereoisomere der Verbindungen der Formel (I¹) gegebenenfalls trennt.

Die vorstehend angeführten Bedeutungen für die Reste R^8 , R^8 und R^8 stellen Untergruppen der entsprechenden Reste R^8 , R^8 und R^8 des allgemeineren Verfahrens dar, worin die zwei Reste R^1 an dem dem Benzolring unmittelbar benachbarten Kohlenstoffatom $=O$ darstellen und die weiteren verbliebenen Reste R^1 nur die für die Reste R^2 angeführten Bedeutungen besitzen.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen umfassen deren pharmazeutisch annehmbare Salze. Der Ausdruck "pharmazeutisch annehmbare Salze", wie er im Rahmen der Erfindung verwendet wird, bedeutet die Verbindungen in ihrer Salzform, welche die gleichen allgemeinen, pharmakologischen Eigenschaften wie die protonisierte Form haben, von der sie abgeleitet sind, und welche vom Toxizitätsgesichtspunkt annehmbar sind. Pharmazeutisch annehmbare Salze umfassen Alkalimetall- (z.B. Natrium- und Kalium-), Erdalkalimetall- (z.B. Calcium- und Magnesium-), nichttoxische Schwermetall- (z.B. Zinn- und Indium-), und Ammonium- und durch Reste mit niedrigem Molekulargewicht substituierte Ammonium- (Mono-, Di- und Trimethyl- oder ethylammonium-) Salze. Bevorzugt sind die Natrium-, Kalium- und Ammoniumsalze.

Erfindungsgemäß hergestellte Verbindungen umfassen z.B.:

1. 4-Propinoyl-2,6-di-tert.butylphenol;
2. 4-(1'-Hydroxy-2'-propinyl)-2,6-di-tert.butylphenol;
3. 4-(3'-Butinoyl)-2,6-di-tert.butylphenol;
4. 4-Butadienoyl-2,6-di-tert.butylphenol;
5. 4-(4'-Pentinoyl)-2,6-di-tert.butylphenol;
6. 4-(4'-Pentenoyl)-2,6-di-tert.butylphenol;
7. 4-(2'-Dimethoxymethyl-4'-pentinoyl)-2,6-di-tert.butylphenol;
8. 4-(2',2'-Dimethyl-4'-pentinoyl)-2,6-di-tert.butylphenol;
9. 4-(3',3'-Dimethyl-4'-pentinoyl)-2,6-di-tert.butylphenol;
10. 4-(4'-Pentin-3'-on)-2,6-di-tert.butylphenol;
11. 4-(5'-Hexinoyl)-2,6-di-tert.butylphenol;
12. 4-(5'-Hexenoyl)-2,6-di-tert.butylphenol;
13. 4-(2'-Methyl-5'-hexinoyl)-2,6-di-tert.butylphenol;
14. 4-(1'-Hydroxy-5'-hexinyl)-2,6-di-tert.butylphenol;
15. 4-(5'-Hexinyl)-2,6-di-tert.butylphenol;
16. 4-(1'-Methyliden-5'-hexinyl)-2,6-di-tert.butylphenol;
17. 4-((S)-(-)-3'-Methyl-5'-hexinoyl)-2,6-di-tert.butylphenol;
18. 4-((R)-(+)-3'-Methyl-5'-hexinoyl)-2,6-di-tert.butylphenol;
19. 1-(5'-Hexinoyl)-3,5-di-tert.butylbenzol;
20. 4-(5'-Hexinoyl)-2,6-bis-trimethylsilylphenol;
21. 1-(5'-Hexinoyl)-3,5-bis-trimethylsilylbenzol;
22. 1-(5'-Hexinoyl)-3,5-bis(trifluormethyl)benzol;
23. 4-(6'-Heptinoyl)-2,6-di-tert.butylphenol;
24. 4-(6'-Heptin-3'-on)-2,6-di-tert.butylphenol;

25. 4-(4'-(2"-Propinyl)-6'-heptin-3'-on)-2,6-di-tert.butylphenol;
26. 4-(7'-Octinoyl)-2,6-di-tert.butylphenol;
27. 4-((E)-1'-Penten-4'-in-3'-on)-2,6-di-tert.butylphenol;
28. 4-((E)-1',6'-Heptadien-3'-on)-2,6-di-tert.butylphenol;
- 5 29. 4-(3',3'-Dimethoxypropionyl)-2,6-di-tert.butylphenol;
30. 4-(2'-(1",3"-Dioxolan)acetyl)-2,6-di-tert.butylphenol;
31. 4-(3',3'-Diethoxypropionyl)-2,6-di-tert.butylphenol;
32. 4-(2'-(1",3"-Oxathiolan)acetyl)-2,6-di-tert.butylphenol;
33. 4-(2',2'-Dimethoxyethyl)-2,6-di-tert.butylphenol;
- 10 34. 4-(5',5'-Dimethoxy-3'-pentanon)-2,6-di-tert.butylphenol;
35. 4-(3',3'-Dimethyl-5'-hexinoyl)-2,6-di-tert.butylphenol,
36. 2-tert. Butyl-4-(5-hexinoyl)-6-methylphenol; und
37. 2-(2-Hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-4-(5-hexinoyl)-6-tert.butylphenol.

15 Anschließend können die oben angegebenen erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen durch die dem Namen vorhergehende Zahl bezeichnet werden (d.h. "Verbindung 11" bezeichnet 4-(5'-Hexinoyl)-2,6-di-tert.butylphenol). Bevorzugte, erfindungsgemäß hergestellte Verbindungen sind die Verbindungen Nr. 4, 5, 6, 10, 11, 12, 13, 14, 17, 18, 23, 27 und 29. In höherem Maße bevorzugte erfindungsgemäß hergestellte Verbindungen sind die Verbindungen Nr. 10, 11, 17, 18 und 29. Im höchsten Maße bevorzugt ist die Verbindung Nr. 11.

20 Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind als entzündungshemmende Mittel, analgetische Mittel, antipyretische Mittel, Antioxydationsmittel, antiarthritische Mittel, antilipidämische Mittel, immunobeeinflussende Mittel und/oder bei der Reversion Ischemie-induzierter Zellschädigung nützlich. Weiterhin können diese erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen als
25 Antioxydantien für verschiedene nicht-pharmazeutische Anwendungen nützlich sein.

30 Zur Bestimmung und Bewertung der pharmakologischen Wirksamkeit werden Tests dieser Verbindungen bei Tieren unter Anwendung verschiedener, dem Fachmann bekannter Untersuchungen ausgeführt. So kann die entzündungshemmende Wirksamkeit der Verbindungen zweckmäßig unter Anwendung einer Untersuchung demonstriert werden, die so ausgelegt ist, daß
35 die Fähigkeit dieser Verbindungen zur Antagonisierung des lokalen Ödems, welches für die entzündliche Reaktion charakteristisch ist, geprüft wird. Beispiele solcher bekannter Prüfungen umfassen den Carrageenanrattenödemtest, den Oxazonon-induzierten Mausohrentzündungstest und den Arachidonsäure-induzierten Mausohrentzündungstest. Antipyretische Wirksamkeit kann unter Anwendung von auf dem Fachgebiet bekannten Rattenmodellen geprüft werden, und
40 analgetische Wirksamkeit kann in auf dem Fachgebiet bekannten Modellen, wie dem Acetylcholinmodell bei Mäusen, dem Randall-Sellitto-Modell bei Ratten und dem Heizplattentest bei Mäusen, geprüft werden. Ein anderer, auf dem Fachgebiet bekannter, nützlicher Test ist der Adjuvansarthritistest, welcher ein brauchbares Modell zur Bewertung der entzündungshemmenden Wirksamkeit und der Antiresorptiven Wirksamkeit in einem chronischen, und nicht in einem akuten, Modell darstellt.

45 Diese und andere geeignete Tests für pharmakologische Wirksamkeit sind beschrieben und/oder erwähnt in der US-PS 4,130.666, ausgegeben am 19. Dezember 1978 für Moore; US-PS 4,440.784, ausgegeben am 3. April 1984 für Katsumi und Miterfinder; Japanischen Patentanmeldung 85/54315, veröffentlicht am 28. März 1985 von Katsumi und Miterfindern; Europäischen Patentveröffentlichung Nr. 59.090, veröffentlicht am 1. September 1982 von Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.; "Prostaglandin and Leukotriene Synthesis in Mouse Ears Inflamed by Arachidonic Acid", The Journal of Investigative Dermatology, 84, S. 253-256 (1985); US-PS 4,431.656, ausgegeben am 14. Februar 1984 für Katsumi und Miterfinder; "Anti-inflammatory Activity of Antioxidants", von K. F. Swingle und Mitarbeitern, Kapitel 4 von Antiinflammatory and Anti-rheumatic
50 Drugs, Bd. III (Herausgeber K. D. Rainsford; CRC Press, Inc., 1985); Adamkiewicz und Mitarbeiter, Canad. J. Biochem. Physio.; 33; 332 (1955); Selye, Brit. Med. J.; 2; 1129 (1949); und Winter, Proc. Exper. Biol. Med.; 111; 554 (1962); die Offenbarung all dieser Patentschriften und Schriften wird durch Bezugnahme darauf in die vorliegenden Unterlagen aufgenommen. Bestimmte dieser Tests
55 auf pharmakologische Wirksamkeit sind auch ausführlicher in den nachstehend angegebenen Beispielen beschrieben.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden aus im Handel erhältlichen Materialien hergestellt. Synthesemethoden, die für die Herstellung der neuen Verbindungen nützlich sind, sind ferner z.B. in den US-PS'n 4,130.666 und 4,440.784 und in der Japanischen Patentanmeldung 85/54315 sowie in verschiedenen anderen der in die vorliegenden Unterlagen durch Bezugnahme darauf aufgenommenen Patentschriften und Veröffentlichungen beschrieben.

Repräsentative Verfahrensweisen zur Synthetisierung der neuen erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind in den nachfolgenden Beispielen angegeben.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen machen typischerweise 0,1 Gew.-% bis 99,9 Gew.-% der erfindungsgemäß hergestellten pharmazeutischen Zusammensetzungen, vorzugsweise 20 Gew.-% bis 80 Gew.-%, und in am höchsten bevorzugter Weise 60 Gew.-% bis 80 Gew.-% aus.

Wie durch die Tierversuchsergebnisse, die in den folgenden Beispielen angegeben sind, gezeigt wird, sind die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen wirksame entzündungshemmende Mittel. Viele der Verbindungen zeigen weiterhin überraschenderweise entzündungshemmende Wirksamkeit bei sehr niedrigen Dosierungsmengen. Außerdem haben die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen überraschend niedrige Toxizität, darunter sehr geringe gastrointestinale Reizung selbst bei Dosierungsmengen erheblich oberhalb jener Dosierungsmengen, die als entzündungshemmende Mittel wirksam sind, gezeigt. Somit haben die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen verlängerte Wirkungsdauer zu haben. Dies sollte eine weniger häufige Dosierung der erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen, bezogen auf die typische Dosierung nach jeweils 4 Stunden für die meisten, im Handel verfügbaren entzündungshemmenden Arzneimittel, gestatten.

Die im höchsten Maße bevorzugte erfindungsgemäß hergestellte Verbindung, Verbindung 11 [nämlich: 4-(5'-Hexinoyl)-2,6-di-tert.butylphenol], hat eine sehr gute orale Wirksamkeit in verschiedenen Tierentzündungsmodellen gezeigt, wie in den später angegebenen Beispielen beschrieben ist. Diese Verbindung ist ein Dualinhibitor der Cyclooxygenase-("COX") und Lipoxygenase-("LOX")-enzyme im Arachidonsäurestoffwechsel und hat daher einen Mechanismus der sich von klassischen NSA1-Arzneimitteln, die nur COX hemmen, unterscheidet. Zusätzlich hat die Verbindung 11 die folgenden vorteilhaften Eigenschaften: Antioxydationswirksamkeit und Wirksamkeit beim Einfangen freier Radikale; sehr niedrige oder keine Magenschädigung nach oraler Dosierung in Mengen, die signifikant höher sind als die therapeutische Dosis, in Versuchstieren; sehr niedrige akute, orale Toxizität in Versuchstieren; orale, analgetische Wirksamkeit (vom "Peripher"typus, zum Unterschied von Opiatanalgetika), die jener von Acetylsalicylsäure überlegen ist; orale Antiarthritis-wirksamkeit in einem Rattenadjuvansarthritismodell bei therapeutischer Dosierung; orale antipyretische Wirksamkeit; Wirkungsdauer die eine einmalige oder zweimalige Dosierung pro Tag gestatten kann; die Fähigkeit zur Verringerung von Knochenresorption in Arthritismodellen; Potential zur Änderung pathologischer Knochenverformung und Rückformung; Potential zur Regelung der abnormalen Immunreaktion, welche mit arthritischem Zustand verbunden ist; und Potential zur Verringerung von durch enzymatischen Angriff entstehender Gewebeerstörung in arthritischen Gelenken.

Pharmazeutisch annehmbarer Träger

Außer dem entzündungshemmenden Mittel, wie oben beschrieben, enthalten die erfindungsgemäß hergestellten pharmazeutischen Zusammensetzungen im wesentlichen einen pharmazeutisch annehmbaren Träger. Der Ausdruck "pharmazeutisch annehmbarer Träger" bedeutet im Rahmen der Erfindung ein oder mehrere verträgliche, feste oder flüssige Füllstoffverdünnungsmittel oder Einkapselungssubstanzen, die zur Verabreichung an einen Menschen oder ein niedrigeres Tier geeignet sind. Unter "verträglich" ist im Rahmen der Erfindung zu verstehen, daß die Komponenten der pharmazeutischen Zusammensetzung geeignet sind, mit dem entzündungshemmenden Mittel und untereinander so vermengt zu werden, daß keine Wechselwirkung auftritt, durch welche die pharmazeutische Wirksamkeit der pharmazeutischen Zusammensetzung unter üblichen Gebrauchsbedingungen wesentlich verringert werden würde. Pharmazeutisch annehmbare Träger müssen selbstverständlich ausreichend hohe Reinheit und ausreichend niedrige Toxizität haben, damit sie zur Verabreichung an den zu behandelnden Menschen oder an das zu

behandelnde Tier geeignet sind.

Einige Beispiele von Substanzen, die als pharmazeutisch annehmbare Träger dienen können, sind Zucker, wie Lactose, Glucose und Saccharose; Stärken, wie Maisstärke und Kartoffelstärke; Cellulose und ihre Derivate, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Ethylcellulose, Celluloseacetat; pulverförmiger Traganth; Malz; Gelatine; Talk; Stearinsäure; Magnesiumstearat; Calciumsulfat; pflanzliche Öle, wie Erdnußöl, Baumwollsaamenöl, Sesamöl, Olivenöl, Maisöl und Theobromaöl; Polyole, wie Propylenglycol, Glycerin, Sorbit, Mannit und Polyethylenglycol; Agar; Alginsäure; pyrogenfreies Wasser; isotonische Kochsalzlösung; und Phosphatpufferlösungen, sowie andere, in pharmazeutischen Formulierungen verwendete, nicht-toxische, verträgliche Substanzen. Netzmittel und Gleitmittel, wie Natriumlaurylsulfat, sowie Färbemittel, Aromatisierungsmittel, Exzipientien, Tablettierungshilfsmittel, Stabilisatoren, Antioxydationsmittel und Konservierungsmittel, können auch vorliegen. Andere verträgliche, pharmazeutische Zusätze und Wirkstoffe (z.B. andere NSAI-Arzneimittel; Schmerzkiller; Muskelrelaxantien) können dem pharmazeutisch annehmbaren Träger zur Verwendung in den erfindungsgemäß hergestellten Zusammensetzungen einverleibt werden.

Die Wahl eines pharmazeutisch annehmbaren Trägers zur Verwendung im Zusammenhang mit den erfindungsgemäß hergestellten entzündungshemmenden Mitteln wird im wesentlichen durch den Weg, auf dem die Verbindung zu verabreichen ist, bestimmt. Falls die Verbindung zu injizieren ist, ist der bevorzugte, pharmazeutisch annehmbare Träger sterile, physiologische Kochsalzlösung mit blutverträglichem Suspendiermittel, deren pH auf etwa 7,4 eingestellt worden ist. Geeignete pharmazeutisch annehmbare Träger für topische Anwendung umfassen jene, die zur Verwendung in Cremes, Gels, Binden u.dgl. geeignet sind.

Die bevorzugte Verabreichungsart der erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen ist die orale. Die bevorzugte Einheitsdosierungsform stellen daher Tabletten, Kapseln und dgl. dar, die eine sichere und wirksame Menge der erfindungsgemäß hergestellten entzündungshemmenden Verbindung enthalten, welche Menge vorzugsweise 10 mg bis 3500 mg, in höher bevorzugtem Maße 25 mg bis 1000 mg, und in am meisten bevorzugter Weise 50 mg bis 600 mg beträgt. Pharmazeutisch annehmbare Träger, die zur Herstellung von Einheitsdosierungsformen zur oralen Verabreichung geeignet sind, sind auf dem Fachgebiet wohlbekannt. Deren Auswahl wird von sekundären Überlegungen, wie Geschmack, Kosten und Lagerstabilität abhängen, welche für die Zwecke der vorliegenden Erfindung nicht kritisch sind und die ohne Schwierigkeiten von einem Fachmann angestellt werden können.

Der im Zusammenhang mit den erfindungsgemäß hergestellten entzündungshemmenden Mitteln angewendete, pharmazeutisch annehmbare Träger wird in einer ausreichenden Konzentration angewendet, um ein praktisches Größe: Dosierungs-Verhältnis zu erhalten. Die pharmazeutisch annehmbaren Träger können insgesamt 0,1 Gew.-% bis 99,9 Gew.-% der erfindungsgemäß hergestellten pharmazeutischen Zusammensetzungen, vorzugsweise 20 Gew.-% bis 80 Gew.-%, und in am höchsten bevorzugter Weise 20 Gew.-% bis 40 Gew.-%, ausmachen.

Methode zur Behandlung von durch Entzündung gekennzeichneten Erkrankungen bei Tieren

Ein anderer Aspekt der vorliegenden Erfindung sind Methoden zur Behandlung von durch Entzündung gekennzeichneten Erkrankungen bei Tieren. Solche Methoden umfassen die Verabreichung einer sicheren und wirksamen Menge eines oben beschriebenen, erfindungsgemäß hergestellten entzündungshemmenden Mittels an ein eine solche Behandlung benötigendes Tier.

Die bevorzugte Verabreichungsart ist die orale, doch sind auch andere bekannte Verabreichungsmethoden vorgesehen, z.B. dermatomukosal (z.B. dermal, rektal u.dgl.) und parenteral (z.B. durch subcutane Injektion, intramuskuläre Injektion, intra-artikuläre Injektion, intravenöse Injektion u.dgl.). Eine Verabreichung über das Auge sowie durch Inhalation ist auch umfaßt. Somit umfassen spezifische Verabreichungsarten, ohne Beschränkung darauf, orale, transdermale, mukosale, sublinguale, intramuskuläre, intravenöse, intraperitoneale und subcutane Verabreichung sowie topisches Aufbringen.

Der Ausdruck "durch Entzündung gekennzeichnete Erkrankungen", wie er im Rahmen der Erfindung verwendet wird, bedeutet Erkrankungen, die dafür bekannt sind, daß sie Entzündung umfassen, wie Arthritis (z.B. rheumatoide Arthritis; Osteoarthritis; psoriatische Arthritis; juvenile Arthritis; Reiter's Syndrom; infektiöse Arthritis; ankylose Spondylitis; systemischer Lupus

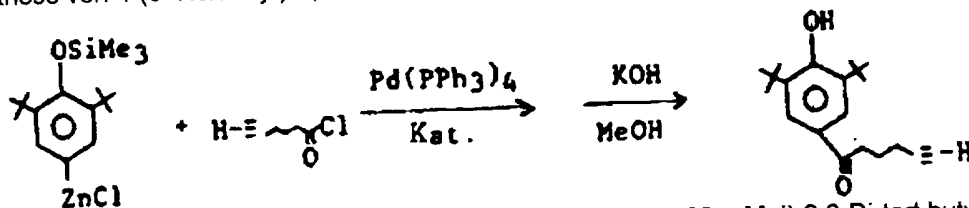
erythematosis; und Gicht), sowie das Vorliegen von Entzündung, unabhängig davon, ob diese mit einer feststellbaren Erkrankung verbunden ist. Durch Entzündung gekennzeichnete Erkrankungen umfassen weiterhin Entzündung des Gastrointestinaltraktes, darunter der Mundraum (z.B. mit Gingivitis oder Perio-dontalerkrankung verbundene Entzündung) und der Darm (z.B. Entzündung, die mit entzündlicher Darmerkrankung verbunden ist); mit dermatologischen Erkrankungen verbundene Entzündung (z.B. Psoriasis); und mit dem Atmungstrakt verbundene Entzündung (z.B. pulmonale Entzündung).

Der Ausdruck "sichere und wirksame Menge", wie er im Rahmen der Erfindung verwendet wird, bedeutet eine Menge einer Verbindung oder Zusammensetzung, die genügend groß ist, um den zu behandelnden Zustand in positivem Sinne signifikant zu beeinflussen, die jedoch niedrig genug ist, um ernste Nebenwirkungen (bei einem vertretbaren Vorteils-/Risiko-Verhältnis) im Rahmen sorgfältiger medizinischer Beurteilung zu vermeiden. Die sichere und wirksame Menge des entzündungshemmenden Mittels wird mit dem besonderen zu behandelnden Zustand, dem Alter und dem physischen Zustand des zu behandelnden Patienten, der Schwere des Zustandes, der Dauer der Behandlung, der Art der gleichzeitigen Therapie, dem spezifischen, angewendeten entzündungshemmenden Mittel, dem besonderen verwendeten, pharmazeutisch annehmbaren Träger und dgl. Faktoren im Rahmen des Wissens und der Erfahrung des behandelnden Arztes variieren. Einzeldosierungen können jedoch im Bereich von 10 mg bis 3500 mg, oder von 0,2 mg/kg Körpergewicht bis 70 mg/kg Körpergewicht, variieren. Bevorzugte Einzeldosierungen betragen 50 mg bis 600 mg, oder 1 bis 12 mg/kg Körpergewicht. Es können bis zu 6 Einzeldosen pro Tag verabreicht werden.

Die folgenden Beispiele beschreiben und veranschaulichen bevorzugte Ausführungsformen im Rahmen der vorliegenden Erfindung. Die Beispiele werden lediglich zum Zwecke der Veranschaulichung gegeben und sind nicht als Beschränkungen der vorliegenden Erfindung anzusehen, da viele Variationen derselben möglich sind, ohne von ihrem Wesen und Umfang abzuweichen. Alle Temperaturangaben bedeuten °C.

Beispiel 1

Synthese von 4-(5'-Hexinoyl)-2,6-di-tert.butylphenol:



Ein Gemisch aus 0,24 g (10 mMol) Magnesium, 2,14 g (6,00 mMol) 2,6-Di-tert.butyl-4-brom-1-trimethylsiloxybenzol [welches aus Di-tert.butylphenol durch aufeinanderfolgende Umsetzungen mit Brom (CH_2Cl_2 , 0° C, 15 min) und n-Butyllithium (THF, -78° C, 15 min)/Chlortrimethylsilan (-78→25° C, 18 h) hergestellt worden ist] und einigen Tropfen 1,2-Dibrom-ethan in 25 ml THF wird 2 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt und dann bei 0° zu einem Gemisch aus 1,09 g (8,00 mMol) Zinkchlorid in 25 ml THF zugegeben. Der entstandene Schlamm wird 15 Minuten lang bei Zimmertemperatur gerührt und dann aufeinanderfolgend mit 0,30 g (5 Mol-%) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium und 5,0 mMol 5-Hexino-ylchlorid [welches durch aufeinanderfolgende Behandlung von 5-Hexinsäure in Ether mit n-Butyllithium (5,0 mMol, 0° → RT) und Oxalylchlorid (5,0 mMol, RT→40°, hergestellt wird, wobei das entstandene Säurechlorid in situ verwendet wird)] behandelt. Nach einstündigem Rühren bei Zimmertemperatur wird das Gemisch in gesättigte NH_4Cl -Lösung gegossen. Die Schichten werden getrennt, und der wässrige Teil wird mit Pentan extrahiert. Die vereinigte, organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Das rohe, konzentrierte Keton wird dann mit 25 ml Methanol und 25 ml THF verdünnt und anschließend bei 25° mit 5 ml 1N KOH behandelt. Nach einstündigem Rühren wird das Gemisch in 1N HCl gegossen. Der wässrige Teil wird mit Pentan extrahiert, und die vereinigte organische Phase wird mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Das Konzentrat wird durch Flashchromatographie (Kieselsäuregel, 5 % EtOAc/Hexan, R_f = 0,26) gereinigt, wobei 0,78 g (52 %) der in der Überschrift angegebenen Verbindung erhalten

werden: F. 62-63°; IR (CCl₄) 3640(s), 3320(m), 2960(s), 2120(w), 1675(s), 1320(m), 1160(m), 630(m) cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1,45(s, 18H), 1,8-2,4(m, 5H), 2,95(t, 2H), 5,60(s, 1H), 7,70(s, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 17,98, 23,35, 30,15, 34,39, 36,47, 69,07, 83,90, 125,78, 128,81, 135,83, 158,41, 198,95 ppm.

5

Beispiel 2

Synthese von 4-(5'-Hexenoyl)-2,6-di-tert.butylphenol

In gleicher Weise wie oben in Beispiel 1 beschrieben, werden 0,88 g (7,8 mMol) 5-Hexensäure in das entsprechende Säurechlorid umgewandelt, mit dem Arylzinkreagens gekuppelt und dann entsilyliert, wobei nach Chromatographie (5 % EtOAc/Hexan, R_f = 0,21) und Umkristallisation (Hexan) 0,52 g (22 %) der in der Überschrift angegebenen Verbindung erhalten werden: F. 72-73°; IR (CCl₄) 3630(s), 2950(s), 1670(s), 1585(m), 910(m) cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1,40(s, 18H), 1,6-2,1(m, 4H), 2,80(t, 2H), 4,7-5,1(m, 2H), 5,3-6,1(m, 1H), 5,60(s, 1H), 7,75(s, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 23,85, 30,16, 33,33, 34,37, 37,18, 115,15, 125,78, 128,96, 135,79, 138,17, 158,32, 199,47 ppm.

15

Beispiel 3

Synthese von 4-(4'-Pentinoyl)-2,6-di-tert.butylphenol

Nach der allgemeinen Verfahrensweise, die oben in Beispiel 1 beschrieben ist, werden 0,98 g (10,0 mMol) 4-Pentinsäure in das entsprechende Säurechlorid umgewandelt, mit dem Arylzinkreagens gekuppelt und dann entsilyliert, wobei nach Chromatographie (5 % EtOAc/Hexan, R_f = 0,17) und Umkristallisation (Hexan) 0,64 g (22 %) der in der Überschrift angegebenen Verbindung erhalten werden: F. 100 - 101°; IR (CCl₄) 3620(s), 3300(m), 2950(s), 2110(w), 1665(s), 1190(s) cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1,45(s, 18H), 1,90(t, 1H), 2,3-2,8(m, 2H), 2,9-3,3(m, 2H), 5,65(s, 1H), 7,75(s, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 13,44, 30,15, 34,38, 37,02, 68,60, 83,75, 125,78, 128,42, 135,87, 158,57, 196,84 ppm.

25

Beispiel 4

Synthese von 4-(2'-Methyl-5'-hexinoyl)-2,6-di-tert. butylphenol

Nach einer gleichen Verfahrensweise wie jener, die oben in Beispiel 1 beschrieben ist, werden 1,23 g (9,75 mMol) 2-Methyl-5-hexinsäure (die aus 5-Hexinsäure nach der Reaktionsfolge: Silylierung der Dreifachbindung unter Verwendung von LDA/Chlortrimethylsilan, Alkylierung unter Verwendung von LDA/Methyliodid und Entsilylierung unter Verwendung von KF·2H₂O/DMF hergestellt worden ist) in das entsprechende Säurechlorid umgewandelt, mit dem Arylzinkreagens gekuppelt und dann entsilyliert, wobei nach Chromatographie (5 % EtOAc/Hexan, R_f = 0,23) 0,76 g (25 %) der in der Überschrift angegebenen Verbindung erhalten werden: IR (CDCl₃) 3620(s), 3300(m), 2960(s), 2110(w), 1660(s), 1580(m), 1210(s), 630(m) cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) δ(ppm) 1,15(d, 3H), 1,40(s, 18H), 1,7-2,2(m, 4H), 3,4(m, 1H), 5,50(s, 1H), 7,65(s, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 16,39, 17,29, 30,19, 32,32, 34,44, 38,33, 69,00, 83,93, 126,23, 128,20, 135,87, 158,50, 203,25 ppm.

40

Beispiel 5

Synthese von 4-(4'-Pentenoyl)-2,6-di-tert.butylphenol

Nach der oben in Beispiel 1 beschriebenen, repräsentativen Verfahrensweise wird 1,00 g (10,0 mMol) 4-Pentensäure in das entsprechende Säurechlorid umgewandelt, mit dem Arylzinkreagens gekuppelt und dann entsilyliert, wobei nach Chromatographie (5 % EtOAc/Hexan, R_f = 0,25) 1,51 g (52 %) der in der Überschrift angegebene Verbindung erhalten werden. Nach Umkristallisation aus Hexan erhält man 0,71 g des Produktes; F. 89 - 90°; IR (CHCl₃) 3630(s), 2960(s), 1665(s), 1585(m), 1160(s), 995(w), 915(s) cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1,40(s, 18H), 2,35(t, 2H), 2,7-3,0(m, 2H), 4,6-5,0(m, 2H), 5,3-5,9(m, 1H), 5,50(s, 1H), 7,60(s, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ (Protonenteilentkopplungsmultiplizität) 28,58(t), 30,16(q), 34,42(s), 37,37(t), 115,10(t), 125,75(d), 128,89(s), 135,85(s), 137,71(d), 158,34(s), 198,61(s) ppm.

50

Beispiel 6

Synthese von 4-[(S)-(-)-3'-Methyl-5'-hexinoyl]-2,6-di-tert.butylphenol

55

In gleicher Weise wie bei der allgemeinen, oben in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrensweise werden 1,03 g (8,20 mMol) S-(-)-3-Methyl-5-hexinsäure ($[\alpha]_D^{25} = -11,80^\circ$, Ether; die aus R-(-)-Methyl-3-hydroxy-2-methylpropionat nach der Reaktionsfolge: Schutz als THP-Ether, Reduktion mit LiAlH_4 , Umwandlung des Alkohols in das Tosylat und dann in das Bromid, Behandlung mit Lithiumacetylid-EDA in DMSO, Silylierung des Acetyls, Abspaltung der Schutzgruppen des THP-geschützten Alkohols, Umwandlung des Alkohols in das Tosylat und dann in das Nitril, sowie Hydrolyse des Nitrils unter Verwendung von KOH hergestellt worden ist) in das entsprechende Säurechlorid umgewandelt, mit dem Arylzinkreagens gekuppelt und dann entsilyliert, wobei nach Chromatographie (5 % EtOAc/Hexan, $R_f = 0,20$) und Umkristallisation (Heptan) 0,761 g (30 %) der in der Überschrift angegebenen Verbindung erhalten werden:

$[\alpha]_D^{25} = -11,7^\circ$; F. 67-68,5°; IR (CDCl_3) 3630(s), 3310(s), 2950(s), 2110(w), 1660(s), 1590(s), 1425(s), 1310(s), 1245(s), 1210(s) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 1,0-1,2(m, 4H), 1,40(s, 18H), 1,90(t, 1H), 2,0-3,0(m, 4H), 5,65(s, 1H), 7,70(s, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ (Protonenteilentkopplungsmultiplizität) 19,75(q), 25,61(t), 29,17(d), 30,15(q), 34,39(s), 43,63(t), 70,02(d), 82,56(s), 125,90(d), 129,03(s), 135,83(s), 158,44(s), 198,78(s) ppm.

Beispiel 7

Synthese von 4-[(R)-(+)-3'-Methyl-5'-hexinoyl]-2,6-di-tert.butylphenol

Nach der allgemeinen, oben in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrensweise werden 1,03 g (8,20 mMol) R-(+)-3-Methyl-5-hexinsäure ($[\alpha]_D^{26} = +11,90^\circ$, Ether, welche aus S-(+)-Methyl-3-hydroxy-2-methylpropionat nach im wesentlichen der gleichen Reaktionsfolge, wie im obigen Beispiel 6 für das Stereoisomer angegeben, hergestellt worden ist, in das entsprechende Säurechlorid umgewandelt, mit dem Arylzinkreagens gekuppelt und dann entsilyliert, wobei nach Chromatographie (5 % EtOAc/Hexan, $R_f = 0,20$) und Umkristallisation (Heptan) 0,752 g (29 %) der in der Überschrift angegebenen Verbindung erhalten werden: (α) $_D^{28} = +12,2^\circ$; F. 67-68,5°; IR (CDCl_3) 3630(s), 3310(m), 2950(s), 2110(w), 1660(s), 1590(s), 1425(s), 1310(s), 1245(s), 1210(s) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 1,0-1,2(m, 4H), 1,40(s, 18H), 1,90(t, 1H), 2,0-3,0(m, 4H), 5,65(s, 1H), 7,70(s, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ (Protonenteilentkopplungsmultiplizität) 19,75(q), 25,61(t), 29,17(d), 30,15(q), 34,39(s), 43,63(t), 70,02(d), 82,56(s), 125,90(d), 129,03(s), 135,83(s), 158,44(s), 198,78(s) ppm.

Beispiel 8

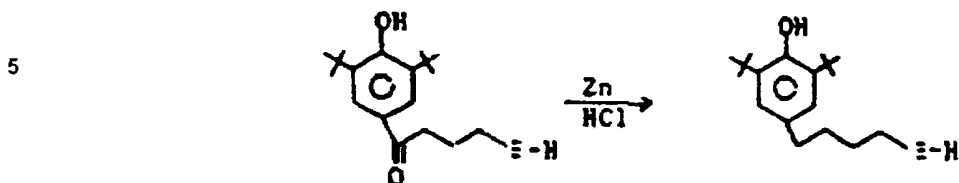
Synthese von 1-(5'-Hexinoyl)-3,5-di-tert.butylbenzol

Ein Gemisch aus 0,73 g (30 mMol) Magnesium, 4,04 g (15,0 mMol) 1-Brom-3,5-di-tert.butylbenzol (welches durch Bromierung von 1,3,5-Tri-tert.butylbenzol mit Br_2/Fe hergestellt worden ist) und einigen Tropfen 1,2-Dibromethan in 25 ml THF wird 2 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt und dann bei 0° einem Gemisch aus 2,73 g (20,0 mMol) Zinkchlorid und 40 ml THF zugesetzt. Die entstandene Aufschlämmung wird bei Zimmertemperatur 15 Minuten lang gerührt und dann aufeinanderfolgend mit 0,70 g (15 Mol-%) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium und 1,56 g (12,0 mMol) 5-Hexinoylchlorid behandelt. Nach zweistündigem Rühren bei Zimmertemperatur wird das Gemisch in gesättigte NH_4Cl -Lösung gegossen. Die Schichten werden getrennt, und der wässrige Teil wird mit Pentan extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Das Konzentrat wird durch Flashchromatographie (Kieselsäuregel, 2 % EtOAc/Hexan, $R_f = 0,19$) gereinigt, wobei 2,58 g (75 %) der in der Überschrift angegebenen Verbindung erhalten werden:

IR (rein) 3300(m), 2975(s), 2110(w), 1680(s), 1595(m), 1365(s), 1250(m), 1220(m), 705(s) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 1,25(s, 18H), 1,7-2,3(m, 5H), 2,90(t, 2H), 7,40(d, J = 3Hz; 1H), 7,60(d, J = 3Hz, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) (Protonenteilentkopplungsmultiplizität) δ 17,88(t), 23,13(t), 31,37(q), 34,91(s), 36,93(t), 69,25(d), 83,69(s), 122,25(d), 127,06(d), 136,78(s), 151,06(s), 199,69(s) ppm.

Beispiel 9

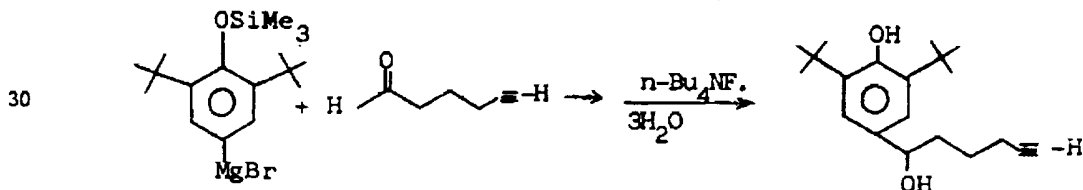
Synthese von 4-(5'-Hexinyl)-2,6-di-tert.butylphenol



10 Zinkamalgam wird hergestellt, indem man 4,0 g (60 mMol) Zinkgranulat bis zur vollständigen Bedeckung des Metalls mit ausreichender 5 %iger Mercurichloridlösung behandelt. Nach einstündigem Stehenlassen wird die Flüssigkeit aus dem Kolben dekantiert, und dem Reaktionsgemisch wird eine Lösung von 3,00 g (10,0 mMol) 4-(5'-Hexinoyl)-2,6-di-tert.butylphenol (wie in Beispiel 1 oben) in 25 ml Ethanol, gefolgt von einem Zusatz von 2 ml konz. HCl, zugegeben. Das Gemisch wird 2 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt und dann mit weiteren 2 ml konz. HCl behandelt. Nach Kochen unter Rückfluß über Nacht wird die Reaktionlösung in 50 ml 10 %iger NaCl-Lösung gegossen und mit Ether extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird getrocknet (MgSO_4) und durch Flashchromatographie (5 % EtOAc/Hexan, $R_f = 0,63$) und Kugelrohrdestillation (Ofentemperatur $130^\circ/0,04$ torr) gereinigt, wobei 0,90 g (32 %) der in der Überschrift angegebenen Verbindung erhalten werden: IR (CHCl_3) 3640(s), 3310(m), 2955(s), 2110(w), 1430(s), 1160(m), 630(m), cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 1,35(s, 18H), 1,4-2,6(m, 8H), 1,80 (t, 1H), 4,90(s, 1H) 6,80(s, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 18,28, 28,20, 30,35, 30,88, 34,20, 35,32, 68,21, 84,10, 124,68, 132,71, 135,58, 151,70 ppm.

Beispiel 10

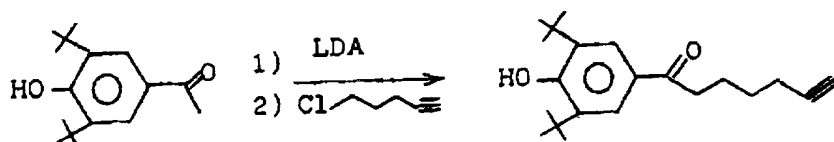
Synthese von 4-(1'-Hydroxy-5'-hexinyl)-2,6-di-tert.butylphenol



35 Ein Gemisch aus 3,0 g (120 mMol) Magnesium, 25,7 g (72,0 mMol) 2,6-Di-tert.butyl-4-brom-1-trimethylsilyloxybenzol und einigen Tropfen 1,2-Dibromethan in 350 ml THF wird 2 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt und dann auf -78° gekühlt, worauf 5,78 g (60,0 mMol) 5-Hexinal (der durch Oxydation von 5-Hexin-1-ol unter Verwendung von Pyridiniumchlorchromat hergestellt worden ist) zugesetzt werden. Das Reaktionsgemisch wird 15 Minuten lang bei -78° gerührt und dann auf 0° erwärmen gelassen, bei welcher Temperatur es weitere 30 Minuten gerührt wird. Das Gemisch wird in gesättigte NH_4Cl -Lösung gegossen, und die wässrige Schicht wird mit Pentan extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Das rohe, silylierte Zwischenprodukt wird eingeengt, in 300 ml THF gelöst und bei Zimmertemperatur mit 28,5 g (90,0 mMol) Tetra-n-butylammoniumfluoridtrihydrat behandelt. Nach einstündigem Rühren des Gemisches bei 25° wird es in gesättigte NH_4Cl -Lösung gegossen, und die Schichten werden getrennt. Der wässrige Teil wird mit Pentan extrahiert, und die vereinigte organische Phase wird mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und dann getrocknet (MgSO_4). Das Konzentrat wird durch Flashchromatographie (10 % EtOAc/Hexan, $R_f = 0,16$) und Umkristallisation (Hexan) gereinigt, wobei 5,38 g (30 %) der in der Überschrift angegebenen Verbindung erhalten werden: F. $70-71^\circ$, IR (CCl_4) 3620(s), 3310(m), 2960(s), 1430(s), 1160(s), 630(m) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 1,40(s, 18H), 1,5-2,3(m, 8H), 4,50(t, 1H), 5,15(s, 1H), 7,10(s, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ δ 18,09, 24,88, 30,19, 34,22, 37,69, 68,51, 74,37, 84,25, 122,46, 135,16, 135,75, 153,04 ppm.

Beispiel 11

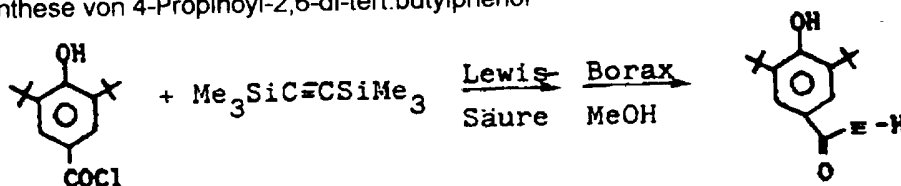
Synthese von 4-(6'-Heptinoyl)-2,6-di-tert.butylphenol



Eine Lösung von 2,24 ml (16,0 mMol) Diisopropylamin in 75 ml THF wird bei -78° mit 5,36 ml (15,0 mMol) 2,80M n-Butyllithium behandelt. Die Lösung wird auf 0° erwärmt und weitere 15 Minuten gerührt, dann wieder auf -78° gekühlt und mit 1,80 g (7,25 mMol) 4-Acetyl-2,6-di-tert.-butylphenol (das durch Friedel-Crafts-Acylierung von 2,6-Di-tert.butylphenol unter Verwendung von Acetylchlorid und Titan-tetrachlorid hergestellt worden ist) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird auf 0° erwärmen gelassen und 30 Minuten gerührt. Der viskose, weiße Schlamm wird dann nacheinander mit 5,0 ml HMPA und 0,83 g (8,0 mMol) 5-Chlor-1-pentin behandelt und anschließend auf 25° erwärmen gelassen, bei welcher Temperatur er eine Stunde lang gerührt wird. Das Reaktionsgemisch wird in 1N HCl gegossen, und die vereinigten organische Phase wird mit 1N HCl, wässrige Teil wird mit Pentan extrahiert, und die vereinigten organische Phase wird mit 1N HCl, ges. NaHCO_3 , ges. NaCl gewaschen und dann getrocknet (MgSO_4). Nach Entfernen des verbliebenen 4-Acetyl-2,6-di-tert.butylphenols durch Kristallisation unter Verwendung von Hexan wird das Konzentrat durch Flashchromatographie (10 % EtOAc/Hexan, $R_f = 0,33$) und Umkristallisation (Heptan) gereinigt, wobei 0,422 g (19 %) der in der Überschrift angegebenen Verbindung erhalten werden: F. $76 - 78^{\circ}$; IR (CDCl_3) $3630(\text{s})$, $3310(\text{m})$, $2960(\text{s})$, $2110(\text{w})$, $1665(\text{s})$, $1585(\text{m})$, $1215(\text{s})$, $630(\text{m}) \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) $1,40(\text{s}, 18\text{H})$, $1,5-2,0(\text{m}, 5\text{H})$, $2,20(\text{t}, 2\text{H})$, $2,85(\text{t}, 2\text{H})$, $5,60(\text{s}, 1\text{H})$, $7,70(\text{s}, 2\text{H})$; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ $18,36$, $23,79$, $28,24$, $30,19$, $34,41$, $37,50$, $68,53$, $84,21$, $125,79$, $128,89$, $135,79$, $158,34$, $199,26 \text{ ppm}$.

Beispiel 12

Synthese von 4-Propinoyl-2,6-di-tert.butylphenol



Eine Lösung von 3,40 g (20,0 mMol) Bis(trimethylsilyl)-acetylen und 4,03 g (15,0 mMol) 3,5-Di-tert.butyl-4-hydroxy-benzoylchlorid [welches aus 3,5-Di-tert.butyl-4-hydroxy-benzoesäure durch Behandlung mit Oxalylchlorid (Benzol, 60° , 2 h) hergestellt worden ist] in 80 ml Methylenchlorid wird bei -78° mit 1,78 ml (16,5 mMol) Titan-tetrachlorid behandelt. Das entstandene dunkle Gemisch wird bei -78° 30 Minuten lang gerührt und dann auf 0° erwärmen gelassen und weitere 30 Minuten gerührt. Die Reaktionslösung wird in 3N HCl gegossen, und die Schichten werden getrennt. Der wässrige Teil wird mit Pentan extrahiert, und die vereinigten organische Phase wird mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Das rohe Silylacetylen-zwischenprodukt wird eingeeengt, in 100 ml Methanol aufgelöst und dann bei Zimmertemperatur mit 20 ml 0,01M Boraxlösung behandelt. Nach Rühren des Gemisches über Nacht bei 25° wird es in 3N HCl gegossen, und die wässrige Schicht wird mit Pentan extrahiert. Die vereinigten organische Phase wird mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Nach Umkristallisation aus Hexan erhält man 2,40 g (62 %) der in der Überschrift angegebenen Verbindung: F. $100-101^{\circ}$; IR (CCl_4) $3620(\text{s})$, $3300(\text{m})$, $2950(\text{s})$, $2090(\text{m})$, $1640(\text{s})$, $1580(\text{s})$, $1290(\text{s})$, $1215(\text{vs}) \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) $1,45(\text{s}, 18\text{H})$, $3,30(\text{s}, 1\text{H})$, $5,80(\text{s}, 1\text{H})$, $8,00(\text{s}, 2\text{H})$; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ $30,09$, $34,41$, $79,84$, $80,80$, $127,76$, $128,51$, $136,34$, $160,02$, $176,67 \text{ ppm}$.

Beispiel 13

Synthese von 4-[(E)-1'-Penten-4'-in-3'-on]-2,6-di-tert.-butylphenol

Nach Kupplung von (E)-3-(3',5'-Di-tert.butyl-4'-hydroxy-phenyl)propenoylchlorid (welches nach der Reaktionsfolge:

Wittig-Reaktion von 3,5-Di-tert.butyl-4-hydroxybenzaldehyd mit (Carboethoxymethylen)tri-phenylphosphoran, Hydrolyse des Esterrestes und Umsetzung mit Oxalylchlorid hergestellt worden

ist) mit Bis(trimethylsilyl)acetylen in gleicher Weise wie oben in Beispiel 12 beschrieben, zur Gewinnung des entsprechenden silylierten Alkins, wird die Entsilylierung zur Freisetzung des endständigen Inons wie folgt vorgenommen: Eine Lösung von 1,25 g (3,5 mMol) 4-[(E)-5'-Trimethylsilyl-1'-pentin-4'-in-3'-on]-2,6-di-tert.butylphenol in einem Gemisch aus 20 ml THF und 30 ml Methanol wird bei Zimmertemperatur mit 10 ml 0,01N Boraxlösung behandelt und vier Stunden lang gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann in 1N HCl gegossen, und die Schichten werden getrennt. Der wässrige Teil wird mit Pentan extrahiert, und die vereinigte organische Phase wird mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Das Konzentrat wird durch Flashchromatographie (10 % EtOAc/Hexan, R_f = 0,20) gereinigt, wobei 0,80 g (80 %) der in der Überschrift angegebenen Verbindung erhalten werden: F. 101-102°; IR (CHCl₃) 3620(s), 3300(m), 2950(s), 2090(m), 1615(s), 1580(s), 970(m) cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1,40(s, 18H), 3,10(s, 1H), 5,45(s, 1H), 6,45(d, J = 16 Hz, 1H), 7,20(s, 2H), 7,60(d, J = 16 Hz, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ (Protonenteilentkopplungsmultiplizität) 29,96(q), 34,20(s), 78,70(d), 80,01(s), 125,11 (zwei Kohlenstoffatome, d und s), 126,26(d), 136,64(s), 151,16(d), 157,25(s), 177,41(s) ppm.

Beispiel 14

Synthese von 4-(4'-Pentin-3'-on)-2,6-di-tert.butylphenol

Nach Kupplung von 3-(3',5'-Di-tert.butyl-4-trimethyl-siloxyphenyl)propionylchlorid (welches nach der Reaktionsfolge: Umsetzung des aus 2,6-Di-tert.butyl-4-brom-1-tri-methylsiloxybenzol erhaltenen Grignard-Reagens mit Ethylenoxid, Umwandlung des Alkoholrestes in das Tosylat und anschließend in das Bromid, Grignard-Herstellung und anschließende Kohlensäurebehandlung, sowie Umsetzung mit Oxalylchlorid hergestellt worden ist) mit Bis(trimethylsilyl)acetylen zur Gewinnung des entsprechenden silylierten Alkins nach einer gleichen Verfahrensweise wie jener, die oben in Beispiel 12 beschrieben ist, wird die Entsilylierung zur Freisetzung des endständigen Inons wie folgt vorgenommen. Eine Lösung von 27,1 g (63,0 mMol) 4-(5'-Trimethylsilyl-4'-pentin-3-on)-2,6-di-tert.butyl-1-trimethylsiloxybenzol in 200 ml THF und 125 ml Methanol wird bei Zimmertemperatur mit 370 ml 0,01M Boraxlösung behandelt. Nach 90 Minuten dauerndem Rühren bei 25° wird das Reaktionsgemisch in 1N HCl gegossen, und die Schichten werden getrennt. Der wässrige Teil wird mit Pentan extrahiert, und die vereinigte organische Phase wird mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und dann getrocknet (MgSO₄). Das Konzentrat wird durch Flashchromatographie (3 % EtOAc/Hexan, R_f = 0,15) gereinigt, wobei 14,5 g (80 %) der in der Überschrift angegebenen Verbindung erhalten werden, die weiterhin aus Hexan umkristallisiert wird: F. 52 - 53°; IR (CDCl₃) 3640(s), 3300(m), 2960(s), 2090(s), 1675(s), 1435(s), 1100(m) cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1,45(s, 18H), 2,90(s, 4H), 3,15(s, 1H), 5,05(s, 1H), 7,00(s, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ (Protonenteilentkopplungsmultiplizität) 29,65(t), 30,30(q), 34,29(s), 47,49(t), 78,64(d), 81,47(s), 124,79(d), 130,48(s), 136,03(s), 152,21(s), 186,51(s) ppm.

Beispiel 15

Synthese von 4-(5'-Hexinoyl)-2,6-bis-trimethylsilylphenol

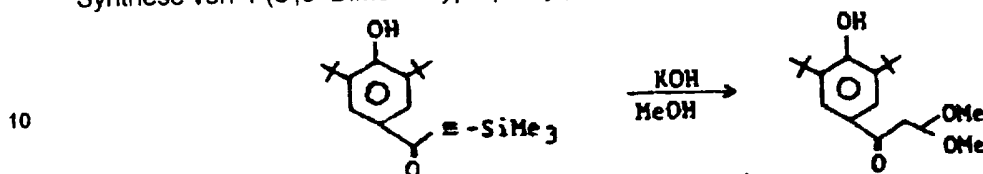
Eine Lösung von 7,04 g (18,4 mMol) 1-Trimethylsiloxy-2,4,6-tris-trimethylsilylbenzol (die aus 2,4,6-Tribrom-phenol durch Silylierung unter Verwendung von Imidazol/ Chlortrimethylsilan und anschließende Umsetzung mit Mg/Chlor-trimethylsilan in rückfließendem THF hergestellt worden ist) wird nacheinander bei -78° mit 2,65 g (20,3 mMol) 5-Hexinoylchlorid und 2,23 ml (20,7 mMol) Titan-tetrachlorid behandelt. Das Gemisch wird bei -78° 3 Stunden lang gerührt und dann in 1N HCl gegossen. Die Schichten werden getrennt, und der wässrige Teil wird mit Pentan extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird dann mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Der rohe, konzentrierte Silylether wird in einem Gemisch aus 100 ml Methanol und 130 ml THF aufgelöst und bei Zimmertemperatur mit 100 ml 0,01M Boraxlösung behandelt. Nach einstündigem Rühren des Gemisches bei 25° wird das Reaktionsgemisch in 1N HCl gegossen, und die Schichten werden getrennt. Der wässrige Teil wird mit Pentan extrahiert, und die vereinigte organische Phase wird mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Das Konzentrat wird durch Flashchromatographie (Kieselsäuregel, 5 % EtOA/Hexan, enthaltend 0,5 % Triethylamin, R_f = 0,22) gereinigt, wobei 1,28 g (21 %) der in der Überschrift angegebenen Verbindung erhalten werden:

IR (CDCl₃) 3600(s), 3300(m), 2950(s), 2110(w), 1665(s), 1565(s), 1250(s), 840(s) cm⁻¹;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 0,20(s, 18H), 1,6-2,1(m, 5H), 2,70(t, 2H), 5,30(s, 1H), 7,70(s, 2H);
 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ -0,81, 17,80, 23,14, 36,36, 68,96, 83,66, 124,19, 129,50, 137,44, 169,05, 198,65 ppm.

5 Beispiel 16

Synthese von 4-(3',3'-Dimethoxypropionyl)-2,6-di-tert.butylphenol



Eine Lösung von 11,5 g (35,0 mMol) 4-Trimethylsilylpropionyl-2,6-di-tert.butylphenol in 80 ml THF und 200 ml Methanol wird bei Zimmertemperatur mit 200 ml 1N KOH behandelt, und das Gemisch wird über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in 1N HCl gegossen, und die Schichten werden getrennt. Der wässrige Teil wird mit Ether extrahiert, und die vereinigte organische Phase wird getrocknet (MgSO_4). Das Konzentrat wird durch Flashchromatographie (10 % EtOAc/Hexan, $R_f = 0,15$) gereinigt, wobei 10,1 g (90 %) der in der Überschrift angegebenen Verbindung erhalten werden:

20 IR (CDCl_3) 3620(s), 2950(s), 1660(s), 1580(m), 1320(s), 1115(s), 1050(s) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 1,40(s, 18H), 3,15 (d, $J = 5\text{Hz}$, 2H), 3,30(s, 6H), 4,85(t, $J = 5\text{Hz}$, 1H), 5,75(s, 1H), 7,75(s, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ (Protonenteilentkopplungsmultiplizität) 30,11(q), 34,39(s), 42,26(t), 54,10(q), 102,69(d), 126,07(d), 128,94(s), 135,94(s), 158,66(s), 195,94(s) ppm.

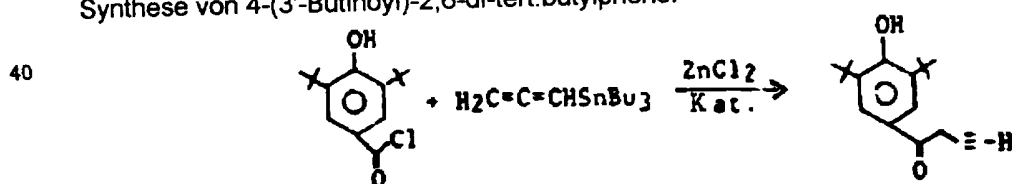
25 Beispiel 17

Synthese von 4-[2'-(1",3"-Dioxolan)acetyl]-2,6-di-tert.-butylphenol

Ein Gemisch aus 0,99 g (3,0 mMol) 4-Trimethylsilylpropionyl-2,6-di-tert.butylphenol und 20 ml (360 mMol) Ethylenglykol in 20 ml THF wird bei Zimmertemperatur mit 20 ml 1N KOH behandelt und 24 Stunden lang gerührt. Die Reaktionslösung wird in 0,5N HCl gegossen, und die Schichten werden getrennt. Der wässrige Teil wird mit Ether extrahiert, und die vereinigte organische Phase wird getrocknet (MgSO_4). Nach Reinigung des Konzentrats durch Flashchromatographie (15 % EtOAc/Hexan, $R_f = 0,31$) erhält man 0,43 g (45 %) der in der Überschrift angegebenen Verbindung: F. 102 - 103°; IR (CDCl_3) 3630, 2960, 2890, 1665, 1585, 1415, 1360, 1325, 1220, 1125, 1030 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 1,33(s, 18H), 3,10(d, 2H), 3,75(m, 4H), 5,23(t, 1H), 5,57(s, 1H), 7,63(s, 2H).

Beispiel 18

Synthese von 4-(3'-Butinoyl)-2,6-di-tert.butylphenol



45 Eine Lösung von 3,76 g (14,0 mMol) 3,5-Di-tert.butyl-4-hydroxybenzoylchlorid in 35 ml Benzol wird nacheinander bei 0° mit 3,68 g (11,2 mMol) Allenyltributylzinn (das durch Umsetzung des aus Propargylbromid stammenden Grignard-Reagens mit Tri-n-butylzinnchlorid erhalten worden ist) und 0,05 g (0,4 mMol) Zinkchlorid behandelt. Das Gemisch wird bei 0° 20 Minuten lang und dann bei Zimmertemperatur 30 Minuten lang gerührt. Eine kleine Menge (1 - 2 ml) Ameisensäure wird dem Reaktionsgemisch zugesetzt, worauf man einengt. Nach Reinigung durch Flashchromatographie (10 % Ether/Petrolether, enthaltend 0,5 % Ameisensäure, $R_f = 0,27$) und Umkristallisation (Hexan, das 0,5 % Ameisensäure enthält) erhält man 0,572 g (19 %) der in der Überschrift angegebenen Verbindung, welche etwa 10 % des isomeren 4-Butadienoyl-2,6-di-tert.butylphenols enthält; F. 94 - 96°;

55 IR(CCl_4) 3640(s), 3310(m), 2960(s), 2110(w), 1680(s), 1585(m), 1305(s), 1235(s) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$

(CDCl₃) δ (ppm) 1,40(s, 18H), 2,15(t, J = 3 Hz, 1H), 3,65(d, J = 3 Hz, 1H), 5,65(s, 1H), 7,70(s, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 30,09, 34,35, 73,05, 78, 41, 93,23, 126,55 (zwei Kohlenstoffatome?), 135,88, 158,89, 191,88 ppm.

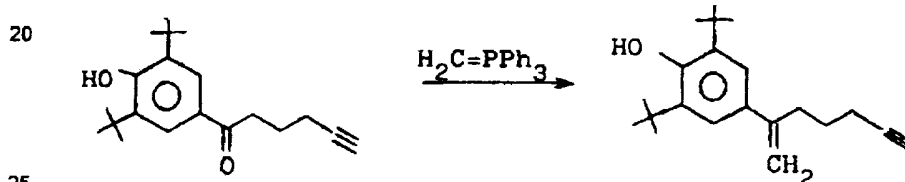
5 Beispiel 19

Synthese von 4-Butadienoyl-2,6-di-tert.butylphenol

Ein Gemisch aus 0,20 g (0,75 mMol) 4-(3'-Butinoyl)-2,6-di-tert.butylphenol und 1 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung sowie 1 ml THF wird über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt und dann in Wasser gegossen. Die Schichten werden getrennt, und der wässrige Teil wird mit Pentan extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Nach Umkristallisation (Hexan) erhält man 0,147 g (74 %) der in der Überschrift angegebenen Verbindung: F. 100-102°; IR (CCl₄) 3640(s), 3510(m), 2960(s), 1965(m), 1935(m), 1645(s), 1585(m), 1305(s), 1235(s), 1205(s) cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1,40(s, 18H), 5,10(m, 2H), 5,60(s, 1H), 6,25(t, 1H), 7,70(s, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 30,12, 34,36, 78,41 93,21, 126,64, 129,00, 135,60, 158,34, 190,05, 216,16 ppm.

Beispiel 20

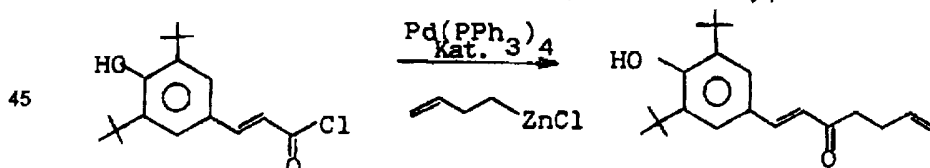
Synthese von 4-(1'-Methyliden-5'-hexinyl)-2,6-di-tert.-butylphenol



Ein Gemisch aus 8,19 g (23,0 mMol) (Methyl)-triphenylphosphoniumbromid und 50 ml Benzol wird bei 0° mit 6,67 ml (18,5 mMol) 2,76M n-Butyllithium behandelt. Das Reaktionsgemisch wird 15 Minuten lang auf 80° erhitzt und dann auf Zimmertemperatur gekühlt und mit 1,38 g (4,6 mMol) 4-(5'-Hexinoyl)-2,6-di-tert.butylphenol versetzt. Nach zweistündigem Erhitzen des Gemisches auf 80° wird es auf 25° gekühlt und in ein Gemisch aus Wasser und Pentan gegossen. Der wässrige Teil wird mit Pentan extrahiert, und die vereinigte organische Phase wird mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und dann getrocknet (MgSO₄). Das Konzentrat wird durch Flashchromatographie (Kieselsäuregel, 5 % EtOAc/Hexan, R_f = 0,53) gereinigt, wobei 1,02 g (74 %) der in der Überschrift angegebenen Verbindung erhalten werden: IR (CDCl₃) 3640 (s), 3310 (s), 2960 (s), 2110 (w), 1620 (w), 1435 (s), 1245 (s), 1155 (s), 630 (s) cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1,35(s, 18H), 1,3-2,6(m, 7H), 4,6-5,0(m, 3H), 7,0(s, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ (Protonenteilentkopplungsmultiplizität) 18,00 (t), 27,24 (t), 30,35 (q), 34,37 (zwei Kohlenstoffatome, s und t), 68,64 (d), 84,29 (s), 110,68 (t), 122,70 (d), 131,89 (s), 135,46 (s), 147,82 (s), 153,41 (s) ppm.

40 Beispiel 21

Synthese von 4-((E)-1',6'-Heptadien-3'-on)-2,6-di-tert.-butylphenol



Ein Gemisch aus 1,63 g (12,0 mMol) Zinkchlorid und 15 ml THF wird bei 0° mit 14,3 ml (10,0 mMol) 0,70M 3-Buten-1-ylmagnesiumbromid behandelt und bei Zimmertemperatur 30 Minuten lang gerührt. Die Aufschlämmung des so erhaltenen 3-Buten-1-ylzinkchlorids wird dann bei 50° zu einer Lösung von 1,18 g (4,0 mMol) (E)-3-(3',5'-Di-tert.butyl-4'-hydroxy-phenyl)propenoylchlorid und 0,23 g (5 Mol-%) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium in 15 ml THF gegeben. Nach 30 Minuten dauerndem Rühren des Gemisches bei 50° wird es in gesättigte Na₄Cl-Lösung gegossen, und die Schichten werden getrennt. Der wässrige Teil wird mit Pentan extrahiert, und die vereinigte organische Phase wird mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und dann getrocknet

(MgSO₄). Das Konzentrat wird durch Flashchromatographie (10 % EtOAc/Hexan, R_f = 0,35) und Umkristallisation (Heptan) gereinigt, wobei 0,829 g (66 %) der in der Überschrift angegebenen Verbindung erhalten werden: F. 119-120°; IR (CCl₄) 3640 (s), 3080 (w), 2965 (s), 1655 (m), 1595 (s), 1425 (s), 1155 (s) cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1,40 (s, 18H), 2,2-2,8 (m, 4H), 4,7-5,0 (m, 2H), 5,45 (s, 1H), 5,4-6,0 (m, 1H), 6,45 (d, J=16Hz, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,35 (d, J=16 Hz, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 28,43, 30,15, 34,30, 39,40, 115,09, 123,51, 125,71 (zwei Kohlenstoffatome?), 136,58, 137,42, 144,03, 156,41, 199,57 ppm.

Beispiel 22

Synthese von 4-(2',2'-Dimethoxyethyl)-2,6-di-tert.butylphenol

In gleicher Weise wie in Beispiel 16 oben beschrieben werden 2,96 g (7,91 mMol) 4-Tri-methylsilylethynyl-2,6-di-tert.butyl-1-trimethylsiloxybenzol (das aus der Tetrakis-(triphenyl-phosphin)palladium-katalysierten Umsetzung von Trimethylsilylethynylzinkchlorid mit 2,6-Di-tert.butyl-4-iod-1-trimethylsiloxybenzol erhalten worden ist) in die in der Überschrift angegebene Verbindung umgewandelt, welche durch Flashchromatographie (Kieselsäuregel; 5 % EtOAc/Hexan, R_f = 0,15) gereinigt wird:

IR (CCl₄) 3640 (m), 2950 (s), 1430 (m), 1120 (s), 1065 (m), 1045 (m) cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1,40 (s, 18H), 2,80 (d, J=7 Hz, 2H), 3,20 (s, 6H), 4,40 (t, J=7 Hz, 1H), 4,95 (s, 1H), 6,90 (s, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 30,36, 34,26, 39,38, 52,98, 105,54, 125,92, 127,64, 135,69, 152,35 ppm.

Beispiel 23

Synthese von 4-(5',5'-Dimethoxy-3'-pentinon)-2,6-di-tert.-butylphenol

Nach der gleichen Verfahrensweise wie in Beispiel 16 beschrieben, werden 1,03 g (2,40 mMol) 4-(5'-Trimethylsilyl-4'-pentin-3'-on)-2,6-di-tert.butyl-1-trimethylsiloxy-benzol in 0,195 g (19 %) der in der Überschrift angegebenen Verbindung umgewandelt, wobei Flashchromatographie (10 % EtOAc/Hexan, R_f = 0,18) als Reinigungsmethode angewendet wird: IR (CCl₄) 3650 (m), 2960 (s), 1715 (m), 1435 (s), 1125 (s) cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1,35 (s, 18H), 2,6 (m, 6H), 3,20 (s, 6H), 4,65 (t, J=7Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 6,85 (s, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 29,50, 30,37, 34,37, 46,11, 46,72, 53,84, 101,73, 124,88, 131,55, 136,01, 152,14, 206,89 ppm.

Beispiel 24

Synthese von 4-(2'-Dimethoxymethyl-4'-pentinoyl)-2,6-di-tert.butylphenol

Nach der gleichen Verfahrensweise wie der oben in Beispiel 1 beschriebenen, werden 2,41 g (14,0 mMol) 2-Di-methoxymethyl-4-pentinsäure (die nach der Reaktionsfolge: Veresterung von 4-Pentinsäure unter Verwendung von saurem Methanol, Entsilylierung unter Verwendung eines Überschusses von LDA/Chlortrimethylsilan, Titantetrachlorid-beschleunigte Reaktion mit Ortho-ameisensäuretrimethylester, und Hydrolyse des Esters und der Silylacetylenreste mit verdünnter NaOH, hergestellt worden ist) in 0,264 g (5 %) der in der Überschrift angegebenen Verbindung umgewandelt, welche durch Flashchromatographie (10 % EtOAc/Hexan, R_f = 0,17) und Umkristallisation (Heptan) gereinigt wird: F. 113-115°; IR (CDCl₃) 3630 (s), 3310 (m), 2960 (s), 1660 (s), 1580 (m), 1220 (s), 1120 (s), 1060 (s) cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1,35 (s, 18H), 1,75 (t, J=2Hz, 1H), 2,45 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,75 (q, J=7Hz, 1H), 4,40 (d, J=7Hz, 1H), 5,50 (s, 1H), 7,65 (s, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ (Protonenteilentkopplungsmultiplizität) 18,47 (t), 30,16 (q), 34,41 (s), 47,95 (d), 53,83 (q), 56,13 (q), 70,01 (d), 81,56 (s), 105,85 (d), 126,60 (d), 129,42 (s), 135,59 (s), 158,67 (s), 198,70 (s) ppm.

Beispiel 25

Synthese von 1-(5'-Hexinoyl)-3,5-bis(trifluormethyl)benzol

In gleicher Weise wie oben in Beispiel 8 beschrieben, werden 4,40 g (15,0 mMol) 1-Brom-3,5-bis(trifluormethyl)benzol in 2,40 g (65 %) der in der Überschrift angegebenen Verbindung umgewandelt, welche durch Flashchromatographie (3 % EtOAc/Hexan, R_f = 0,24) gereinigt wird: IR (rein) 3320, 2950 (w), 1690 (s), 1615 (m), 1380 (s), 1180 (vs), 1140 (vs), 910 (s), 700 (s), 680 (s) cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 1,5-2,2 (m, 5H), 2,90 (t, J = 7Hz, 2H), 7,80 (s, 1H), 8,15 (s, 2H).

Beispiel 26

Synthese von 4-(6'-Heptin-3'-on)-2,6-di-tert.butylphenol und 4-[4'-(2''-Propinyl)-6'-heptin-3'-on]-2,6-di-tert.butylphenol

Nach einer gleichen Verfahrensweise wie die oben in Beispiel 11 beschriebene, wird 4-(3'-Butanon)-2,6-di-tert.butylphenol (das durch Alkylierung des Enolatderivats aus LDA und Aceton mit 4-Brommethyl-2,6-di-tert.butylphenol hergestellt worden ist) mit LDA und anschließend mit 3-Brom-1-trimethylsilylpropin (welches durch Bromierung von 3-Hydroxy-1-trimethylsilylpropin mit PBr_3 hergestellt worden ist) unter Bildung eines Gemisches von 4-mono- und 4,4-di-propargylierten Ketonen behandelt. Das Gemisch wird unter Verwendung eines Überschusses von $\text{KF} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ in DMF bei 60° 1 Stunde lang entsilyliert. Flashchromatographie ergibt dann die reinen isomeren Ketone.

4-(6'-Heptin-3'-on)-2,6-di-tert.butylphenol: R_f (5 % EtOAc/Hexan) 0,18;

IR (CCl_4) 3640 (s), 3320 (s), 2970 (s), 2120 (w), 1710 (s), 1435 (s), 910 (s), 635 (s) cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 1,35 (s, 18H), 1,75 (t, $J=2\text{Hz}$, 1H), 2,2-2,8 (m, 8H),

4,90 (s, 1H), 6,80 (s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 12,92, 29,70, 30,29, 34,27, 41,45, 44,84, 68,74, 83,03, 124,68, 131,34, 135,91, 152,03, 207,71 ppm.

4-[4'-(2''-Propinyl)-6'-heptin-3'-on]-2,6-di-tert.butylphenol: F. $71-72^\circ$; R_f (5 % EtOAc/Hexan)

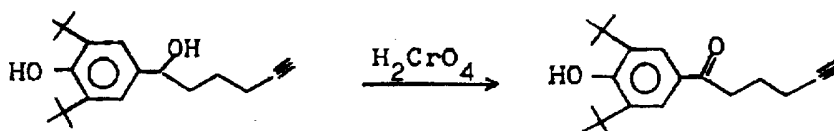
0,23; IR (CCl_4) 3630 (s), 3320 (s), 2960 (s), 2120 (w), 1710 (s), 1430 (s), 635 (s) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$

(CDCl_3) δ (ppm) 1,30 (s, 18H), 1,80 (t, $J=2\text{Hz}$, 2H), 2,2-2,8 (m, 11H), 4,75 (s, 1H), 6,75 (s, 2H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ (Protonenteilentkopplungsmultiplizität) 19,61 (t), 29,43 (t), 30,26 (q), 34,24 (s), 44,72 (t), 49,21 (d), 70,60 (d), 80,74 (s), 124,76 (d), 131,42 (s), 135,91 (s), 152,03 (s), 209,33 (s) ppm.

Beispiel 27

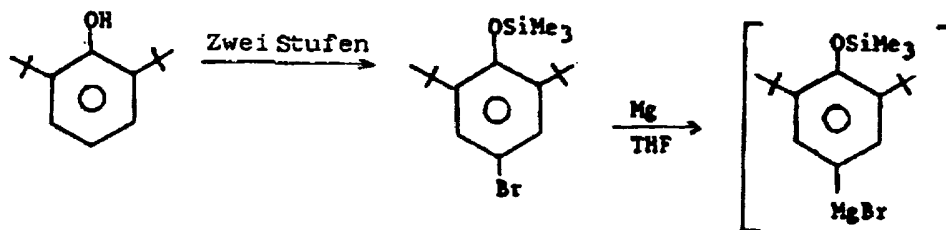
Alternative Synthese von 4-(5'-Hexinoyl)-2,6-di-tert.butylphenol

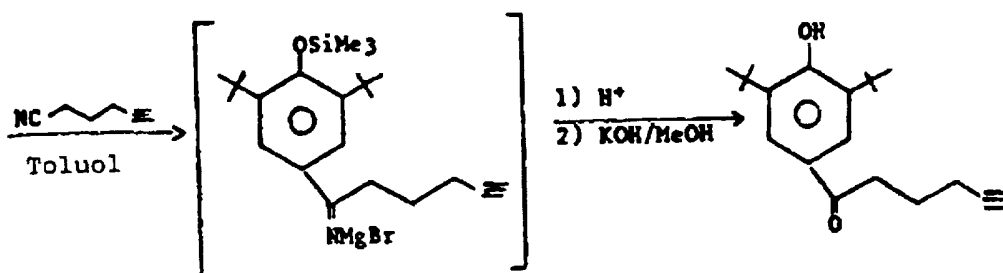


Eine Lösung von 4-(1'-Hydroxy-5'-hexinyl)-2,6-di-tert.butylphenol (welches wie in Beispiel 10 oben hergestellt worden ist) in THF wird bei 0° mit überschüssigem Jones-Reagens behandelt und dann 8 Stunden lang bei Zimmertemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in gesättigte NaCl-Lösung gegossen, und die wässrige Schicht wird mit Pentan extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Das Konzentrat wird wie oben in Beispiel 1 beschrieben gereinigt, wobei die in der Überschrift angegebene Verbindung erhalten wird.

Beispiel 28

Alternative Synthese von 4-(5'-Hexinoyl)-2,6-di-tert.butylphenol





Eine Herstellung dieser Verbindung in großem Maßstabe kann unter Benützung des oben beschriebenen Reaktionsschemas, wie nachstehend beschrieben, ausgeführt werden.

Ein flammengetrockneter 500 ml-Reaktionskolben wird mit 89,3 g (0,25 Mol) 2,6-Di-tert.butyl-4-brom-1-trimethyl-siloxybenzol (das wie oben in Beispiel 1 beschrieben hergestellt worden ist), 12,0 g (0,50 Mol) Magnesiummetallspänen und 300 ml trockenem THF unter Argon beschickt. Nach Zugabe einiger Tropfen Dibromethan bei 60° C zur Zündung der Grignard-Bildung wird das Reaktionsgemisch 2 Stunden lang bei Rückflußtemperatur gerührt. Eine mit einem aliquoten, mit NH₄Cl-Lösung neutralisierten Anteil durchgeführte GLC zeigt an, daß kein Ausgangsbromid verblieben ist. Die Wärmequelle wird vom Reaktionsbehälter entfernt, und der flüssige Inhalt des Kolbens wird mittels Argondrucks und einer Zweispitzennadel durch eine Gummiwand in einen flammengetrockneten 1 l-Einhalsrundkolben überführt. Weitere 150 ml trockenes THF werden verwendet, um die Magnesiumspäne und den Reaktionskolben zu waschen, um eine vollständige Überführung sicherzustellen. Das Lösungsmittel wird auf dem Rotavapor entfernt, wobei zuerst Wasserstrahlpumpenvakuum und dann während 20 - 30 Minuten eine Vakuumpumpe angewendet wird. Jedesmal, wenn das Vakuum aufgehoben wird, wird nur Argon in den Rotavaporapparat eingelassen. Der Kolben wird dann mit 500 ml trockenem Et₂O beschickt und 0,5 Stunden unter Rückfluß gerührt, um das Grignard-Reagens aufzulösen oder zu suspendieren. Eine Lösung von 18,6 g (0,20 Mol) 5-Cyan-1-pentin (Farchan Laboratories, Gainesville, Fla.) in 30 ml Et₂O wird dann mittels eines Tropftrichters zugeführt. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden unter Rückfluß gerührt, wobei während der letzten 0,5 Stunden 150 ml des Et₂O durch Destillation entfernt werden. Das Reaktionsgemisch wird in einem Eisbad gekühlt und mit 50 ml 15 %iger NH₄Cl-Lösung abgelöscht. Eine 200 ml-Menge von 10 %iger HCl wird dem Reaktionsgemisch vorsichtig zugegeben, welches dann bei Umgebungstemperatur über Nacht gerührt wird. Das Reaktionsgemisch wird dann in einen Scheidetrichter gegossen, der 500 ml 10 %ige NaCl-Lösung enthält. Die Schichten werden getrennt, und die wässrige Phase wird ein zweites Mal mit 300 ml Et₂O extrahiert. Die vereinigten Et₂O-Lösungen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird in 500 ml MeOH/250 ml THF aufgelöst. Eine 50 ml-Menge von 1N KOH wird dem Kolben zugegeben, und das Gemisch wird 2 Stunden lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann in einen 2 l-Scheidetrichter gegossen, der 700 ml 10 %ige NH₄Cl-Lösung und 75 ml 1N-HCl enthält, und es wird zweimal mit Et₂O extrahiert. Die Et₂O-Extrakte werden einmal mit 10 %iger NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingedampft, wobei ein Rückstand von 73 g Rohprodukt erhalten wird.

Um die Ausbeute an gereinigtem Produkt bei diesem Versuchslauf zu bestimmen, wird ein 10 g-Anteil des Rohproduktes an einer 40 mm x 300 mm-Säule aus Silicagel 60 flashchromatographiert, wobei als Eluierungsmittel Hexan/EtOAc im Verhältnis 95:5 verwendet und 50 ml-Fractionen aufgefangen werden. Es werden insgesamt 6,1 g der in der Überschrift angegebenen Verbindung mit einem Reinheitsgrad von mehr als 99 % gesammelt (73 %ige Ausbeute). Der Rest des Rohproduktes (63 g) wird in 240 ml Isooctan aufgelöst und mit einigen Kristallen reiner, in der Überschrift angegebener Verbindung beimpft. Das Produkt wird dann bei 0° C kristallisieren gelassen, wobei eine Ausbeute von 23 g erhalten wird. Die Mutterlauge wird eingedampft, und der Rückstand wird in zwei 20 g-Mengen an einer 50 mm x 400 mm-Säule aus Silicagel 60 (230 - 400 Maschen) flashchromatographiert, wobei 95 Hexan : 5 EtOAc verwendet und 175 ml-Fractionen aufgefangen werden. Das Produkt aus dieser Chromatographie wird mit dem durch Kristallisation erhaltenen Material vereinigt (insgesamt 35 g) und einer Endumkristallisation aus 500 ml EtOH/H₂O (70:30 Vol./Vol.) unterworfen. Die Umkristallisationslösung wird bei 25° C beimpft, im

Kühlschrank über Nacht auf 0° C gekühlt und filtriert, wobei 28,8 g der in der Überschrift angegebenen Verbindung erhalten werden.

Beispiel 29

5 Carrageenan-Rattenpfotenödemtest

Männliche Sprague-Dawley-Ratten (Charles River Laboratories) werden gewogen und über Nacht futterfrei gehalten. Die Tiere werden dann in 4-6 Gruppen zu je sechs Tieren nach dem Körpergewicht (Durchschnitt etwa 145 g) aufgeteilt, so daß jede Gruppe etwa das gleiche mittlere Körpergewicht (innerhalb von 10 g) hat.

10 Am folgenden Morgen werden die Tiere mit der Testverbindung dosiert und dann in Einzelkäfige gebracht. Zur oralen Dosierung wird das Arzneimittel in 0,5 %iger Methylcellulose mit 2 % Tween 80 suspendiert und über ein Magenröhrchen in einem Volumen von 5 ml verabreicht.

Die Pfotenvolumina (im Zeitpunkt 0) werden an beiden Hinterpfoten mit einer Quecksilberverdrängungseinrichtung, die mit einem Meßwertwandler und einer Digitalanzeige versehen ist, bestimmt. Eine Stunde nach Dosierung der Testverbindung werden die Tiere in einen Kunststoffhalter gebracht, und es werden 50 µl einer 1 %igen (Gew./Gew.) Carrageenan-Lösung in 0,9 %iger Kochsalzlösung in die ventrale Oberfläche der linken Hinterpfote injiziert. Vier Stunden nach der Carrageenan-Injektion werden die Pfotenvolumina erneut bestimmt.

20 Die Ergebnisse sind als prozentuelle Hemmung des mittleren Pfotenvolumens der Testgruppe, bezogen auf die Kontrollgruppe, angegeben. Statistische Unterschiede werden durch Einwegvariantenanalyse bestimmt. die ID₃₅-Werte werden durch Regressionsanalyse bestimmt.

Tabelle 1
Ergebnisse des Carrageenan-Rattenpfotenödemtests

	Verbindung Nr.	Prozentuelle Hemmung bei einer P.O.-Dosis* von 100 mg/kg	ID ₃₅ (mg/kg)
	-----	-----	-----
30	1	65,0	40,0
	2	75,6	46,8
	3	66,9	9,9
	4	64,9	-
	5	61,3	8,1
35	6	71,2	3,3
	7	53,6	-
	8	50,4	-
	9	41,7	-
	10	92,2	24,5
40	11	67,6	4,8
	12	59,9	11,4
	13	69,8	17,9
	14	54,4	30,0
	15	75,7	55,2
45	16	25,7	-
	17	75,5	4,4
	18	72,0	2,5
	19	71,7	45,3
	20	73,1	34,2
50	21	41,7	~90,0
	22	47,0	-
	23	67,9	17,4
	26	43,3	110,0
	27	62,8	28,3
55	29	70,7	28,2

	Verbindung Nr.	Prozentuelle Hemmung bei einer P.O.-Dosis* von 100 mg/kg	ID ₃₅ (mg/kg)
	30	72,8	35,2
5	32	50,8	-
	34	66,1	-
	35	61,1	-

10 * Alle Werte sind statistisch bei $P \leq 0,05$ gegenüber der Kontrollgruppe signifikant verschieden.

Beispiel 30

Test am Mausohr mit Oxazolon-induzierter Entzündung ("Ox-IMET")

15 Erwachsene männliche Cox ICR-Mäuse mit einem Gewicht von 25 - 35 g werden sensitiviert, indem 3 % iges Oxazolon in Olivenöl auf das abgeklemmte Abdomen jedes Tieres unter Verwendung eines Baumwolltupfers appliziert wird. Eine Woche später werden die Mäuse an der Innenseite des linken Ohrs mit 3%igen Oxazolon in Aceton vorbehandelt. Im gleichen Zeitpunkt werden 25 µl der Testverbindung (10 %ig in Ethanol) auf die Außenseite des selben Ohrs aufgebracht. 20 Stunden nach der Behandlung werden die Tiere durch Zervikaldislozierung getötet, und es werden beide Ohren abgeschnitten. Aus beiden Ohren wird mittels eines 5 mm-Stempels eine Probeexzision entnommen und auf einer Cahn-Elektrowaage auf 0,1 mg genau gewogen. Je Gruppe werden 10 Tiere verwendet. Die Untersuchung besteht üblicherweise aus 4 bis 6 Gruppen, von denen eine eine Kontrollgruppe ist, die nur am linken Ohr vorbehandelt, jedoch nicht mit einer Testverbindung behandelt wird. Die Ergebnisse sind als prozentuelle Hemmung der Schwellungsreaktion, verglichen mit der Kontrollgruppe, zum Ausdruck gebracht. Statistische Tests auf Signifikanz zwischen den Gruppen werden unter Anwendung einer Einwegvariantenanalyse der Ohrgewichtsunterschiede vorgenommen.

30 Tabelle 2
Ergebnisse des Ox-IMET-Tests

	Verbindung Nr.	Prozentuelle Hemmung*
	2	27,3
35	5	25,3
	6	46,0
	7	40,9
	8	38,3
	9	23,2
40	11	34,1
	12	29,7
	15	39,6
	16	30,3
	17	59,5
45	18	54,5
	24	38,2
	25	40,4
	28	37,4
	30	33,4
50	32	44,5
	33	54,1

* Alle Werte sind bei $P \leq 0,05$ statistisch signifikant verschieden von jenen der Kontrollgruppe.

Beispiel 31

55 Test am Mausohr mit Arachidonsäure-induzierter Entzündung

Erwachsene männliche Cox ICR-Mäuse mit einem Gewicht von 25 - 35 g werden an der Innenseite des linken Ohrs mit 25 µl einer 2,5 %igen Lösung von Arachidonsäure (mit und ohne Arzneimittel) in einem Vehikel, bestehend aus Aceton:Pyridin:Wasser (97:2:1, Gew./Gew./Gew.), behandelt. Alle Arzneimittel werden in dem Vehikel mit Arachidonsäure aufgelöst. Am Ende eines Zeitraumes von 3 Stunden werden die Tiere durch Zervikaldislozierung getötet, und es werden beide Ohren abgeschnitten. Aus beiden Ohren wird mittels eines 5 mm-Stempels eine Probe-exzision entnommen und auf einer Cahn-Elektrowaage mit einer Genauigkeit von 0,1 mg gewogen. Je Gruppe werden 10 Tiere verwendet. Die Untersuchung besteht üblicherweise aus 4 bis 6 Gruppen, von welchen eine die Kontrollgruppe ist, welche am linken Ohr nur mit Arachidonsäure in dem Vehikel behandelt wird. Die Ergebnisse sind als prozentuelle Hemmung der Schwel-lungsreaktion, verglichen mit der Kontrollgruppe, angegeben. Statistische Tests auf Signifikanz zwischen den Gruppen werden unter Anwendung einer Einwegvariantenanalyse der Unterschiede im Ohrgewicht vorgenommen. Die ID₅₀-Werte werden durch Regressionsanalyse bestimmt.

Tabelle 3
Ergebnisse des Tests am Mausohr mit Arachidonsäure-indu-
zierter Entzündung

Verbindung Nr.	Prozentuelle Hemmung bei einer topischen Dosis* von 50 µg/Ohr	ID ₅₀ (µg/Ohr)
3	61,6	22,7
4	79,6	6,6
10	64,9	-
11	43,9	20,7
13	74,4	17,5
27	34,8	52,4
30	69,1	29,5
31	82,8	15,3

* Alle Werte sind bei $P \leq 0,05$ von der Kontrollgruppe statistisch signifikant verschieden.

Beispiel 32

Adjuvansarthritismethodik

a) Therapeutisch:

Männliche Sprague-Dawley-Ratten mit einem Gewicht von 167-170 g werden wenigstens drei Tage lang im Laboratorium akklimatisieren gelassen. Dann werden 10 Ratten der gesunden Kontrollgruppe zugeordnet, und die restlichen Ratten werden der arthritischen Gruppe zugeordnet. Am Tag 0 wird den Ratten der arthritischen Gruppe in der Mitte ihres Schwanzes subcutan ein modifiziertes Freund'-sches Adjuvans (MFA) bei einer Dosierung von 0,05 ml/100 g Körpergewicht injiziert. Das MFA wird hergestellt, indem Mycobacterium butyricum (Mb) vermahlen und dann mit Mineralöl bei einer Konzentration von 10 mg Mb/ml Mineralöl vermischt wird. Dieses Vermischen erfolgt in einem Omni-Mixer während 45 Minuten.

Pfotenvolumina und Körpergewichte werden an den Tagen -1, 6, 13, 19, 26 und 29 bestimmt. Am Tag 19 werden die Änderungen des Pfotenvolumens gegenüber dem Tag -1 bei der arthritischen Gruppe bestimmt. Die Ratten mit Änderungen des Pfotenvolumens von $\geq 0,50$ ml, aber $\leq 2,50$ ml, werden, nach den Änderungen des Pfotenvolumens randomisiert, am Tag 20 den Behandlungsgruppen zugeteilt. An den Tagen 20 bis 28 wurden die Ratten oral zweimal am Tage (an Wochenenden einmal am Tag) dosiert. Am Tag 29 wurden zwei repräsentative Ratten aus jeder Behandlungsgruppe photographiert, die Pfotenvolumina und Körpergewichte wurden bestimmt, und dann wurden die Ratten mit CO₂ getötet, und es wurden Röntgenaufnahmen gemacht.

Die Röntgenaufnahmen wurden zur Beurteilung der Knochenresorption benützt. Die Knochenresorption wurde in 20 Bereichen der Vorder- und Hinterpfoten bewertet. Die Bereiche für

die Bewertung an der Hinterpfote sind: distales Femurende, proximale Tibia und Fibula, distales Ende der Tibia und der kleine Knochen unter der Tibia, Fersenbein, Tarsus und Metatarsus. Die Bereiche an den Vorderpfoten sind: Radius, Ulna, Carpus und Metacarpus. Jedem Bereich wird eine Bewertung von 0 (keine Resorption) oder 1 (Resorption) bei einer möglichen Bewertung von 20 je Tier gegeben.

Adjuvansarthritis-Daten - therapeutisch

Verbin- dung	Behandlung (mg/kg) (x/Tag)		Pfoten- volumen prozen- tuelle Vermin- derung	Körper- gewichte prozen- tuelle Zunahme	Knochenresorption prozenzu- elle Hemmung
11	5	2	75	36	37
11	15	2	83	34	50
Indo- Methacin	0,5	1	43	7	15

b) Immunisierungsbeeinflussend:

Es werden die gleichen Verfahrensweisen wie bei der therapeutischen Methodik angewendet, mit der Ausnahme, daß die Ratten den Behandlungsgruppen, darunter die gesunde Kontrollgruppe, aufgrund der Körpergewichte am Tag -2 willkürlich zugeordnet wurden. Die Pfoten- und Körpergewichte wurden an den Tagen -1, 6, 13, 20 und 27 bestimmt. Die Ratten wurden vom Tag -1 bis zum Tag 7 behandelt. Die Ratten wurden am Tag 28 getötet, und es wurden Röntgenaufnahmen gemacht. Die Röntgenaufnahmen wurden wie oben unter Anwendung einer Schwere skala von 0 (keine Resorption) bis 3 (schwere Resorption) beurteilt.

Adjuvansarthritisdaten - immunisierungsbeeinflussend

Verbin- dung	Behandlung (mg/kg) (x/Tag)		Pfoten- volumen prozentuelle Verminderung	Körper- gewichte prozen- tuelle Zunahme	Knochenresorption prozentuelle Hemmung
11	15	2	48	30	57

Beispiel 33

Pharmazeutische Zusammensetzungen in Tablettenform

Es werden nach üblichen Methoden, wie Mischen und direktes Verdichten, Tabletten hergestellt, die wie folgt formuliert sind:

Bestandteil	mg je Tablette
Verbindung 11	200
Mikrokristalline Cellulose	100
Natriumstärkeglykolat	30
Magnesiumstearat	3

Bei zweimal täglicher, oraler Verabreichung verringert die obige Zusammensetzung die Entzündung bei einem Patienten, der an rheumatoider Arthritis leidet, signifikant. Ein signifikanter Vorteil wird auch bei zweimal täglicher Verabreichung dieser Zusammensetzung bei einem Patienten erzielt, der an Osteoarthritis leidet.

Gleiche Ergebnisse werden mit Tabletten erzielt, die wie oben formuliert sind, bei denen jedoch

die 200 mg von Verbindung 11 ersetzt sind durch: 300 mg von Verbindung 10; 400 mg von Verbindung 17; 350 mg von Verbindung 18; oder 100 mg von Verbindung 29.

Beispiel 34

5 Pharmazeutische Zusammensetzungen in Kapselform

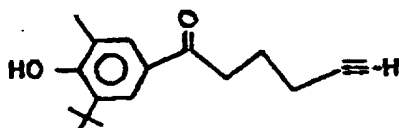
Es werden nach üblichen Methoden Kapseln hergestellt, die wie folgt zusammengesetzt sind:

Bestandteil	mg je Kapsel
Verbindung 11	200
10 Lactose	eine Menge, um das Volumen der Kapsel zu füllen

Die obige Kapsel verringert bei einmaliger, oraler Verabreichung pro Tag die Symptomatik bei einem Patienten wesentlich, der von rheumatoider Arthritis oder Osteoarthritis befallen ist. Gleiche Ergebnisse werden mit Kapseln erzielt, die wie oben formuliert sind, bei denen aber Verbindung 11 durch die Verbindungen 10, 17, 18 oder 29 ersetzt ist.

Beispiel 35

20 Synthese von 2-tert. Butyl-4-(5-hexinoyl)-6-methylphenol



Zu einer Lösung von 2-tert. Butylphenol (18 ml, 118 mMol) in 117 ml Methylenchlorid, die bei 0° C gerührt wird, gibt man Brom (2,1 Äquivalente, 39 g) hinzu. Das Reaktionsgemisch wird auf Zimmertemperatur erwärmen gelassen und wird weitere 15 Minuten lang gerührt. Das Produkt wird dann aus Wasser unter Verwendung von 3 Anteilen zu je 100 ml Ether extrahiert. Die Etherschichten werden vereinigt und aufeinanderfolgend mit Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen. Die entstandene organische Schicht wird getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum eingeeengt, wobei das rohe Dibromid (2,4-Di-brom-6-tert. butyl-phenol) erhalten wird, welches bei der nächsten Umsetzung ohne weitere Reinigung benützt wird.

Ein mit mechanischem Rührer und einem Rückflußkühler ausgestatteter Kolben wird mit einem Gemisch aus 10 % NaOH (117 ml) und Zink (60 g) beschickt. Das rohe, wie oben angegeben hergestellte Dibromid wird als ein Feststoff in kleinen Teilen zugesetzt. Das Gemisch wird 30 Minuten lang auf 100° C erhitzt. Nach-Kühlen auf Zimmertemperatur wird das umgesetzte Material filtriert und in einem Eisbad unter Verwendung von 6N HCl angesäuert. Das Produkt wird mit 3 Anteilen zu 100 ml Ether extrahiert. Der Etherextrakt wird mit Wasser (2 x 300 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird in Hexan (100 ml) gelöst und mit 50 g Kieselsäuregel aufgeschlämmt. Das Hexan wird abfiltriert, und das Kieselsäuregel wird mit weiteren 100 ml Hexan gewaschen. Dann wird die Kieselsäuregelbehandlung wiederholt. Die vereinigten Hexananteile werden im Vakuum eingeeengt, wobei Monobromid erhalten wird, das in der nächsten Stufe ohne weitere Reinigung verwendet wird.

Zu 100 ml Tetrahydrofuran (THF), das unter Argon auf -78° C gekühlt ist, wird tert. Butyllithium (35,4 ml einer 1,8M Lösung) unter Rühren zugegeben. Eine Probe des wie oben angegeben hergestellten Monobromids (4,56 g, 20 mMol), gelöst in 5 ml THF, wird tropfenweise unter Rühren zugegeben. Nach 30 Minuten dauerndem Rühren bei -78° C wird das Reaktionsgemisch auf 0° C erwärmt und 30 Minuten gerührt. Nach Wiederabkühlen auf -78° C wird Iodmethan (2,96 ml, 48 mMol) tropfenweise unter Rühren zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf 0° C erwärmen gelassen, und das Rühren wird 30 Minuten lang fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird zu 1N HCl (etwa 100 ml) hinzugefügt und mit 3 Anteilen zu 100 ml Ether extrahiert. Die Etheranteile werden vereinigt, getrocknet (MgSO₄), filtriert und chromatographiert (2 % EtOAc in Hexan), wobei 1,04 g reines 2-tert. Butyl-6-methylphenol erhalten wird.

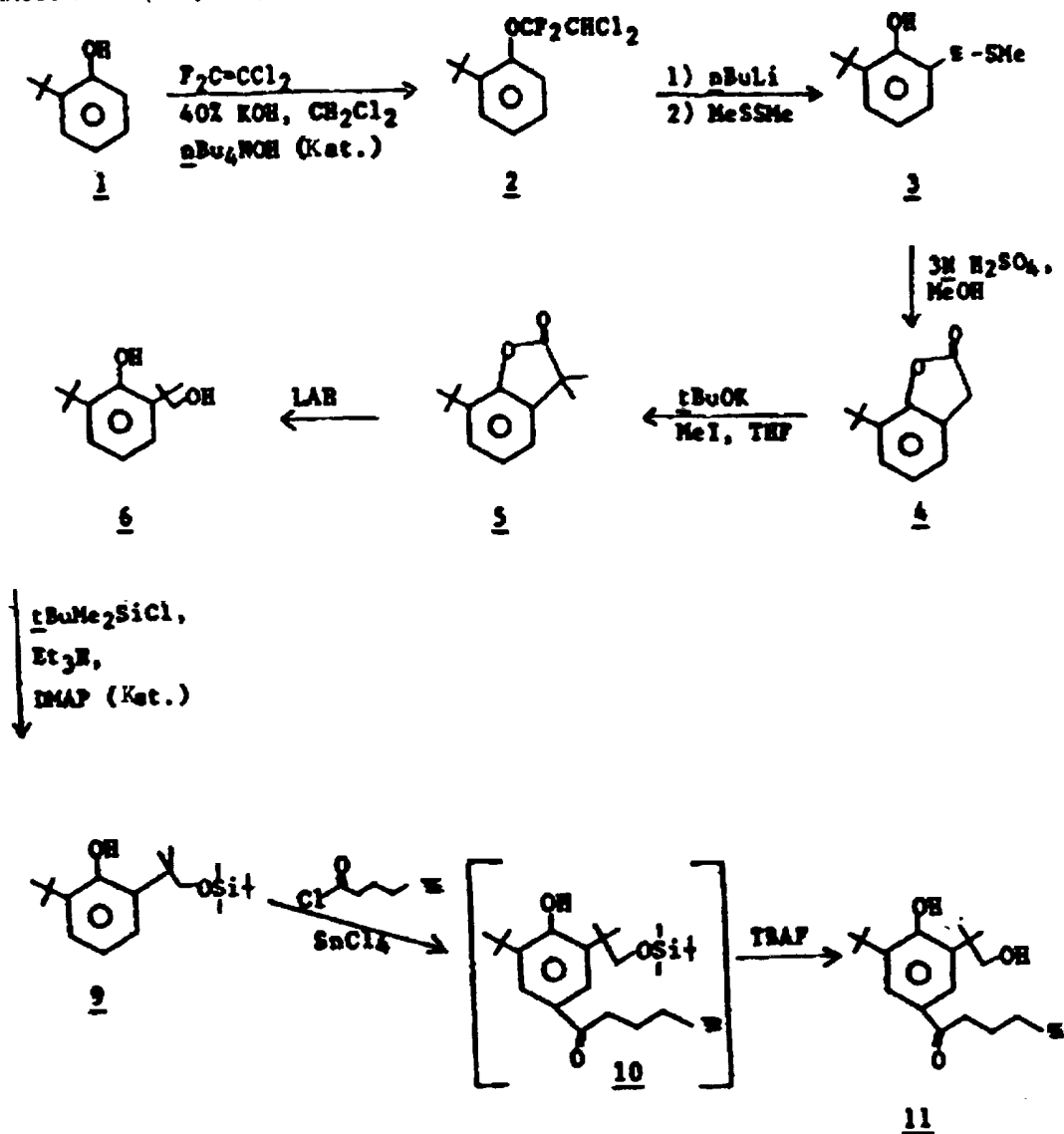
Zu einer Lösung von 2-tert. Butyl-6-methylphenol (1,2 g, 7,3 mMol) in Methylenchlorid (28 ml,

1,1 Äquiv.), die unter Argon bei -78°C gerührt wird, wird 5-Hexinoylchlorid (1,0 g) und anschließend Zinntetrachlorid (0,93 ml, 1,1 Äquiv.) zugesetzt. Nach 30 Minuten dauerndem Rühren bei -78°C wird das Reaktionsgemisch auf -50°C erwärmt und weitere 5 Minuten gerührt. Das Gemisch wird dann mit 1N HCl/Ether abgelöscht. Das Produkt wird aus 1N HCl mit 3 Anteilen Ether extrahiert, und die Etherschichten werden vereinigt und mit Wasser gewaschen. Die entstandene Etherschicht wird getrocknet (MgSO_4), filtriert und im Vakuum eingedunstet, wobei 2,14 g Rohprodukt erhalten werden. Das Produkt wird an Kieselsäuregel unter Verwendung von 10 % EtOAc in Hexan flash-chromatographiert, wobei 0,97 g 2-tert. Butyl-4-(5-hexinoyl)-6-methylphenol erhalten wird. Durch Kristallisation aus Hexan erhält man Kristalle vom F. $63 - 64^{\circ}\text{C}$.

IR (CCl_4) $3610(\text{s})$, $3430(\text{m})$, $3320(\text{s})$, $2960(\text{s})$, $2120(\text{w})$, $1675(\text{s})$, $1580(\text{s})$, $1340(\text{m})$, $1180(\text{s})$, $630(\text{m})$, cm^{-1} $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) $1,45(\text{s}, 9\text{H})$, $1,98(\text{q}, 4\text{H})$, $2,35(\text{s}, 3\text{H})$, $3,10(\text{t}, 2\text{H})$, $5,60(\text{s}, 1\text{H})$, $7,70(\text{s}, 1\text{H})$, $7,80(\text{s}, 1\text{H})$; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ $16,24$, $18,00$, $23,39$, $29,58$, $34,73$, $36,65$, $69,15$, $83,86$, $123,53$, $125,91$, $128,80$, $129,51$, $136,09$, $158,04$, $199,26$ ppm.

Beispiel 36

Synthese von 2-(2-Hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-4-(5-hexinoyl)-6-tert.butylphenol



Zu einem Gemisch aus 47,5 g (316 mMol) o-tert-Butylphenol, 91 ml 40 %iger KOH und 13 ml 40 %igem Tetra-n-butanmoniumhydroxid wird bei 0° C eine Lösung von etwa 100 ml 1,1-Di-chlor-2,2-difluorethylen in 250 ml CH₂Cl₂ zugesetzt. Der Kolben wird bei 0° gut zugestopft, und das Gemisch wird auf Zimmertemperatur erwärmt und 48 Stunden lang kräftig gerührt. Das

Reaktionsgemisch wird in Wasser gegossen und mit Petrolether extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Nach Einengen und Kurzwegdestillation erhält man 83,4 g von

2: Kp._{133 Pa}: 95°;

IR (Film) 2970 (m), 1445 (m), 1310 (s), 1265 (s), 1235 (s), 1175 (s), 1165 (s), 835 (s), 755 (s) cm⁻¹;

¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ 1,40 (s, 9H), 5,95 (t, J=7Hz, 1H), 7,0-7,5 (m, 4H).

Eine Lösung von 82,2 g (291 mMol) von 2 in 875 ml Tetrahydrofuran (THF) wird bei -78° mit 640 ml (1,75 Mol) 2,74M nBuLi behandelt, wobei die Temperatur unter -60° gehalten wird. Das Gemisch wird 6 Stunden lang bei -78° gerührt und dann sehr langsam auf Zimmertemperatur erwärmen gelassen, bei welcher Temperatur es über Nacht gerührt wird. Das Reaktionsgemisch wird wieder auf -78° gekühlt und mit 41,1 g (436 mMol) Methylidisulfid versetzt. Die Lösung wird auf 25° erwärmen gelassen, 2 Stunden lang gerührt und dann in 0,1N HCl gegossen. Der wässrige Anteil wird mit Ether extrahiert, und die vereinigte, organische Phase wird mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und anschließend getrocknet (MgSO₄). Die Prüfung des Reaktionsgemisches mittels Gaschromatographie läßt eine sehr glatte Reaktion erkennen und zeigt neben 3 nur sehr wenig Fremdprodukt. Die flüchtigen Lösungsmittel werden im Abzug durch Destillation entfernt, wobei die Gefäßtemperatur etwa 110° C erreicht. Eine in diesem Zeitpunkt vorgenommene gaschromatographische Analyse zeigt das Vorliegen eines Gemisches im Verhältnis 3:1 von 3 und dem entsprechenden Thioester, der durch Hydratation der Dreifachbindung entsteht. Nach Kugelrohrdestillation (Ofentemperatur = 110 - 140°, 66,5 Pa) erhält man 43,5 g eines Gemisches von 3 und den entsprechenden Thioester im annähernden Verhältnis 3:1: (Spektren von reinem 3) IR (rein) 3480 (m), 2960 (m), 1430 (s), 1225 (m), 745 (s) cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ 1,45 (s, 9H), 2,50 (s, 3H), 6,25 (s, 1H), 6,80 (m, 1H), 7,25 (m, 2H).

Ein Gemisch aus 43,5 g (etwa 193 mMol) von 3 (enthaltend ~25 % Thioester) und 600 ml Methanol sowie 600 ml 3N H₂SO₄ wird über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionslösung wird auf etwa die Hälfte ihres ursprünglichen Volumens durch Abdestillieren der flüchtigen Bestandteile eingeengt, worauf sie auf 25° gekühlt und mittels einer Wasserstrahlpumpe im Abzug eingeengt wird (bei dieser Verfahrensweise werden alle flüchtigen, schwefelhaltigen Nebenprodukte entfernt). Das eingeengte Reaktionsgemisch wird in Wasser gegossen und mit Ether extrahiert. Die vereinigte, organische Phase wird mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und gesättigter

NaCl-Lösung gewaschen und dann getrocknet (MgSO₄). Die flüchtigen Bestandteile werden unter vermindertem Druck entfernt und das rohe Lacton wird aus Hexan umkristallisiert, wobei 23,2 g reines 4 erhalten werden. Die Mutterlauge wird flashchromatographiert (10 % EtOAc/Hexan), wobei weitere 2,01 g von 4 erhalten werden. Die Gesamtausbeute an 4 beträgt 25,2 g: F. 99,5-100°;

IR (CDCl₃) 2965 (s), 1795 (vs), 1430 (s), 1085 (s), 1070 (s) cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ 1,40 (s, 9H), 3,65 (s, 2H), 7,15 (m, 3H); ¹³C-NMR (CDCl₃, TMS) δ (29,50, 32,56, 34,19, 122,15, 123,54, 123,90, 125,81, 134,16, 152,65, 174,03,

Zu einer Lösung von 3,80 g (20,0 mMol) von 4 und 5,0 ml (80 mMol) Methyljodid in 100 ml THF werden portionenweise bei 0° 5,6 g (50 mMol) Kalium-tert.butoxid gegeben. Das Gemisch wird 30 Minuten lang bei 0° gerührt und dann auf 25° erwärmt und weitere 2 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in 0,1N HCl gegossen, und die wässrige Schicht wird mit Ether extrahiert. Die vereinigte, organische Phase wird mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und dann getrocknet (MgSO₄). Die rohe, konzentrierte Reaktionsmischung wird aus Hexan umkristallisiert, wobei 2,21 g an reinem 5 erhalten werden. Die Mutterlauge wird Kugelrohr-destilliert (Ofentemperatur = 160°, 66,5 Pa), wobei weitere 1,19 g von 5 erhalten werden. Die Gesamtausbeute an 5 beträgt 3,40 g: F. 84-85°;

IR (CDCl₃) 2970 (s), 1795 (vs), 1430 (s), 1280 (s), 1055 (s) cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ 1,40 (s, 9H), 1,50 (s, 6H), 7,15 (m, 3H); ¹³C-NMR (CDCl₃, TMS) δ (Protonenteilentkupplungs-multiplizität) 25,38 (q), 29,58 (q), 34,21 (s), 42,09 (s), 120,32 (d), 124,14 (d), 125,50 (d), 134,13 (s, zwei Kohlenstoffatome), 150,11 (s), 180,82 (s).

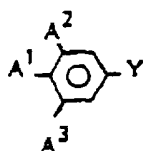
Eine Lösung von 1,14 g (30,0 mMol) Lithiumaluminiumhydrid in 50 ml Ether wird bei 0° mit 5,45 g (25,0 mMol) von 5 behandelt. Das Reaktionsgemisch wird auf 25° erwärmt und 1 Stunde lang gerührt. Das überschüssige Hydrid wird bei 0° mit 25 ml Ethylacetat und anschließend mit 100 ml eines 1:1-Gemisches aus gesättigter NH₄Cl-Lösung und Wasser versetzt. Das Reaktions-

gemisch wird durch ein kurzes Celite-Kissen filtriert, welches gut mit Ether gewaschen wird. Die vereinigte, organische Schicht wird mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Nach Einengen bleibt im wesentlichen reines 6 zurück: F. 67-68°; IR (CCl₄) 3640 (m), 3290 (s, br), 2960 (s), 1425 (m), 1385 (m), 1245 (m), 1030 (m) cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃, TMS) 1,40 (s, 15H), 1,85 (br s, alkoholisches OH, 1H), 3,65 (br s, 2H), 6,6-7,3 (m, 3H), 9,05 (s, phenolisches OH, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃, TMS) δ (Protonenteilentkopplungsmultiplizität) 25,45 (q), 29,99 (q), 34,97 (s), 39,75 (s), 74,13 (t), 118,96 (d), 125,25 (d), 125,58 (d), 133,33 (s), 138,25 (s), 155,28 (s). Zu einem Gemisch aus 2,81 g (12,7 mMol) von 6, 2,37 g (15,8 mMol) tert-Butyldimethylsilylchlorid und 0,38 g (3,2 mMol) 4-Dimethylaminopyridin in 60 ml Methylenchlorid werden bei Zimmertemperatur 5,23 ml (38,0 mMol) Triethylamin zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei 25° gerührt und dann in Wasser gegossen. Die wässrige Schicht wird mit Ether extrahiert, und die vereinigte, organische Schicht wird mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Die rohe, konzentrierte Reaktionslösung wird durch eine kurze Kieselsäuregelsäule flashchromatographiert, wobei mit 2 % EtOAc/Hexan (R_f von 9 = 0,72) direkt in einen Rundkolben eluiert wird. Nach Einengen erhält man 4,06 g von 9: IR (Film) 3225 (s, br), 2950 (s), 2930 (s), 1385 (s), 1250 (s), 835 (s), 780 (s) cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ 0,15 (s, 6H), 0,95 (s, 9H), 1,45 (s, 15H), 3,70 (s, 2H), 6,6-7,3 (m, 3H), 9,50 (s, 1H).

Eine Lösung von 4,38 g (13,0 mMol) von 9 in 70 ml Methylenchlorid wird aufeinanderfolgend bei -78° mit 1,85 g (14,3 mMol) 5-Hexinoylchlorid und 1,68 ml (14,3 mMol) Zinn(IV)-chlorid behandelt. Das Gemisch wird 1 Stunde lang bei -78° gerührt, dann auf bis zu etwa -50° erwärmen gelassen und bei dieser Temperatur 5 Minuten gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in 0,1N HCl gegossen, und die Schichten werden getrennt. Der wässrige Anteil wird mit Ether extrahiert, und die vereinigte, organische Phase wird mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und dann getrocknet (MgSO₄). Die TLC (10 % EtOAc/Hexan) zeigte nur eine Spur von 9 (R_f = 0,70) zusammen mit dem nahezu reinen 10 (R_f = 0,38). Das rohe, konzentrierte 10 wird mit 75 ml THF verdünnt und dazu werden bei 25° 8,19 g (26,0 mMol) Tetra-n-butylammoniumfluoridtrihydrat zugesetzt. Nach Rühren des Gemisches während 1 Stunde bei 25° wird es in Wasser gegossen, und die wässrige Schicht wird mit Ether extrahiert. Die vereinigte, organische Phase wird mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Die TLC (20 % EtOAc/Hexan) zeigt überwiegend 11 (R_f = 0,22), wobei kein 10 (R_f = 0,60) verbleibt. Die Flashchromatographie ergibt 3,21 g von 11: F. 91-93°; IR (CHCl₃) 3620 (m), 3310 (s), 3200 (m, br), 2970 (s), 2110 (w), 1655 (s), 1585 (s), 1270 (s), 635 (m) cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃, TMS) δ 1,40 (s, 15H), 1,7-2,3 (m, 5H), 3,05 (t, 2H), 3,80 (d, 2H), 5,40 (t, 1H, alkoholisches OH), 7,80 (s, 2H), 10,95 (s, 1H, phenolisches OH); ¹³C-NMR (CDCl₃, TMS) δ (Protonenteilentkopplungsmultiplizität) 18,03 (t), 23,71 (t), 25,38 (q), 29,68 (q), 35,25 (s), 36,58 (t), 40,06 (s), 69,22 (d), 73,55 (t), 83,73 (s), 126,40 (d), 126,69 (d), 127,06 (s), 133,92 (s), 138,34 (s), 161,54 (s), 200,91 (s).

PATENTANSPRÜCHE:

1. Verfahren zur Herstellung neuer Benzolderivate der allgemeinen Formel



(I)

und von deren pharmazeutisch annehmbaren Salzen, worin

(a) A¹ -OH, -H und -O₂CR darstellt, wobei R eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen ist;

(b) A^2 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ oder eine gegebenenfalls durch Halogen, $-\text{OR}^3$, $-\text{O}_2\text{CR}^3$, $-\text{CO}_2\text{R}^3$ und $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ substituierte, gesättigte oder ungesättigte, geradkettige oder verzweigte aliphatische Gruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen darstellt;

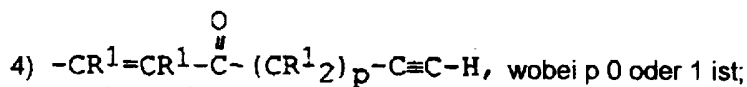
(c) A^3 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ oder $-\text{CF}_3$ bedeutet und

(d) Y ausgewählt ist aus:

2. $-(\text{CR}^1_2)_a-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$, wobei a eine ganze Zahl von 1 bis 6 ist;



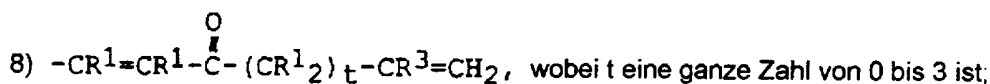
3) $-(\text{CR}^1_2)_m-\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-(\text{CR}^1_2)_n-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$, wobei m eine ganze Zahl von 1 bis 5 ist, und die Summe von m + n eine ganze Zahl von 1 bis 5 darstellt;



5) $-(\text{CR}^1_2)_q-\text{CR}^3=\text{CH}_2$, wobei q eine ganze Zahl von 2 bis 6 ist;

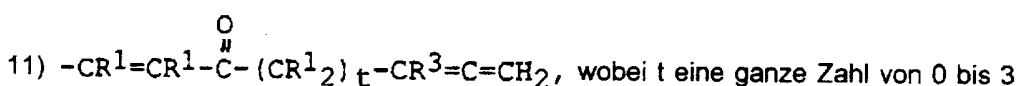


7) $-(\text{CR}^1_2)_r-\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-(\text{CR}^1_2)_s-\text{CR}^3=\text{CH}_2$, wobei r eine ganze Zahl von 1 bis 3 ist, und die Summe von r + s eine ganze Zahl von 1 bis 3 darstellt;



9) $-(\text{CR}^1_2)_u-\text{CR}^3=\text{C}=\text{CH}_2$, wobei u eine ganze Zahl von 0 bis 6 ist;

10) $-(\text{CR}^1_2)_v-\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-(\text{CR}^1_2)_w-\text{CR}^3=\text{C}=\text{CH}_2$, wobei die Summe von v + w eine ganze Zahl von 0 bis 5 darstellt;



12) $-(\text{CR}^1_2)_a-\text{CH}(\text{ZR}^4)_2$, wobei a eine ganze Zahl von 1 bis 6 ist; und

13) $-(\text{CR}^1_2)_x-\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-(\text{CR}^1_2)_m-\text{CH}(\text{ZR}^4)_2$, wobei m eine ganze Zahl von 1 bis 5 ist, x eine ganze Zahl von 0 bis 4 ist, und x + m eine ganze Zahl von 1 bis 5 darstellt; und wobei jeder Rest R^1 unabhängig von anderen für $-\text{H}$, $-\text{OR}^3$, $-\text{NR}^3_2$, $-\text{NR}^3_3+$, $-(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{O}_2\text{CR}^3$, $-\text{CO}_2\text{R}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3_2$, $-\text{CH}(\text{OR}^3)_2$, geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte aliphatische Gruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen steht, oder zwei Reste R^1 an demselben Kohlenstoffatom ein $=\text{O}$ sind, jeder Rest R^2 unabhängig von anderen für $-\text{H}$, $-\text{OR}^3$, $-\text{NR}^3_2$, $-\text{NR}^3_3+$, $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{O}_2\text{CR}^3$, $-\text{CO}_2\text{R}^3$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^3_2$, geradkettige oder verzweigte, gesättigte aliphatische Gruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, oder die Vinyl- oder Ethinylgruppe steht, oder zwei Reste R^2 an demselben Kohlenstoffatom ein $=\text{O}$ sind; jeder Rest R^3 unabhängig von anderen für $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$ oder $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ steht; jeder Rest R^4 unabhängig von anderen für $-\text{CH}_3$ oder $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ steht, oder zwei Reste R^4 im Fall $Z = \text{O}$ gemeinsam die Gruppe $-(\text{CH}_2)_2-$ oder $-(\text{CH}_2)_3-$ bilden; und jeder Rest Z weiters, unabhängig vom anderen, für O, S, NH und NR^4 stehen kann,

dadurch gekennzeichnet, daß man entweder

A) eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin A¹ wie vorstehend definiert und gegebenenfalls durch eine Schutzgruppe, vorzugsweise eine Trimethylsilylgruppe, geschützt ist, A² und A³ wie vorstehend definiert sind, und R⁵ Brom oder Iod darstellt, mit Magnesium umgesetzt, um ein Grignard-Reagens zu erhalten, und dieses anschließend entweder

a) mit einem Zinkhalogenid der Formel ZnX_2 , worin X Halogen bedeutet, in eine Verbindung der allgemeinen Formel



überführt, wobei A¹, A², A³ und X wie vorstehend unter A) definiert sind, und diese in Gegenwart eines geeigneten Katalysators mit einem Reagens der Formel YR^6 (IV) umgesetzt, worin R⁶ -OH oder Halogen bedeutet und Y die obigen Bedeutungen besitzt, oder

b) mit einem Reagens der Formel YH (V) umgesetzt, worin Y die obigen Bedeutungen besitzt, und anschließend hydrolysiert; oder

c) mit einem Reagens der Formel $Y'R^7$ (V') umgesetzt, worin Y' für $-(CR^1_2)_{0-5}-C\equiv C-H$, $-(CR^1_2)_{0-5}-CR^3=CH_2$, $-(CR^1_2)_{0-5}-CR^3=C=CH_2$ oder $-(CR^1_2)_{0-5}-CH(ZR^4)_2$ steht und R⁷ -C≡N bedeutet, und anschließend hydrolysiert, um Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zu erhalten, worin Y die vorstehend unter 1) bis 3), 5) bis 7), 9), 10) 12) und 13) angeführten Bedeutungen besitzt;

oder

B) eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin A¹ wie vorstehend definiert und gegebenenfalls durch eine Schutzgruppe, vorzugsweise eine Trimethylsilylgruppe, geschützt ist, A² wie vorstehend definiert und gegebenenfalls durch eine Schutzgruppe, vorzugsweise eine Dimethyl-tert.butylsilylgruppe, geschützt ist, und A³ wie vorstehend definiert ist, und

a) R⁵ für Halogen, $-R^8X$, $-C(O)X$ oder $-R^8C(O)X$ steht, wobei X wie vorstehend definiert ist und R⁸ die Gruppe $-(CR^1_2)_{1-5}$ oder $-CR^1=CR^1-$ darstellt, worin R¹ wie vorstehend definiert ist, mit Bis(trimethylsilyl)acetylen oder Trimethylsilylethynylzinkchlorid, in Gegenwart eines Katalysators, in eine Verbindung der Formel



überführt, worin R^9 für $-C\equiv C-Si(CH_3)_3$, $-C(O)-C\equiv C-Si(CH_3)_3$, $-R^8-C\equiv C-Si(CH_3)_3$ oder $-R^8C(O)-C\equiv C-Si(CH_3)_3$ steht, und R^8 wie oben definiert ist, und

- die erhaltene Verbindung der Formel (VI) mit einem alkalischen Mittel, vorzugsweise Borax, behandelt, um die Trimethylsilylgruppe abzuspalten; oder

- die erhaltene Verbindung der Formel (VI) mit einem einwertigen oder zweiwertigen Alkohol mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen in Gegenwart eines Alkalimetallhydroxides umsetzt, um Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zu erhalten, worin Y die vorstehend unter 12) und 13) angeführten Bedeutungen besitzt; oder

b) R^5 für $-C(O)X$ oder $-R^8C(O)X$ steht, wobei X wie vorstehend definiert ist und R^8 die Gruppe $-(CR^1_2)_{1-5}$ oder $-CR^1=CR^1-$ darstellt, worin R^1 wie vorstehend definiert ist, mit einer organo-metallischen Verbindung, vorzugsweise Allenyltributylzinn oder 3-Buten-1-ylzinkchlorid, in Gegenwart eines Katalysators am Carbonylkohlenstoff des Restes R^5 alkyliert;

oder

c) R^5 für $-H$ oder $-Si(CH_3)_3$ steht, mit einem Carbonsäurechlorid der Formel $Y-Cl$, worin Y die vorstehend unter 1), 2), 6) und 10) angeführten Bedeutungen besitzt, mit der Maßgabe, daß wenn Y die unter 10) angeführte Bedeutung besitzt, v den Wert 0 aufweist, in Gegenwart eines Lewis-Säure-Katalysators an der Position des Restes R^5 acyliert, um eine Verbindung der Formel (I) zu erhalten, worin Y wie vorstehend definiert ist; oder

d) R^5 für $-C(O)CH_3$ oder $-R^8C(O)CH_3$ steht, worin R^8 die Gruppe $-(CR^1_2)_{1-5}$ oder $-CR^1=CR^1-$ darstellt, mit einem Alkenylhalogenid oder einem Alkynylhalogenid in Gegenwart eines Katalysators, vorzugsweise Lithiumdiisopropylamid, zu einer Verbindung der Formel (I) alkyliert, worin Y die unter 1) bis 11) angeführten Bedeutungen besitzt;

und

gegebenenfalls eingeführte Schutzgruppen, wie Trimethylsilylgruppen oder Dimethyl-tert.butylsilylgruppen, entfernt;

die erhaltenen Verbindungen der Formel (I) gegebenenfalls oxidiert oder reduziert, um die entsprechenden oxidierten oder reduzierten Verbindungen der Formel (I) zu erhalten;

die erhaltenen Verbindungen der Formel (I), worin eine Alkynylgruppe vorliegt, gegebenenfalls durch alkalische Behandlung in die entsprechenden Dien-Verbindungen der Formel (I) überführt, worin Y die vorstehend unter 9), 10) und 11) angeführten Bedeutungen besitzt;

die erhaltenen Verbindungen der Formel (I), worin der Rest Y eine Carbonylgruppe aufweist, mit $CH_2=P(C_6H_5)_3$ in die entsprechenden Verbindungen der Formel (I) überführt, worin die Carbonylgruppe durch eine $=CH_2$ -Gruppe ersetzt ist;

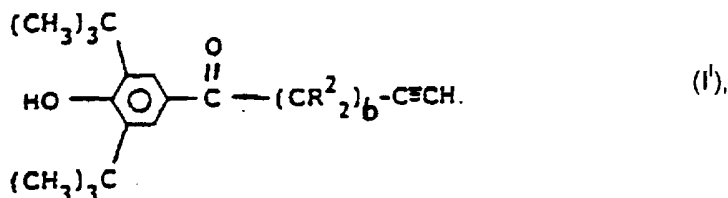
Stereoisomere der Verbindungen der Formel (I) gegebenenfalls trennt; und

die Verbindungen der Formel (I) gegebenenfalls in ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze überführt.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man von Verbindungen der allgemeinen Formel (II) ausgeht, worin A^2 $-C(CH_3)_3$, $-Si(CH_3)_3$ oder $-CF_3$ bedeutet.

4. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man von Verbindungen der allgemeinen Formel (II) ausgeht, worin A^1 eine gegebenenfalls durch eine Trimethylgruppe geschützte OH-Gruppe oder H ist; und A^2 und A^3 die gleiche Bedeutung haben.

5. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel:



worin R^2 und b wie im Anspruch 1 definiert sind, dadurch gekennzeichnet, daß man entweder

A) eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin die OH-Gruppe gegebenenfalls durch eine Schutzgruppe, vorzugsweise eine Trimethylsilylgruppe, geschützt ist und R^5 Brom oder Iod darstellt, mit Magnesium umgesetzt, um ein Grignard-Reagens zu erhalten, und dieses anschließend entweder

a) mit einem Zinkhalogenid der Formel ZnX_2 , worin X Halogen bedeutet, in eine Verbindung der allgemeinen Formel



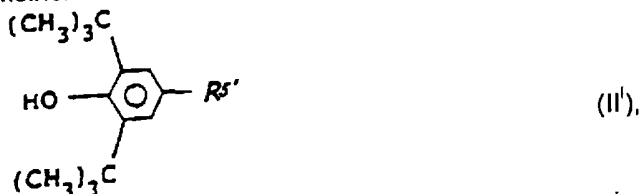
überführt, worin die OH-Gruppe gegebenenfalls durch eine Schutzgruppe, vorzugsweise eine Trimethylsilylgruppe, geschützt ist, und diese Verbindung in Gegenwart eines Katalysators, vorzugsweise Tetrakis(triphenylphosphit)palladium, mit einem Reagens der Formel YR^6 (IV') umgesetzt, worin R^6 -OH oder Halogen bedeutet und Y für $-\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^2)_b-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ steht, wobei R^2 und b wie vorstehend definiert sind; oder

b) mit einem Reagens der Formel YH (V') umgesetzt, worin Y für $-\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^2)_b-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ steht, wobei R^2 und b wie vorstehend definiert sind, und anschließend hydrolysiert; oder

c) mit einem Reagens der Formel YR^7 (V') umgesetzt, worin Y' für $-(\text{CR}^2)_b-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ steht und R^7 -C≡N ist, wobei R^2 und b wie vorstehend definiert sind, und anschließend hydrolysiert;

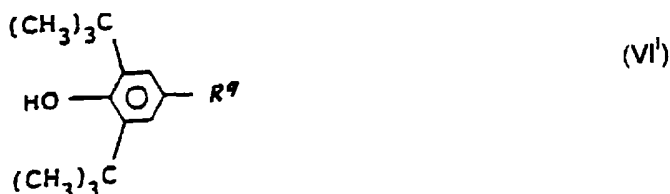
oder

B) eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin die OH-Gruppe gegebenenfalls durch eine Schutzgruppe, vorzugsweise eine Trimethylsilylgruppe, geschützt ist, und

a) $\text{R}^{5'}$ für $-\text{R}^8\text{X}$, $-\text{C}(\text{O})\text{X}$ oder $-\text{R}^8\text{C}(\text{O})\text{X}$ steht, wobei X wie vorstehend definiert ist und R^8 die Gruppe $-\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^2)_b-$ darstellt, worin R^2 wie vorstehend definiert ist und b im Fall von $-\text{R}^8\text{X}$ für 0 bis 5 steht und im Fall von $-\text{R}^8\text{C}(\text{O})\text{X}$ für 0 bis 4 steht; mit Bis(trimethylsilyl)acetylen oder Trimethylsilylethynylzinkchlorid, in Gegenwart eines Katalysators, vorzugsweise eine Lewis-Säure, in eine Verbindung der Formel



überführt, worin R^9 für $-\text{C}(\text{O})-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{R}^8\text{C}\equiv\text{C}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ oder $-\text{R}^8\text{C}(\text{O})-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ steht, und R^8 wie oben definiert ist, und die erhaltene Verbindung der Formel (VI') mit einem alkalischen Mittel, vorzugsweise Borax, behandelt, um die Trimethylsilylgruppe abzuspalten; oder

b) R^5 für $-C(O)X$ oder $-R^8C(O)X$ steht, wobei X wie vorstehend definiert ist und R^8 die Gruppe $-C(O)-(CR^2_2)_{0-3}$ darstellt, worin R^2 wie vorstehend definiert ist, mit einer organometallischen Verbindung, vorzugsweise Allenyltributylzinn, in Gegenwart eines Katalysators am Carbonylkohlenstoff des Restes R^5 alkyliert; oder

c) R^5 für $-H$ oder $-Si(CH_3)_3$ steht, mit einem Carbonsäurechlorid der Formel $Y-Cl$, worin Y für $-C(O)-(CR^2_2)_b-C\equiv C-H$ steht, worin R^2 und b wie vorstehend definiert sind, in Gegenwart eines Lewis-Säure-Katalysators an der Position des Restes R^5 acyliert; oder

d) R^5 für $-C(O)CH_3$ oder $-R^8C(O)CH_3$ steht, worin R^8 die Gruppe $-C(O)-(CR^2_2)_{1-3}$ bedeutet, mit einem Alkynylhalogenid in Gegenwart eines Katalysators, vorzugsweise Lithiumdiisopropylamid, zu der Verbindung der Formel (I) alkyliert, wobei Y für $-C(O)-(CR^2_2)_b-C\equiv C-H$ steht, worin R^2 und b wie vorstehend definiert sind; und

gegebenenfalls eingeführte Schutzgruppen, wie Trimethylsilylgruppen, entfernt; und Stereoisomere der Verbindungen der Formel (I') gegebenenfalls trennt.

6. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 4-(5'-Hexinoyl)-2,6-di-tert.butylphenol, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel (II), worin A^1 eine Trimethylsilyl-geschützte OH-Gruppe ist, A^2 und A^3 beide $-C(CH_3)_3$ darstellen und R^5 Brom ist, mit Magnesium und $ZnCl_2$ in eine Verbindung der Formel (III) überführt, worin A^1 , A^2 und A^3 die vorstehenden Bedeutungen besitzen und X Chlor ist, und die erhaltene Verbindung der Formel (III) mit einer Verbindung der Formel (IV) umsetzt, worin Y für $-C(O)-(CH_2)_3-C\equiv CH$ steht und R^6 Chlor bedeutet, und anschließend die Trimethylsilyl-Schutzgruppe abspaltet.
7. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 4-(5'-Hexenoyl)-2,6-di-tert.butylphenol, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel (II), worin A^1 eine Trimethylsilyl-geschützte OH-Gruppe ist, A^2 und A^3 beide $-C(CH_3)_3$ darstellen und R^5 Brom ist, mit Magnesium und $ZnCl_2$ in eine Verbindung der Formel (III) überführt, worin A^1 , A^2 und A^3 die vorstehenden Bedeutungen besitzen und X Chlor ist, und die erhaltene Verbindung der Formel (III) mit einer Verbindung der Formel (IV) umsetzt, worin Y für $-C(O)-(CH_2)_3-CH=CH_2$ steht und R^6 Chlor bedeutet, und anschließend die Trimethylsilyl-Schutzgruppe abspaltet.
8. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 4-(4'-Pentinoyl)-2,6-di-tert.butylphenol, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel (II), worin A^1 eine Trimethylsilyl-geschützte OH-Gruppe ist, A^2 und A^3 beide $-C(CH_3)_3$ darstellen und R^5 Brom ist, mit Magnesium und $ZnCl_2$ in eine Verbindung der Formel (III) überführt, worin A^1 , A^2 und A^3 die vorstehenden Bedeutungen besitzen und X Chlor ist, und die erhaltene Verbindung der Formel (III) mit einer Verbindung der Formel (IV) umsetzt, worin Y für $-C(O)-(CH_2)_2-C\equiv CH$ steht und R^6 Chlor bedeutet, und anschließend die Trimethylsilyl-Schutzgruppe abspaltet.
9. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 4-(2'-Methyl-5'-hexinoyl)-2,6-di-tert.butylphenol, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel (II), worin A^1 eine Trimethylsilyl-geschützte OH-Gruppe ist, A^2 und A^3 beide $-C(CH_3)_3$ darstellen und R^5 Brom ist, mit Magnesium und $ZnCl_2$ in eine Verbindung der Formel (III) überführt, worin A^1 , A^2 und A^3 die vorstehenden Bedeutungen besitzen und X Chlor ist, und die erhaltene Verbindung der Formel (III) mit einer Verbindung der Formel (IV) umsetzt, worin Y für $-C(O)-CH(CH_3)-(CH_2)_2-C\equiv CH$ steht und R^6 Chlor bedeutet, und anschließend die Trimethylsilyl-Schutzgruppe abspaltet.
10. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 4-(4'-Pentenoyl)-2,6-di-tert.butylphenol, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel (II), worin A^1 eine Trimethylsilyl-geschützte OH-Gruppe ist, A^2 und A^3 beide $-C(CH_3)_3$ darstellen und R^5 Brom ist, mit Magnesium und $ZnCl_2$ in eine Verbindung der Formel (III) überführt, worin A^1 , A^2 und A^3 die vorstehenden Bedeutungen besitzen und X Chlor ist, und die erhaltene Verbindung der Formel (III) mit einer Verbindung der Formel (IV) umsetzt, worin Y für $-C(O)-(CH_2)_2-CH=CH_2$ steht und R^6 Chlor bedeutet, und anschließend die Trimethylsilyl-Schutzgruppe abspaltet.
11. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 4-[(S)-(-)-3'-Methyl-5'-hexinoyl]-2,6-di-

- tert.butylphenol, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel (II), worin A^1 eine Trimethylsilyl-geschützte OH-Gruppe ist, A^2 und A^3 beide $-C(CH_3)_3$ darstellen und R^5 Brom ist, mit Magnesium und $ZnCl_2$ in eine Verbindung der Formel (III) überführt, worin A^1 , A^2 und A^3 die vorstehenden Bedeutungen besitzen und X Chlor ist, und die erhaltene Verbindung der Formel (III) mit einer S-isomeren Verbindung der Formel (IV) umsetzt, worin Y für $-C(O)-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-C\equiv CH$ steht und R^6 Chlor bedeutet, und anschließend die Trimethylsilyl-Schutzgruppe abspaltet.
12. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 4-[(R)-(+)-3'-Methyl-5'-hexinoyl]-2,6-di-tert.butylphenol, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel (II), worin A^1 eine Trimethylsilyl-geschützte OH-Gruppe ist, A^2 und A^3 beide $-C(CH_3)_3$ darstellen und R^5 Brom ist, mit Magnesium und $ZnCl_2$ in eine Verbindung der Formel (III) überführt, worin A^1 , A^2 und A^3 die vorstehenden Bedeutungen besitzen und X Chlor ist, und die erhaltene Verbindung der Formel (III) mit einer R-isomeren Verbindung der Formel (IV) umsetzt, worin Y für $-C(O)-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-C\equiv CH$ steht und R^6 Chlor bedeutet, und anschließend die Trimethylsilyl-Schutzgruppe abspaltet.
13. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 1-(5'-Hexinoyl)-3,5-di-tert.butylbenzol, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel (II), worin A^1 -H bedeutet, A^2 und A^3 beide $-C(CH_3)_3$ darstellen und R^5 Brom ist, mit Magnesium und $ZnCl_2$ in eine Verbindung der Formel (III) überführt, worin A^1 , A^2 und A^3 die vorstehenden Bedeutungen besitzen und X Chlor ist, und die erhaltene Verbindung der Formel (III) mit einer Verbindung der Formel (IV) umsetzt, worin Y für $-C(O)-(CH_2)_3-C\equiv CH$ steht und R^6 Chlor bedeutet.
14. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 4-(5'-Hexinyl)-2,6-di-tert.butylphenol, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel (II), worin A^1 eine Trimethylsilyl-geschützte OH-Gruppe ist, A^2 und A^3 beide $-C(CH_3)_3$ darstellen und R^5 Brom ist, mit Magnesium und $ZnCl_2$ in eine Verbindung der Formel (III) überführt, worin A^1 , A^2 und A^3 die vorstehenden Bedeutungen besitzen und X Chlor ist, und die erhaltene Verbindung der Formel (III) mit einer Verbindung der Formel (IV) umsetzt, worin Y für $-C(O)-(CH_2)_3-C\equiv CH$ steht und R^6 Chlor bedeutet, und anschließend die Trimethylsilyl-Schutzgruppe abspaltet, um eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) zu erhalten, worin A^1 eine OH-Gruppe ist, A^2 , A^3 und Y die vorstehenden Bedeutungen besitzen, und die erhaltene Verbindung anschließend reduziert, um eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) zu erhalten, worin A^1 , A^2 und A^3 die vorstehend angeführten Bedeutungen besitzen und Y für $-CH_2-(CH_2)_3-C\equiv CH$ steht.
15. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 4-(1'-Hydroxy-5'-hexinyl)-2,6-di-tert.butylphenol, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel (II), worin A^1 eine Trimethylsilyl-geschützte OH-Gruppe ist, A^2 und A^3 beide $-C(CH_3)_3$ darstellen und R^5 Brom ist, mit Magnesium und anschließend mit einer Verbindung der Formel (V) umsetzt, worin Y für $-C(O)-(CH_2)_3-C\equiv CH$ steht, und anschließend hydrolysiert, um eine Verbindung der Formel (I) zu erhalten, worin A^1 eine OH-Gruppe ist, A^2 und A^3 die vorstehenden Bedeutungen besitzen und Y für $-C(OH)-(CH_2)_3-C\equiv CH$ steht.
16. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 4-(6'-Heptinoyl)-2,6-di-tert.butylphenol, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel (II), worin A^1 eine OH-Gruppe ist, A^2 und A^3 beide $-C(CH_3)_3$ darstellen und R^5 für $-C(O)CH_3$ steht, mit 5-Chlor-1-pentin umsetzt.
17. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 4-Propinoyl-2,6-di-tert.butylphenol, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel (II), worin A^1 eine OH-Gruppe ist, A^2 und A^3 beide $-C(CH_3)_3$ darstellen und R^5 $-C(O)Cl$ ist, mit Bis(trimethylsilyl)acetylen zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (VI) umsetzt, worin A^1 , A^2 und A^3 die vorstehenden Bedeutungen besitzen und R^9 für $-C(O)-C\equiv C-Si(CH_3)_3$ steht, und diese anschließend mit Borax umsetzt.
18. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 4-[(E)-1'-Penten-4'-in-3'-on]-2,6-di-tert.butylphenol, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel (II), worin A^1 eine OH-Gruppe ist, A^2 und A^3 beide $-C(CH_3)_3$ darstellen und R^5 $-CH=CH-C(O)Cl$ ist, mit Bis(trimethylsilyl)acetylen zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (VI) umsetzt,

worin A^1 , A^2 und A^3 die vorstehenden Bedeutungen besitzen und R^9 für $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ steht, und diese anschließend mit Borax umsetzt.

- 5 19. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 4-[4'-Pentin-3'-on]-2,6-di-tert. butylphenol, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel (II), worin A^1 eine mit einer Trimethylsilylgruppe geschützte OH-Gruppe ist, A^2 und A^3 beide $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ darstellen und R^5 $-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})\text{Cl}$ ist, mit Bis(trimethylsilyl)acetylen zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (VI) umsetzt, worin A^1 , A^2 und A^3 die vorstehenden Bedeutungen besitzen und R^9 für $-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ steht, und diese anschließend mit Borax umsetzt.
- 10 20. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 4-(5'-Hexinoyl)-2,6-bis-trimethylsilylphenol, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel (II), worin A^1 eine mit einer Trimethylsilylgruppe geschützte OH-Gruppe ist, A^2 und A^3 beide $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ darstellen und R^5 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ist, mit einem Carbonsäurechlorid der Formel $\text{Y}-\text{Cl}$, worin Y für $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_3-\text{C}\equiv\text{CH}$ steht, zu einer Verbindung der Formel (I) acyliert, worin A^1 , A^2 und A^3 die vorstehenden Bedeutungen besitzen, und diese anschließend mit Borax umsetzt.
- 15 21. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 4-(3',3'-Di-methoxypropinoyl)-2,6-di-tert. butylphenol, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel (VI), worin A^1 eine OH-Gruppe ist, A^2 und A^3 beide $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ darstellen und R^9 für $-\text{C}(\text{O})-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ steht, mit Methanol in Gegenwart von Kaliumhydroxid umsetzt.
- 20 22. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 4-[2'-(1'', 3''-Dioxolan)acetyl]-2,6-di-tert. butylphenol, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel (VI), worin A^1 eine OH-Gruppe ist, A^2 und A^3 beide $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ darstellen und R^3 für $-\text{C}(\text{O})-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ steht, mit Ethylenglykol in Gegenwart von Kaliumhydroxid umsetzt.
- 25 23. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 4-(3'-Butinoyl)-2,6-di-tert. butylphenol, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel (II), worin A^1 eine OH-Gruppe ist, A^2 und A^3 beide $-\text{CH}(\text{CH}_3)_3$ darstellen und R^5 für $-\text{C}(\text{O})\text{Cl}$ steht, mit Allenyltributylzinn umsetzt.
- 30 24. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 4-Butadienoyl-2,6-di-tert. butylphenol, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel (I), worin A^1 eine OH-Gruppe ist, A^2 und A^3 beide $-\text{CH}(\text{CH}_3)_3$ darstellen und Y für $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ steht, mit Natriumhydrogencarbonat reduziert.
- 35 25. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 4-(1'-Methyliden-5'-hexinyl)-2,6-di-tert. butylphenol, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel (I), worin A^1 eine OH-Gruppe ist, A^2 und A^3 beide $-\text{CH}(\text{CH}_3)_3$ darstellen und Y für $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_3-\text{C}\equiv\text{CH}$ steht, mit $\text{CH}_2=\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ umsetzt.
- 40 26. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 4-((E)-1',6'-Heptadien-3'-on)-2,6-di-tert. butylphenol, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel (II), worin A^1 eine OH-Gruppe ist, A^2 und A^3 beide $-\text{CH}(\text{CH}_3)_3$ darstellen und R^5 für $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{Cl}$ steht, mit 3-Buten-1-yl-zinkchlorid umsetzt.
- 45 27. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 4-(2',2'-Dimethoxyethyl)-2,6-di-tert. butylphenol, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel (II), worin A^1 eine durch eine Trimethylsilylgruppe geschützte OH-Gruppe ist, A^2 und A^3 beide $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ darstellen und R^5 für I steht, mit Trimethylsilylethynylzinkchlorid in eine Verbindung der Formel (VI) überführt, worin A^1 , A^2 und A^3 die vorstehenden Bedeutungen besitzen und R^9 für $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ steht, und diese anschließend mit Methanol in Gegenwart von Kaliumhydroxid umsetzt.
- 50 28. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 4-(5',5'-Dimethoxy-3'-pentanon)-2,6-di-tert. butylphenol, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel (VI), worin A^1 eine OH-Gruppe ist, A^2 und A^3 beide $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ darstellen und R^9 für $-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ steht, mit Methanol in Gegenwart von Kaliumhydroxid umsetzt.
- 55 29. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 4-(2'-Dimethoxymethyl-4'-pentinoyl)-2,6-di-tert. butylphenol, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel (II), worin A^1 eine Trimethylsilyl-geschützte OH-Gruppe ist, A^2 und A^3 beide $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ darstellen und R^5 Brom ist, mit Magnesium und ZnCl_2 in eine Verbindung der Formel (III) überführt, worin A^1 , A^2 und A^3 die vorstehenden Bedeutungen besitzen und X Chlor ist, und die erhaltene Verbindung der Formel (III) mit einer Verbindung der Formel (IV) umsetzt, worin Y für

$-\text{C}(\text{O})-\text{CH}(\text{CH}(\text{OCH}_3)_2)-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ steht und R^6 -OH bedeutet, und anschließend die Trimethylsilyl-Schutzgruppe abspaltet.

30. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 1-(5'-Hexinoyl)-3,5-bis(trifluor-methyl)benzol, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel (II), worin A^1 -H bedeutet, A^2 und A^3 beide $-\text{CF}_3$ darstellen und R^5 Brom ist, mit Magnesium und ZnCl_2 in eine Verbindung der Formel (III) überführt, worin A^1 , A^2 und A^3 die vorstehenden Bedeutungen besitzen und X Chlor ist, und die erhaltene Verbindung der Formel (III) mit einer Verbindung der Formel (IV) umsetzt, worin Y für $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_3-\text{C}\equiv\text{CH}$ steht und R^6 Chlor bedeutet.
31. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 4-(6'-Heptin-3'-on)-2,6-di-tert.butylphenol und 4-[4'-(2"-Propinyl)-6'-heptin-3'-on]-2,6-di-tert.butylphenol, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel (II), worin A^1 eine OH-Gruppe ist, A^2 und A^3 beide $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ darstellen und R^5 für $-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ steht, mit 3-Brom-1-trimethylsilylpropin umsetzt, anschließend hydrolysiert und die isomeren Verbindungen trennt.
32. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 4-(5'-Hexinoyl)-2,6-di-tert.butylphenol, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel (II), worin A^1 eine Trimethylsilyl-geschützte OH-Gruppe ist, A^2 und A^3 beide $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ darstellen und R^5 Brom ist, mit Magnesium und anschließend mit einer Verbindung der Formel (V) umsetzt, worin Y für $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_3-\text{C}\equiv\text{CH}$ steht, und anschließend hydrolysiert, um eine Verbindung der Formel (I) zu erhalten, worin A^1 eine OH-Gruppe ist, A^2 und A^3 die vorstehenden Bedeutungen besitzen und Y für $-\text{C}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_3-\text{C}\equiv\text{CH}$ steht, und diese Verbindung anschließend oxidiert, um eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) zu erhalten, worin A^1 , A^2 und A^3 die vorstehend angeführten Bedeutungen besitzen und Y für $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_3-\text{C}\equiv\text{CH}$ steht.
33. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 4-(5'-Hexinoyl)-2,6-di-tert.butylphenol, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel (II), worin A^1 eine Trimethylsilyl-geschützte OH-Gruppe ist, A^2 und A^3 beide $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ darstellen und R^5 Brom ist, mit Magnesium und anschließend mit einer Verbindung der Formel (V) umsetzt, worin Y für $-(\text{CH}_2)_3-\text{C}\equiv\text{CH}$ steht und R^7 $-\text{C}\equiv\text{N}$ bedeutet, und anschließend hydrolysiert.
34. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 2-tert. Butyl-4-(5-hexinoyl)-6-methylphenol, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel (II), worin A^1 eine OH-Gruppe ist, A^2 für $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ steht, A^3 $-\text{CH}_3$ darstellt und R^5 H bedeutet, mit einem Säurechlorid der Formel YCl umsetzt, worin Y für $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_3-\text{C}\equiv\text{CH}$ steht.
35. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 2-(2-Hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-4-(5-hexinoyl)-6-tert.butylphenol, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel (II), worin A^1 eine OH-Gruppe ist, A^2 für eine mit einer Dimethyltertbutylsilylgruppe geschützte $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2\text{OH}$ -Gruppe steht, A^3 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ darstellt und R^5 für H steht, mit einem Säurechlorid der Formel YCl , worin Y für $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_3-\text{C}\equiv\text{CH}$ steht, in die Verbindung der Formel (I) überführt, und diese anschließend mit Borax umsetzt.
36. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, umfassend das Vermischen einer wirksamen und nicht toxischen Menge der in Anspruch 1 definierten und nach einem der Ansprüche 1 bis 34 hergestellten Verbindung mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger.
37. Verfahren zur Behandlung von durch Entzündung gekennzeichneten Erkrankungen von Tieren, dadurch gekennzeichnet, daß man einem eine solche Behandlung benötigenden Tier eine sichere und wirksame Menge einer in Anspruch 1 definierten und nach einem der Ansprüche 1 bis 34 hergestellten entzündungshemmenden Verbindung verabreicht.

KEINE ZEICHNUNG