

(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

PATENTSCHRIFT



(12) Ausschließungspatent

(11) **DD 297 803 A5**

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

5(51) C 07 C 69/738 C 07 D 521/00
C 07 C 69/734 A 61 K 31/215
C 07 C 47/277 A 61 K 31/365
C 07 D 309/30

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD C 07 C / 338 913 1	(22)	20.03.90	(44)	23.01.92
(31)	P3909378.6	(32)	22.03.89	(33)	DE
(71)	siehe (73)				
(72)	Fey, Peter, Dr. Dipl.-Chem.; Angerbauer, Rolf, Dr. Dipl.-Chem.; Hübsch, Walter, Dr.; Philipps, Thomas, Dr.; Bischoff, Hilmar, Dr. Dipl.-Biol.; Petzinna, Dieter, Dr. Dipl.-Chem.; Schmidt, Delf, Dr. Dipl.-Chem., DE				
(73)	BAYER AG, W - 5090 Leverkusen, DE				
(74)	Bayer AG, Konzernverwaltung RP, Patente Konzern, W - 5090 Leverkusen, DE				

(54) **Substituierte Biphenyle**

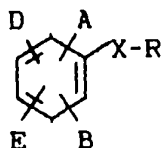
(57) Substituierte Biphenyle können durch Reduktion von entsprechenden Ketonen und gegebenenfalls nachfolgender Verseifung, Cycloisierung, Hydrierung und Isomerentrennung hergestellt werden. Die substituierten Biphenyle können als Wirkstoffe in Arzneimitteln verwendet werden.

ISSN 0433-6461

27 Seiten

Patentansprüche:

1. Substituierte Biphenyle der allgemeinen Formel

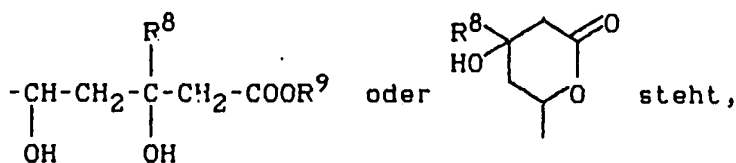


(I)

in welcher

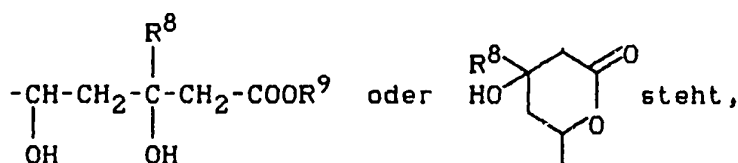
- A – für einen 3- bis 7gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu 4 Heteroatome aus der Reihe Schwefel, Sauerstoff oder Stickstoff enthalten kann und der gegebenenfalls bis zu 5fach gleich oder verschieden durch Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethylthio, Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen, durch Aryl, Arylthio oder Arylsulfonyl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^1R^2$ substituiert ist, worin R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und
- Wasserstoff, Aryl oder Arylsulfonyl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkylsulfonyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, wobei die letztgenannten Reste gegebenenfalls durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert sind,
 - eine Gruppe der Formel $-COR^3$ bedeuten worin R^3 – geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,
- für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls bis zu 5fach gleich oder verschieden substituiert ist durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 10 Kohlenstoffatomen, welche ihrerseits durch Hydroxy, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^1R^2$ substituiert sein können, oder durch Aryl, Aryloxy, Arylthio oder Arylsulfonyl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, oder durch Halogen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Benzyloxy oder eine Gruppe der Formel $-NR^1R^2$ substituiert ist, worin R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,
- B – für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen steht,
- für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Halogen, Cyano, Azido, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Trifluormethylsulfonyl, Alkoxy mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, Aryl, Aryloxy oder Arylthio mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder durch einen 5- bis 7gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe Schwefel, Sauerstoff oder Stickstoff substituiert ist, wobei dieser und die Arylreste gegebenenfalls bis zu 3fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy, Alkylthio oder Alkylsulfonyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^1R^2$ oder $-COR^3$ substituiert ist, worin R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,
 - für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Amino substituiert ist,
- D und E gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von A haben und mit dieser gleich oder verschieden sind, oder

- für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen stehen,
- für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch Halogen, Azido, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, durch einen 5- bis 7gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^1R^2$, $-OR^4$, $-COR^5$ oder $S(O)_n-R^6$ substituiert ist, worin R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,
- R^4 - Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Halogen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, welches seinerseits durch Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Amino substituiert sein kann,
- Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder
- Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, welches seinerseits durch Halogen, Cyano, Nitro oder Amino substituiert sein kann, oder
- eine Gruppe der Formel $-COR^7$ bedeutet, worin R^7 - geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder die Gruppe $-NR^1R^2$ bedeutet,
- R^5 - Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Phenyl, Halogen oder Cyano substituiert ist,
- Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 5- bis 7gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe Schwefel, Stickstoff oder Sauerstoff bedeutet, die ihrerseits durch Halogen, Amino, Hydroxy, Nitro oder Cyano substituiert sein können, oder
- eine Gruppe der Formel $-NR^1R^2$ oder $-OR^4$ bedeutet, worin R^1 , R^2 und R^4 die oben angegebene Bedeutung haben,
- n - eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,
- R^6 - geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Halogen, Hydroxy oder Phenyl substituiert sein kann,
- Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro oder Amino substituiert sein kann,
- X - für eine Gruppe der Formel $-CH_2-CH_2-$ oder $-CH=CH-$ steht, und
- R - für eine Gruppe der Formel



- worin R^8 - Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen bedeutet
- und R^9 - Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Phenyl substituiert sein kann, oder
- Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder ein Kation bedeutet,
- oder
- D - für die Gruppe $-X-R$ steht, worin X und R die oben angegebene Bedeutung haben und deren Salze.
- 2. Substituierte Biphenyle der Formel (I) nach Anspruch 1
- worin A - für Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Pyrazinyl steht, das gegebenenfalls bis zu 4fach

- gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl substituiert ist,
- für Phenyl oder Naphthyl steht, das gegebenenfalls bis zu 4fach gleich oder verschieden substituiert ist durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen, welche ihrerseits durch Hydroxy, Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl substituiert sein können, oder durch Phenyl, Phenyl-oxy, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Cyano, Trifluormethyl oder Benzyl-oxy substituiert ist,
- B – für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht,
- für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder durch Phenyl oder Phenoxy substituiert ist, welches seinerseits bis zu 2fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, oder
 - für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Amino substituiert ist,
- D und E gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von A haben und mit dieser gleich oder verschieden sind, oder
- für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl stehen,
 - für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom oder Phenyl substituiert ist, oder durch eine Gruppe der Formel $-OR^4$ oder $-COR^5$ substituiert ist, worin
- R^4 – Wasserstoff oder
- geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom oder durch Phenyl substituiert ist, welches seinerseits durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, Hydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann.
 - Phenyl bedeutet, welches seinerseits durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro oder Amino substituiert sein kann, oder
 - eine Gruppe der Formel $-COR^7$ bedeutet, worin
- R^7 – geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,
- R^5 – Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- Phenyl bedeutet, welches seinerseits durch Fluor, Chlor, Brom, Amino, Hydroxy, Nitro oder Cyano substituiert sein kann, oder
 - eine Gruppe der Formel $-OR^4$ bedeutet, worin
- R^4 die oben angegebene Bedeutung hat,
- X – für eine Gruppe der Formel $-CH_2-CH_2-$ oder $-CH=CH-$ steht und
- R – für eine Gruppe der Formel



worin

- R^8 – Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet

und

R^9 – Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet, oder
– Phenyl oder ein Kation bedeutet,

oder

D – für die Gruppe der Formel $-X-R$ steht, worin
X und R die oben angegebene Bedeutung haben und deren Salze.

3. Substituierte Biphenyle der Formel I nach Anspruch 1, worin

A – für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3fach gleich oder verschieden durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Fluor, Chlor, Nitro, Cyano oder Trifluormethyl substituiert ist,

B – für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht,
– für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht,
– für Phenyl steht, das durch Fluor, Chlor oder Nitro substituiert ist,

D und E gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von A haben und mit dieser gleich oder verschieden sind, oder

– für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl stehen,
– für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Phenyl substituiert ist, oder durch eine Gruppe der Formel $-OR^4$ substituiert ist,

worin

R^4 – Wasserstoff oder

– geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder Phenyl substituiert ist,
– eine Gruppe der Formel $-COR^7$ bedeutet,

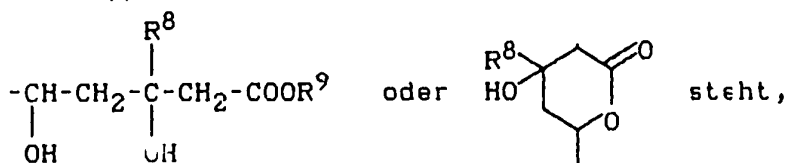
worin

R^7 – geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

X – für eine Gruppe $-CH=CH-$ steht,

und

R – für eine Gruppe der Formel



worin

R^8 – Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl oder tert. Butyl bedeutet und

R^9 – Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert. Butyl oder Benzyl bedeutet, oder

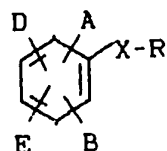
-- ein Natrium-, Kalium-, Calcium-, Magnesium- oder Ammonium bedeutet

oder

D – für eine Gruppe der Formel $-X-R$ steht, worin
X und R die oben angegebene Bedeutung haben und deren Salze.

4. Substituierte Biphenyle nach Anspruch 1 zur Bekämpfung von Krankheiten.

5. Verfahren zur Herstellung von substituierten Biphenylen der allgemeinen Formel

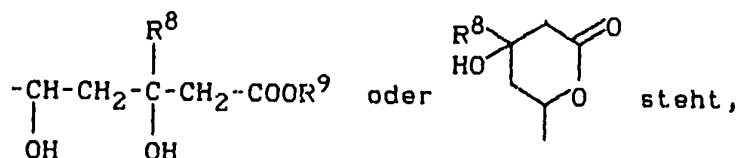


(I)

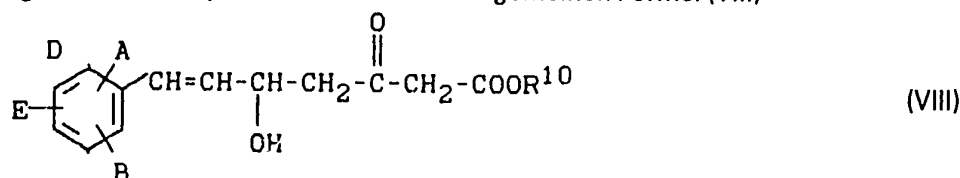
in welcher

- A – für einen 3- bis 7gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu 4 Heteroatome aus der Reihe Schwefel, Sauerstoff oder Stickstoff enthalten kann und der gegebenenfalls bis zu 5fach gleich oder verschieden durch Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethylthio, Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen, durch Aryl, Arylthio oder Arylsulfonyl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^1R^2$ substituiert ist, worin
- R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und
 - Wasserstoff, Aryl oder Arylsulfonyl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkylsulfonyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, wobei die letztgenannten Reste gegebenenfalls durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert sind,
 - eine Gruppe der Formel $-COR^3$ bedeuten
- worin
- R^3 – geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,
- für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls bis zu 5fach gleich oder verschieden substituiert ist durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 10 Kohlenstoffatomen, welche ihrerseits durch Hydroxy, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^1R^2$ substituiert sein können, oder durch Aryl, Aryloxy, Arylthio oder Arylsulfonyl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, oder durch Halogen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Benzyloxy oder eine Gruppe der Formel $-NR^1R^2$ substituiert ist, worin
 - R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,
- B – für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen steht,
- für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Halogen, Cyano, Azido, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Trifluormethylsulfonyl, Alkoxy mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, Aryl, Aryloxy oder Arylthio mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder durch einen 5- bis 7gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe Schwefel, Sauerstoff oder Stickstoff substituiert ist, wobei dieser und die Arylreste gegebenenfalls bis zu 3fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy, Alkylthio oder Alkylsulfonyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^1R^2$ oder $-COR^3$ substituiert ist, worin
 - R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,
 - für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Amino substituiert ist,
- D und E gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von A haben und mit dieser gleich oder verschieden sind, oder
- für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen stehen,
 - für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch Halogen, Azido, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, durch einen 5- bis 7gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^1R^2$, $-OR^4$, $-COR^5$ oder $S(O)_n-R^6$ substituiert ist, worin
 - R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,
 - R^4 – Wasserstoff oder
 - geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Halogen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, welches seinerseits durch Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Amino substituiert sein kann,

- Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder
- Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, welches seinerseits durch Halogen, Cyano, Nitro oder Amino substituiert sein kann, oder
- eine Gruppe der Formel $-\text{COR}^7$ bedeutet, worin
 R^7 - geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder die Gruppe $-\text{NR}^1\text{R}^2$ bedeutet,
- R^5 - Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Phenyl, Halogen oder Cyano substituiert ist,
- Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 5 bis 7gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe Schwefel, Stickstoff oder Sauerstoff bedeutet, die ihrerseits durch Halogen, Amino, Hydroxy, Nitro oder Cyano substituiert sein können, oder
- eine Gruppe der Formel $-\text{NR}^1\text{R}^2$ oder $-\text{OR}^4$ bedeutet, worin
 R^1 , R^2 und R^4 die oben angegebene Bedeutung haben,
- n - eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,
- R^6 - geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Halogen, Hydroxy oder Phenyl substituiert sein kann,
- Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro oder Amino substituiert sein kann,
- X - für eine Gruppe der Formel $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}=\text{CH}-$ steht, und
- R - für eine Gruppe der Formel



- worin
- R^8 - Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen bedeutet
- und
- R^9 - Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Phenyl substituiert sein kann, oder
 - Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder ein Kation bedeutet,
- oder
- D - für die Gruppe $-\text{X}-\text{R}$ steht, worin
 X und R die oben angegebene Bedeutung haben
- und deren Salze,
- dadurch gekennzeichnet, daß man Ketone der allgemeinen Formel (VIII)



- in welcher
- A , B , D und E die oben angegebene Bedeutung haben, und
- R^{10} - für Alkyl steht, reduziert,
- im Fall der Herstellung der Säuren die Ester verseift,
- im Fall der Herstellung der Lactone die Carbonsäuren cyclisiert,
- im Fall der Herstellung der Salze entweder die Ester oder die Lactone verseift,
- im Fall der Herstellung der Ethenverbindungen ($\text{X} = -\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) die Ethenverbindungen

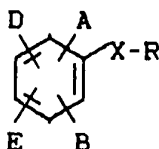
(X = -CH=CH-) nach üblichen Methoden hydriert,
und gegebenenfalls Isomeren trennt.

6. Arzneimittel, enthaltend mindestens ein substituiertes Biphenyl nach Anspruch 1.
7. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß man substituierte Biphenyle nach Anspruch 1 gegebenenfalls mit üblichen Hilfs- und Trägerstoffen in eine geeignete Applikationsform bringt.
8. Verwendung der substituierten Biphenyle nach Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln.
9. Verwendung von substituierten Biphenylen nach Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten.
10. Verwendung von substituierten Biphenylen nach Anspruch 1 zur Behandlung von Krankheiten.

Die Erfindung betrifft neue substituierte Biphenyle, Zwischenverbindungen zu ihrer Herstellung, ihre Herstellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln.

Es ist bekannt, daß aus Pilzkulturen isolierte Lactonderivate Inhibitoren der 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-Coenzym A Reduktase (HMG-CoA-Reduktase) sind [Mevinolin, EP-A 22478; US 4231938]. Darüber hinaus sind auch bestimmte Indolderivate, Pyrazolderivate, Biphenyl- und Phenylderivate Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase [EP-A 1114027; US-Patent 4613610; US-Patent 4772626; EP-A 10282217 und EP-A 10282217 und EP-A 10283217].

Es wurden nun neue substituierte Biphenyle der allgemeinen Formel (I),



(I)

in welcher

- A – für einen 3- bis 7gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu 4 Heteroatome aus der Reihe Schwefel, Sauerstoff oder Stickstoff enthalten kann und der gegebenenfalls bis zu 5fach gleich oder verschieden durch Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethylthio, Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen, durch Aryl, Arylthio oder Arylsulfonyl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel -NR¹R² substituiert ist,

worin

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und

- Wasserstoff, Aryl oder Arylsulfonyl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkylsulfonyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, wobei die letztgenannten Reste gegebenenfalls durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert sind,
- eine Gruppe der Formel -COR³ bedeuten

worin

R³ – geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

- für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls bis zu 5fach gleich oder verschieden substituiert ist durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 10 Kohlenstoffatomen, welche ihrerseits durch Hydroxy, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder durch eine Gruppe der Formel -NR¹R² substituiert sein können, oder durch Aryl, Aryloxy, Arylthio oder Arylsulfonyl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, oder durch Halogen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Benzoyloxy oder eine Gruppe der Formel -NR¹R² substituiert ist,

worin

R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben,

- B – für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen steht,
- für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Halogen, Cyano, Azido, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Trifluormethylsulfonyl, Alkoxy mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, Aryl, Aryloxy oder Arylthio mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder durch einen 5- bis 7gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe Schwefel, Sauerstoff oder Stickstoff substituiert ist, wobei dieser und die Arylreste gegebenenfalls bis zu 3fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy, Alkylthio oder Alkylsulfonyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, oder durch eine Gruppe der Formel -NR¹R² oder -COR³ substituiert ist,

worin

R¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,

- für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Amino substituiert ist,

D und E gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von A haben und mit dieser gleich oder verschieden sind, oder

- für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen stehen,
- für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch Halogen, Azido, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, durch einen 5- bis 7gliedrigen

Heterocycylus mit bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^1R^2$, $-OR^4$, $-COR^5$ oder $S(O)_n-R^6$ substituiert ist,

worin

R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

R^4 – Wasserstoff oder

– geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Halogen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, welches seinerseits durch Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Amino substituiert sein kann,

– Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder

– Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, welches seinerseits durch Halogen, Cyano, Nitro oder Amino substituiert sein kann, oder

– eine Gruppe der Formel $-COR^7$ bedeutet,

worin

R^7 – geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder die Gruppe $-NR^1R^2$ bedeutet,

R^5 – Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Phenyl, Halogen oder Cyano substituiert ist,

– Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 5- bis 7gliedrigen Heterocycylus mit bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe Schwefel, Stickstoff oder Sauerstoff bedeutet, die ihrerseits durch Halogen, Amino, Hydroxy, Nitro oder Cyano substituiert sein können, oder

– eine Gruppe der Formel $-NR^1R^2$ oder $-OR^4$ bedeutet,

worin

R^1 , R^2 und R^4 die oben angegebene Bedeutung haben,

n – eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

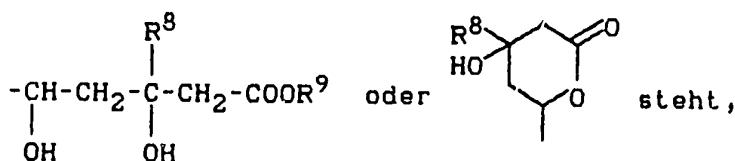
R^6 – geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Halogen, Hydroxy oder Phenyl substituiert sein kann,

– Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Halogen, Hydroxy, Cyano, Nitro oder Amino substituiert sein kann,

X – für eine Gruppe der Formel $-CH_2-CH_2-$ oder $-CH=CH-$ steht,

und

R – für eine Gruppe der Formel



worin

R^8 – Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen bedeutet

und

R^9 – Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Phenyl substituiert sein kann, oder

– Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder ein Kation bedeutet,

oder

D – für die Gruppe $-X-R$ steht,

worin

X und R die oben angegebene Bedeutung haben

und deren Salze gefunden.

Bildet R^9 mit der Carboxygruppe einen Esterrest so ist hiermit bevorzugt ein physiologisch verträglicher Esterrest gemeint, der in vivo leicht zu einer freien Carboxylgruppe und einem entsprechenden physiologisch verträglichen Alkohol hydrolysiert wird.

Hierzu gehören beispielsweise Alkylester (C_1 bis C_8) und Aralkylester (C_7 bis C_{10}), bevorzugt (C_1 - C_4)-Alkylester sowie Benzylester. Darüber hinaus seien die folgenden Esterreste genannt: Methylester, Ethylester, Propylester, Benzylester.

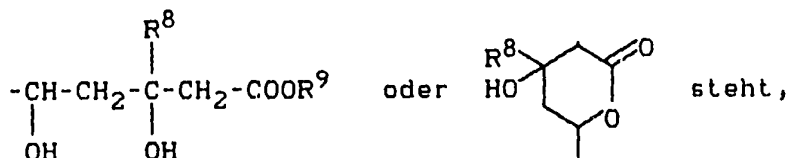
Steht R^9 für ein Kation, so ist bevorzugt ein physiologisch verträgliches Metall- oder Ammoniumkation gemeint. Bevorzugt sind hierbei Alkali- bzw. Erdalkalikationen wie beispielsweise Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumkationen, sowie Aluminium- oder Aluminiumkationen, sowie nichttoxische substituierte Ammoniumkationen aus Aminen wie (C_1 - C_4)-Dialkylamine, (C_1 - C_4)-Dialkylamine, (C_1 - C_4)-Trialkylamine, Prokain, Dibenzylamin, N,N'-Dibenzylethylendiamin, N-Benzyl-β-phenylethylamin, N-Methylmorpholin oder N-Ethylmorpholin, 1-Ephenamin, Dihydroabietylamin, N,N'-Bis-dihydroabietylethylendiamin, N-Niederalkylpiperidin und andere Amine, die zur Bildung von Salzen verwendet werden können. Überraschenderweise zeigen die erfindungsgemäßen substituierten Biphenyle eine überlegene inhibitorische Wirkung auf die HMG-CoA-Reduktase (3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-Coenzym A Reduktase).

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

A – für Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Pyrazinyl steht, das gegebenenfalls bis zu 4fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl substituiert ist,

- eine Gruppe der Formel $-\text{COR}^7$ bedeutet,
worin
 R^7 - geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,
- X - für eine Gruppe $-\text{CH}=\text{CH}-$ steht,
- und
- R - für eine Gruppe der Formel



worin

R^8 - Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl oder tert. Butyl bedeutet

und

R^9 - Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert. Butyl oder Benzyl bedeutet, oder

- ein Natrium-, Kalium-, Calcium-, Magnesium- oder Ammoniumion bedeutet

oder

D - für eine Gruppe der Formel $-\text{X}-\text{R}$ steht,

worin

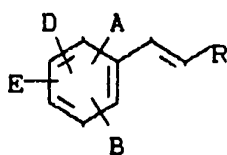
X und R die oben angegebene Bedeutung haben

und deren Salze.

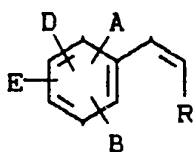
Die erfindungsgemäßen substituierten Biphenyle der allgemeinen Formel (I) haben mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome und können daher in verschiedenen stereochemischen Formen existieren. Sowohl die einzelnen Isomeren als auch deren Mischungen sind Gegenstand der Erfindung.

Je nach der Bedeutung der Gruppe X bzw. des Restes R ergeben sich unterschiedliche Stereoisomere, die im folgenden näher erläutert werden sollten:

- a) Steht die Gruppe $-\text{X}-$ für eine Gruppe der Formel $-\text{CH}=\text{CH}-$, so können die erfindungsgemäßen Verbindungen in zwei stereoisomeren Formen existieren, die an der Doppelbindung E-konfiguriert (II) oder Z-konfiguriert (III) sein können:



E-Form (II)

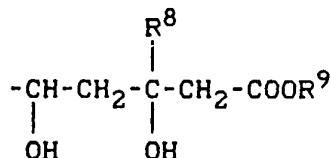


Z-Form (III)

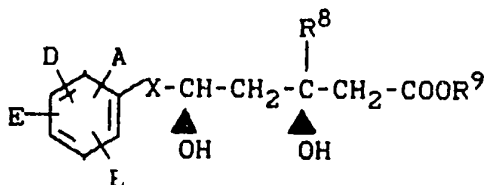
(A, B, D, E und R haben die oben angegebene Bedeutung).

Bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) die E-konfiguriert sind (II).

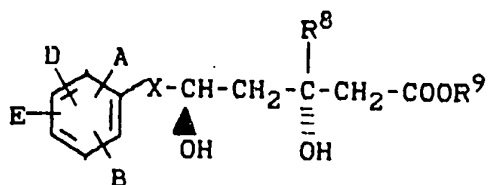
- b) Steht der Rest $-\text{R}-$ für eine Gruppe der Formel



so besitzen die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mindestens zwei asymmetrische Kohlenstoffatome, nämlich die beiden Kohlenstoffatome an denen die Hydroxygruppen gebunden sind. Je nach der relativen Stellung dieser Hydroxygruppen zueinander, können die erfindungsgemäßen Verbindungen in der erythro-Konfiguration (IV) oder in der threo-Konfiguration (V) vorliegen.



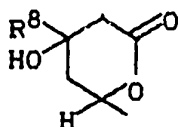
Erythro-Form (IV)



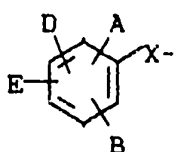
Threo-Form (V)

Sowohl von den Verbindungen in Erythro- als auch in Threo-Konfiguration existieren wiederum jeweils zwei Enantiomere, nämlich 3R, 5S-Isomeres bzw. 3S, 5R-Isomeres (Erythro-Form) sowie 3R, 5R-Isomeres und 3S, 5S-Isomeres (Threo-Form). Bevorzugt sind hierbei die Erythro-konfigurierten Isomeren, besonders bevorzugt das 3R, 5S-Isomere sowie das 3R, 5S-3S, 5R-Racemat.

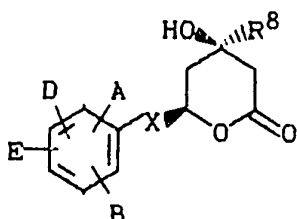
c) Steht der Rest -R- für eine Gruppe der Formel



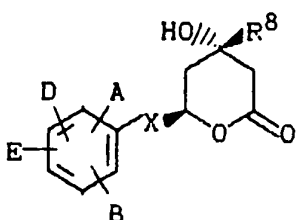
so besitzen die substituierten Biphenyle mindestens zwei asymmetrische Kohlenstoffatome, nämlich das Kohlenstoffatom an dem die Hydroxygruppe gebunden ist, und das Kohlenstoffatom an welchem der Rest der Formel



gebunden ist. Je nach der Stellung der Hydroxygruppe zur freien Valenz am Lactonring können die substituierten Biphenyle als cis-Lactone (VI) oder als trans-Lactone (VII) vorliegen.

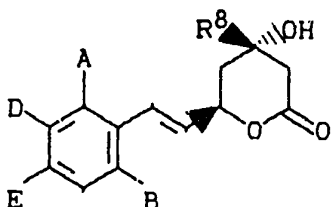
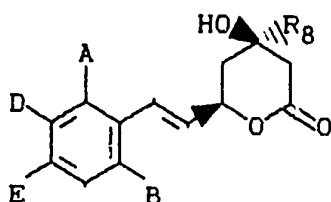


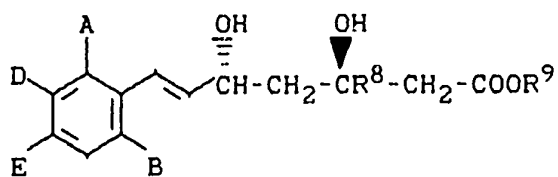
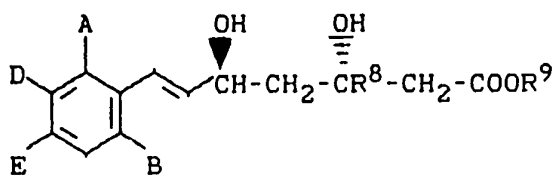
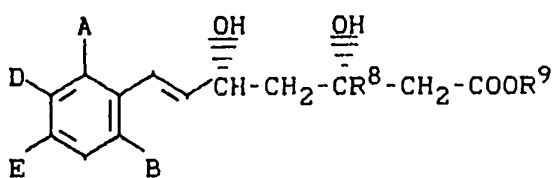
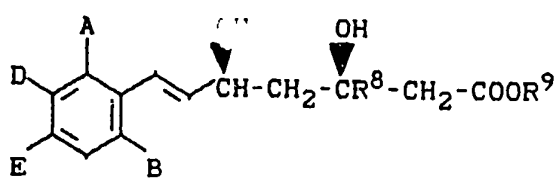
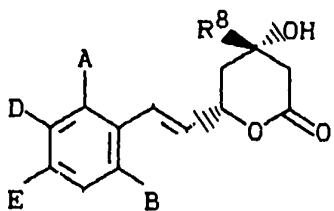
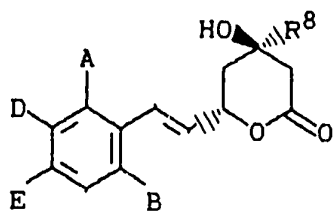
cis-Lacton (VI)



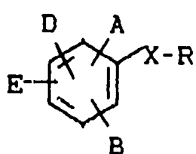
trans-Lacton (VII)

Sowohl vom cis-Lacton aus als auch vom trans-Lacton existieren wiederum jeweils zwei Isomere nämlich das 4R, 6R-Isomere bzw. das 4S, 6S-Isomere (cis-Lacton), sowie das 4R, 6S-Isomere bzw. 4S, 6R-Isomere (trans-Lacton). Bevorzugte Isomere sind die trans-Lactone. Besonders bevorzugt ist hierbei das 4R, 6S-Isomere (trans) sowie das 4R, 6S-4S, 6R-Racemat. Beispielsweise seien die folgenden isomeren Formen der substituierten Biphenyle genannt:





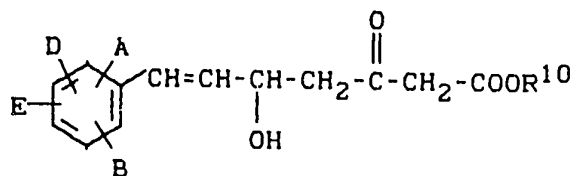
Außerdem wurde ein Verfahren zur Herstellung der substituierten Biphenyle der allgemeinen Formel (II)



(II)

in welcher

A, B, D, E, X und R die oben angegebene Bedeutung haben,
gefunden, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man Ketone der allgemeinen Formel (VIII)



(VIII)

in welcher

A, B, D und E die oben angegebene Bedeutung haben,
und

R¹⁰ – für Alkyl steht,

reduziert,

im Fall der Herstellung der Säuren die Ester verseift,

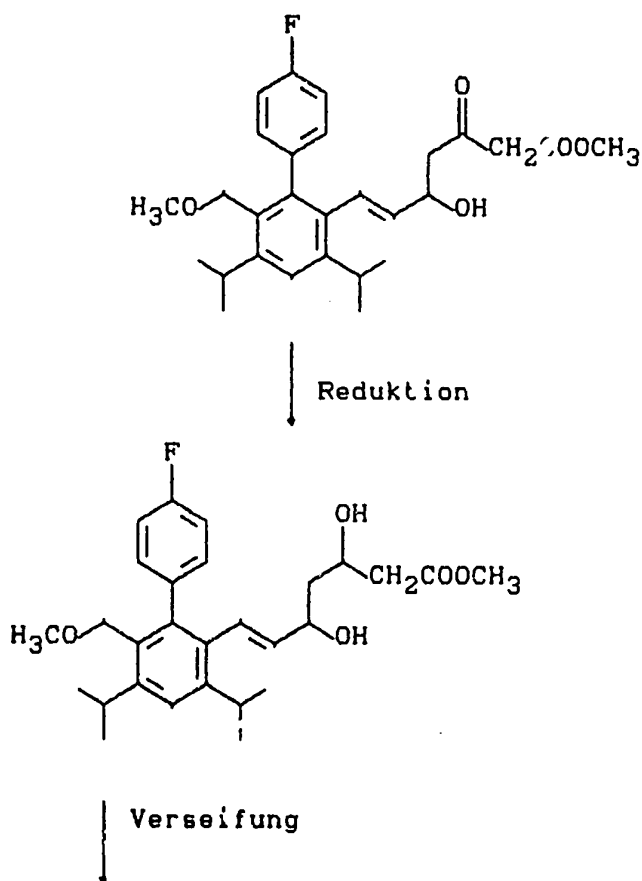
im Fall der Herstellung der Lactone die Carbonsäuren cyclisiert,

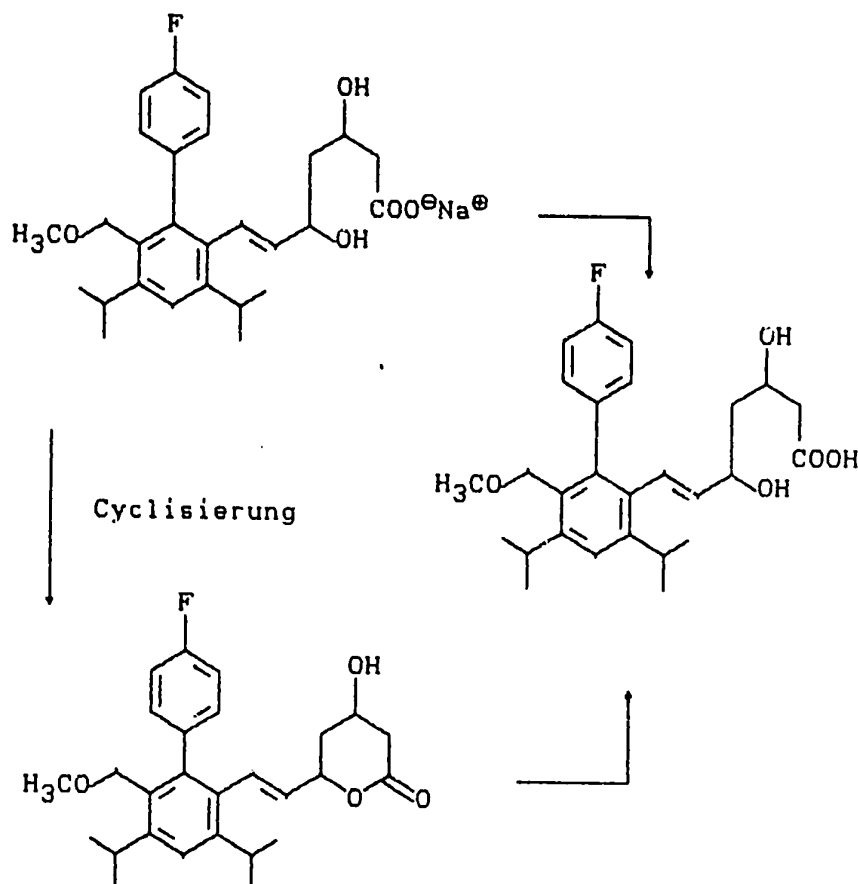
im Fall der Herstellung der Salze entweder die Ester oder die Lactone verseift,

im Fall der Herstellung der Ethylenverbindungen (X = -CH₂-CH₂-) die Ethenverbindungen (X = -CH=CH-) nach üblichen
Methoden hydriert,

und gegebenenfalls Isomeren trennt.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch das folgende Formelschema erläutert werden:





Die Reduktion kann mit den üblichen Reduktionsmitteln, bevorzugt mit solchen, die für die Reduktion von Ketonen zu Hydroxyverbindungen geeignet sind, durchgeführt werden. Besonders geeignet ist hierbei die Reduktion mit Metallhydriden oder komplexen Metallhydriden in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Trialkylborans. Bevorzugt wird die Reduktion mit komplexen Metallhydriden wie beispielsweise Lithiumboranat, Natriumborant, Kaliumborant, Zinkborant, Lithium-trialkylhydrido-borate, Natrium-trialkyl-hydrido-boraten, Natrium-cyano-trihydrido-borant oder Lithiumaluminiumhydrid durchgeführt. Ganz besonders bevorzugt wird die Reduktion mit Natriumborhydrid, in Anwesenheit von Triethylboran durchgeführt.

Als Lösemittel eignen sich hierbei die üblichen organischen Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Ether wie beispielsweise Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran oder Dimethoxyethan, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie beispielsweise Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, oder Kohlenwasserstoffe wie beispielsweise Benzol, Toluol oder Xylol. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen.

Besonders bevorzugt wird die Reduktion der Ketogruppe zur Hydroxygruppe unter Bedingungen durchgeführt, bei denen die übrigen funktionellen Gruppen wie beispielsweise die Alkoxy-carbonylgruppe nicht verändert werden. Hierzu besonders geeignet ist die Verwendung von Natriumborhydrid als Reduktionsmittel, in Anwesenheit von Triethylboran in inerten Lösemitteln wie vorzugsweise Ethern.

Die Reduktion erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -80°C bis $+30^{\circ}\text{C}$, bevorzugt von -78°C bis 0°C .

Das erfindungsgemäße Verfahren wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Unterdruck oder bei Überdruck durchzuführen (z. B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

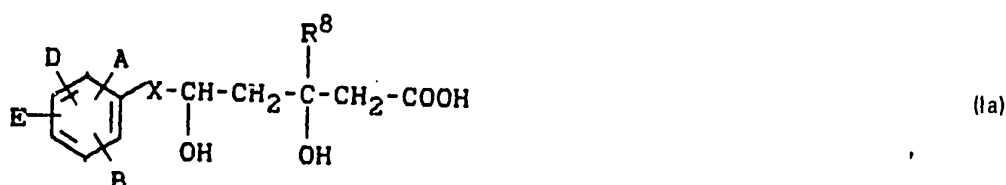
Im allgemeinen wird das Reduktionsmittel in einer Menge von 1 bis 2 mol, bevorzugt von 1 bis 1,5 mol bezogen auf 1 mol der Ketoverbindung eingesetzt.

Unter den oben angegebenen Reaktionsbedingungen wird im allgemeinen die Carbonylgruppe zur Hydroxygruppe reduziert, ohne daß Reduktion an der Doppelbindung zur Einfachbindung erfolgt.

Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welchen X für eine Ethylengruppierung steht, kann die Reduktion der Ketone (VIII) unter solchen Bedingungen durchgeführt werden, unter denen sowohl die Carbonylgruppe als auch die Doppelbindung reduziert wird.

Darüber hinaus ist es auch möglich, die Reduktion der Carbonylgruppe und die Reduktion der Doppelbindung in zwei getrennten Schritten durchzuführen.

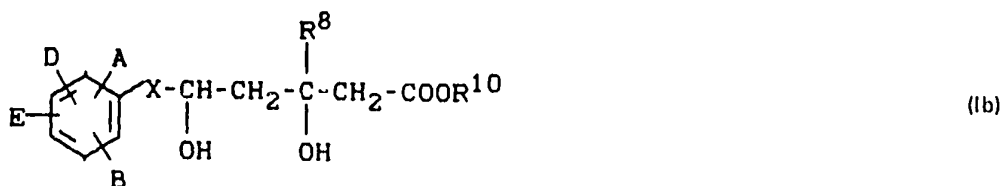
Die Carbonsäuren im Rahmen der allgemeinen Formel (I) entsprechen der Formel (Ia)



in welcher

A, B, D, E und R⁸ die oben angegebene Bedeutung haben.

Die Carbonsäureester im Rahmen der allgemeinen Formel (I) entsprechen der Formel (Ib)

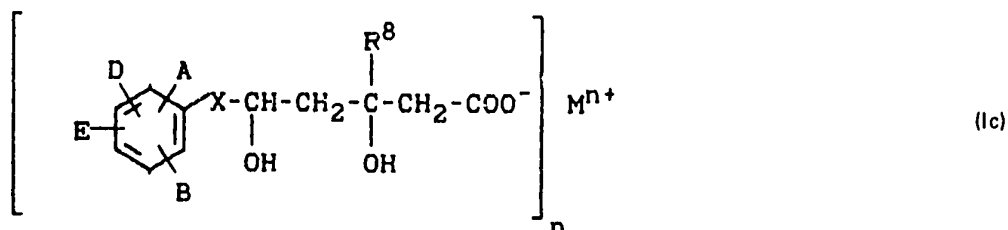


in welcher

A, B, D, E und R⁸ die oben angegebene Bedeutung haben,
und

R¹⁰ – für Alkyl steht.

Die Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen im Rahmen der allgemeinen Formel (I) entsprechen der Formel (Ic)



in welcher

A, B, D, E und R⁸ die oben angegebene Bedeutung haben,
und

Mⁿ⁺ für Kation steht, wobei n die Wertigkeit angibt.

Die Lactone im Rahmen der allgemeinen Formel (I) entsprechen der Formel (Id)



in welcher

A, B, D, E und R⁸ die oben angegebene Bedeutung haben.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Carbonsäuren der allgemeinen Formel (Ia) werden im allgemeinen die Carbonsäureester der allgemeinen Formel (Ib) oder die Lactone der allgemeinen Formel (Id) nach üblichen Methoden verseift. Die Verseifung erfolgt im allgemeinen, indem man die Ester oder die Lactone in inerten Lösemitteln mit üblichen Basen behandelt, wobei im allgemeinen zunächst die Salze der allgemeinen Formel (Ic) entstehen, die anschließend in einem zweiten Schritt durch Behandeln mit Säure in die freien Säuren der allgemeinen Formel (Ia) überführt werden können.

Als Basen eignen sich für die Verseifung die üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid oder Alkalicarbonat wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat, oder Alkalialkoholate wie Natriummethanolat, Natriummethanolat, Kaliummethanolat, Kaliummethanolat oder Kalium-tert.butanolat. Besonders bevorzugt werden Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid eingesetzt.

Als Lösemittel eignen sich für die Verseifung Wasser oder die für eine Verseifung üblichen organischen Lösemittel. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol oder Butanol oder Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid. Besonders bevorzugt werden Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol verwendet. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen.

Die Verseifung wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +100°C, bevorzugt von +20°C bis +80°C durchgeführt.

Im allgemeinen wird die Verseifung bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, bei Unterdruck oder bei Überdruck zu arbeiten (z. B. von 0,5 bis 5 bar).

Bei der Durchführung der Verseifung wird die Base im allgemeinen in einer Menge von 1 bis 3 mol, bevorzugt von 1 bis 1,5 mol bezogen auf 1 mol des Esters bzw. des Lactons eingesetzt. Besonders bevorzugt verwendet man molare Mengen der Reaktanden.

Bei der Durchführung der Reaktion entstehen im ersten Schritt die Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen (Ic) als Zwischenprodukte, die isoliert werden können. Die erfindungsgemäßen Säuren (Ia) erhält man durch Behandeln der Salze (Ic) mit üblichen anorganischen Säuren. Hierzu gehören bevorzugt Mineralsäuren wie beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure. Es hat sich bei der Herstellung der Carbonsäuren (Ia) hierbei als vorteilhaft erwiesen, die basische Reaktionsmischung der Verseifung in einem zweiten Schritt ohne Isolierung der Salze anzusäuern. Die Säuren können dann in üblicher Weise isoliert werden.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Lactone der Formel (Id) werden im allgemeinen die erfindungsgemäßen Carbonsäuren (Ia) nach üblichen Methoden cyclisiert, beispielsweise durch Erhitzen der entsprechenden Säure in inerten organischen Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit von Molsieb.

Als Lösemittel eignen sich hierbei Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Erdölfractionen, oder Tetralin oder Diglyme oder Triglyme. Bevorzugt werden Benzol, Toluol oder Xylol eingesetzt. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt verwendet man Kohlenwasserstoffe, insbesondere Toluol, in Anwesenheit von Molsieb.

Die Cyclisierung wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -40°C bis $+200^{\circ}\text{C}$, bevorzugt von -25°C bis $+50^{\circ}\text{C}$ durchgeführt.

Die Cyclisierung wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt, es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Unterdruck oder bei Überdruck durchzuführen (z. B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

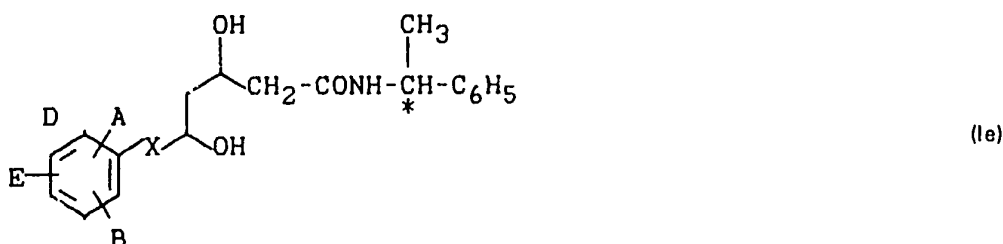
Darüber hinaus wird die Cyclisierung auch in inerten organischen Lösemitteln, mit Hilfe von cyclisierenden bzw. wasserabspaltenden Agenzien durchgeführt. Als wasserabspaltende Agenzien werden hierbei bevorzugt Carbodiimide verwendet. Als Carbodiimide werden bevorzugt N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid-Paratoluolsulfonat, N-Cyclohexyl-N'-(N"-methylmorpholinium)ethylcarbodiimid oder N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid eingesetzt.

Als Lösemittel eignen sich hierbei die üblichen organischen Lösemittel. Hierzu gehören bevorzugt Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder Chlorkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol oder Erdölfractionen. Besonders bevorzugt werden Chlorkohlenwasserstoffe wie beispielsweise Methylenchlorid, Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, oder Erdölfractionen. Ganz besonders bevorzugt werden Chlorkohlenwasserstoffe wie beispielsweise Methylenchlorid, Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff eingesetzt.

Die Cyclisierung wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis $+80^{\circ}\text{C}$, bevorzugt von $+10^{\circ}\text{C}$ bis $+50^{\circ}\text{C}$ durchgeführt.

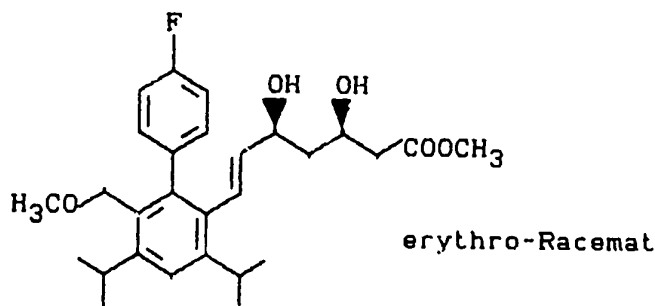
Bei der Durchführung der Cyclisierung hat es sich als vorteilhaft erwiesen, die Cyclisierungsmethode mit Hilfe von Carbodiimiden als dehydratisierende Agenzien einzusetzen.

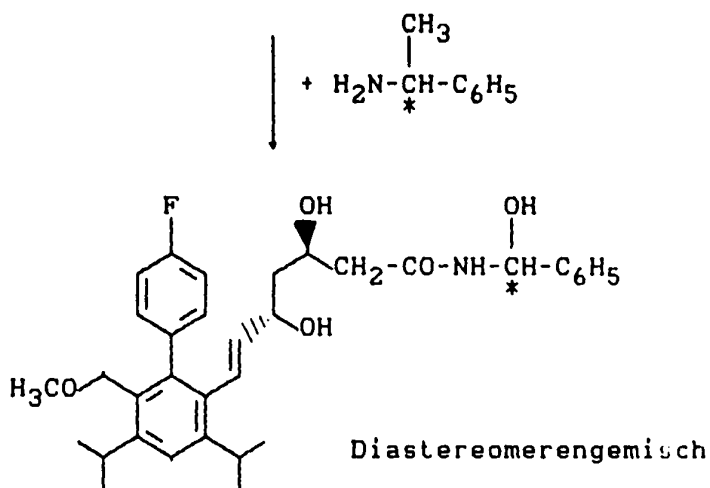
Die Trennung der Isomeren in die stereoisomeren einheitlichen Bestandteile erfolgt im allgemeinen nach üblichen Methoden wie sie beispielsweise von E. L. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, McGraw Hill, 1962 beschrieben werden. Bevorzugt wird hierbei die Trennung der Isomeren auf der Stufe der racemischen Ester. Besonders bevorzugt wird hierbei die racemische Mischung der trans-Lactone (VII) durch Behandeln entweder mit D-(+)- oder L-(-)- α -Methylbenzylamin nach üblichen Methoden in die diastereomeren Dihydroxyamide (Ie) überführt,



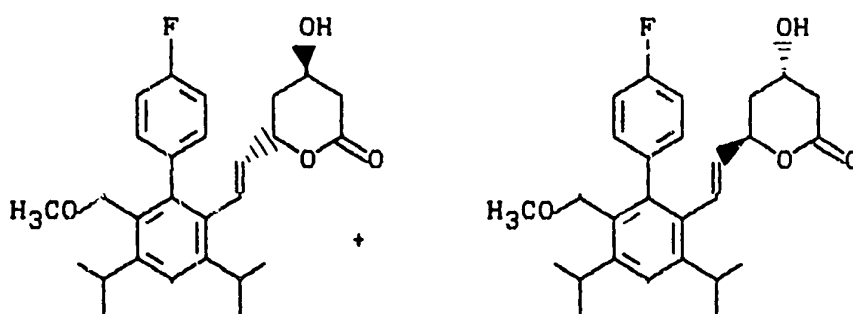
überführt, die anschließend wie üblich durch Chromatographie oder Kristallisation in die einzelnen Diastereomeren getrennt werden können. Anschließend Hydrolyse der reinen diastereomeren Amide nach üblichen Methoden, beispielsweise durch Behandeln der diastereomeren Amide mit anorganischen Basen wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in Wasser und/oder organischen Lösemitteln wie Alkoholen z. B. Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, ergeben die entsprechenden enantiomerenreinen Dihydroxysäuren (Ia), die wie oben beschrieben durch Cyclisierung in die enantiomerenreinen Lactone überführt werden können. Im allgemeinen gilt für die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in enantiomerenreiner Form, daß die Konfiguration der Endprodukte nach der oben beschriebenen Methode abhängig ist von der Konfiguration der Ausgangsstoffe.

Die Isomerentrennung soll im folgenden Schema beispielhaft erläutert werden:



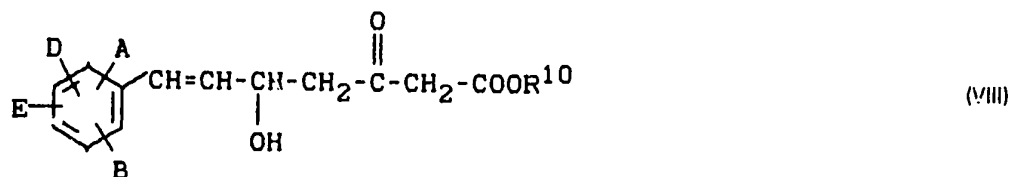


- 1) Diastereomerentrennung
- 2) Verseifung
- 3) Lactonisierung



Die als Ausgangsstoffe eingesetzten Ketone (VIII) sind neu.

Es wurde ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Ketone der allgemeinen Formel (VIII)



in welcher

A, B, D, E und R^{10} die oben angegebene Bedeutung haben, gefunden, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man Aldehyde der allgemeinen Formel (IX)



in welcher

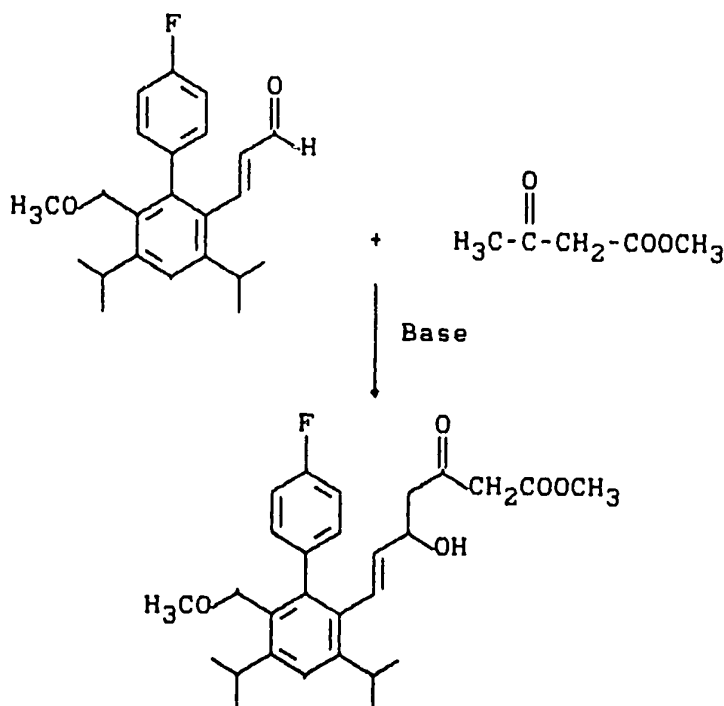
A, B, D und E die oben angegebene Bedeutung haben, in inerten Lösemitteln mit Acetessigester der allgemeinen Formel (X)



in welcher

R¹⁰ die oben angegebene Bedeutung hat,
in Anwesenheit von Basen umsetzt.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann beispielsweise durch folgendes Formelschema erläutert werden:



Als Basen kommen hierbei die üblichen stark basischen Verbindungen in Frage. Hierzu gehören bevorzugt lithiumorganische Verbindungen wie beispielsweise n-Butyllithium, sec-Butyllithium, tert-Butyllithium oder Phenyllithium, oder Amide wie beispielsweise Lithiumdiisopropylamid, Natriumamid oder Kaliumamid, oder Lithiumhexamethyldisilylamid, oder Alkalihydride wie Natriumhydrid oder Kaliumhydrid. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Basen einzusetzen. Besonders bevorzugt werden N-Butyllithium oder Natriumhydrid oder deren Gemisch eingesetzt.

Eventuell sind Zusätze von Metallhalogeniden wie z. B. Magnesiumchlorid, Zinkchlorid oder Zinkbromid vorteilhaft. Besonders bevorzugt ist der Zusatz von Zinkhalogeniden.

Als Lösemittel eignen sich hierbei die üblichen organischen Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethoxyethan, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Cyclohexan, Hexan oder Erdölfraktionen. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt werden Ether wie Diethylether oder Tetrahydrofuran verwendet. Die Reaktion wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -80°C bis $+50^\circ\text{C}$, bevorzugt von -20°C bis Raumtemperatur durchgeführt.

Das Verfahren wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt, es ist aber auch möglich das Verfahren bei Unterdruck oder bei Überdruck durchzuführen, z. B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar.

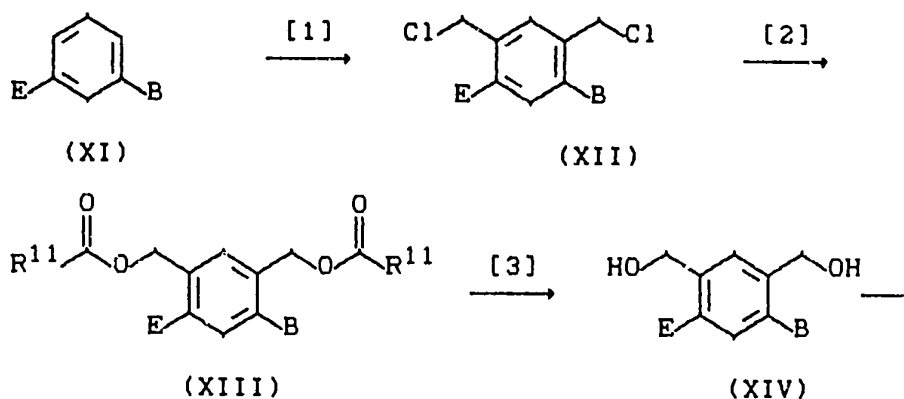
Bei der Durchführung des Verfahrens wird der Acetessigester im allgemeinen in einer Menge von 1 bis 2, bevorzugt von 1 bis 1,5 mol, bezogen auf 1 mol des Aldehyds eingesetzt.

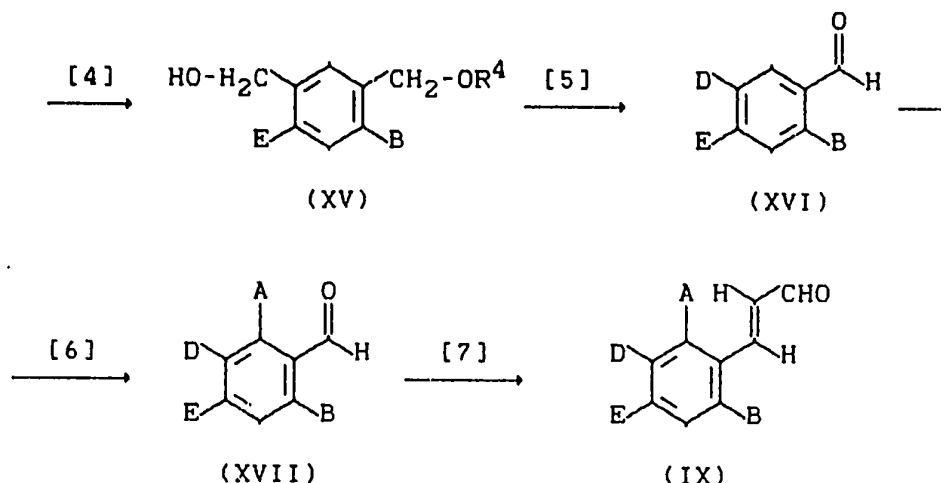
Die als Ausgangsstoffe eingesetzten Acetessigester der Formel (XI) sind bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden [Beilsteins Handbuch der organischen Chemie III, 632; 438].

Als Acetessigester für das erfindungsgemäße Verfahren seien beispielsweise genannt:

Acetessigsäuremethylester, Acetessigsäureethylester, Acetessigsäurepropylester, Acetessigsäureisopropylester.

Die Herstellung der als Ausgangsstoffe eingesetzten Aldehyde der allgemeinen Formel (IX) soll im folgenden beispielhaft für die substituierten Biphenyle erläutert werden.





Die Reste A, B, D, E und R^4 der Formeln (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV), (XVI), (XVII) und (IX) haben die oben angegebene Bedeutung und

R^{11} steht für einen (C_1-C_4) -Alkylrest.

Hierbei werden substituierte Phenyle der Formel (XI) im ersten Schritt [1] nach bekannten Methoden (Org. React. 1, 68, T. Sato und T. Takemura, J. Chem. Soc., Perk. Trans II, 1195 [1976]) in die Bis-(chloromethyl)-Verbindungen der Formel (XII) überführt. Durch Umsetzung [2] der Verbindungen der Formel (XII) mit z. B. Natriumacetat in Lösemittel wie Dimethylformamid in einem Temperaturbereich von $+20^\circ\text{C}$ bis $+100^\circ\text{C}$ werden die Bisacetoxymethylverbindungen (XIII) erhalten, deren Verseifung [3] nach üblichen Methoden die Bishydroxymethylverbindungen (XIV) liefert. In einem vierten Schritt [4] können die Bishydroxymethylverbindungen der Formel (XIV) nach bekannten Methoden z. B. durch Reaktion mit Alkylhalogeniden in Gegenwart von Natrium- oder Kaliumhydrid in den oben erwähnten inerten Lösemitteln wie z. B. Tetrahydrofuran oder durch Reaktion mit Trialkylchlorosilanen in Gegenwart einer Base wie z. B. Imidazol in Lösemitteln wie z. B. Dimethylformamid, oder durch Acylierung nach üblichen Methoden in die Hydroxymethylverbindungen (XV) überführt werden. Weiterhin kann eine Hydroxymethylgruppe der Bishydroxyethylenverbindungen (XIV) nach bekannten Methoden in eine Abgangsgruppe überführt werden, z. B. durch Umsetzung mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid, Thionylchlorid oder Methansulfonsäurechlorid in Gegenwart einer Base. Die Abgangsgruppe kann dann nach bekannten Methoden gegen Nucleophile ausgetauscht werden. Die Hydroxymethylverbindungen (XV) werden im fünften Schritt [5] nach üblichen Methoden zu den Aldehyden (XVI) oxidiert. Die Oxidation kann beispielsweise mit Pyridiniumchlorochromat, gegebenenfalls in Anwesenheit von Aluminiumoxid, in inerten Lösemitteln wie Chlorkohlenwasserstoffen, vorzugsweise Methylenechlorid, in einem Temperaturbereich von 0°C bis 60°C , bevorzugt bei Raumtemperatur durchgeführt werden, oder aber mit Trifluoressigsäure/Dimethylsulfoxid nach den üblichen Methoden der Swern Oxidation durchgeführt werden. Im sechsten Schritt [6] werden die Aldehyde (XVI) durch Einführung des Substituenten A, der die oben angegebene Bedeutung hat, nach bekannter Methode aufgebaut (vgl. Shun-ichi Murahashi, Yoshihiro Tamba, Masaaki Yamamura und Noriaki Yoshimura, J. Org. Chem. 43, 4099 [1978]). Die Aldehyde (XVII) werden im siebten Schritt [7] mit Diethyl-2-(cyclohexylamino)-vinylphosphonat in Anwesenheit von Natriumhydrid in inerten Lösemitteln wie Ethern, beispielsweise Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, vorzugsweise in Tetrahydrofuran, in einem Temperaturbereich von -20°C bis $+40^\circ\text{C}$, vorzugsweise von -5°C bis Raumtemperatur zu den Aldehyden (IX) umgesetzt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften und können in Arzneimitteln eingesetzt werden. Insbesondere sind sie Inhibitoren der 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-Coenzym A (HMG-CoA) Reduktase und infolgedessen Inhibitoren der Cholesterolsynthese. Sie können deshalb zur Behandlung von Hyperlipoproteinämie, Lipoproteinämie oder Atherosklerose eingesetzt werden. Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe bewirken außerdem eine Senkung des Cholesteringehaltes im Blut.

Die Enzymaktivitätsbestimmung wurde modifiziert nach G. C. Ness et al., Archives of Biochemistry and Biophysics 197, 493-499 (1979) durchgeführt. Männliche Ratten (Körpergewicht 300-400g) wurden 11 Tage mit Altrominpulverfutter, dem 40g Cholestyramin/kg Futter zugesetzt war, behandelt. Nach Dekapitation wurde den Tieren die Leber entnommen und auf Eis gegeben. Die Lebern wurden zerkleinert und im Potter-Elvehjem-Homogenisator 3mal in 3 Volumen 0,1 M Saccharose, 0,05 M KCl, 0,04 M $\text{K}_2\text{H}_2\text{P}_4$ Phosphat, 0,03 M Ethylendiamintetraessigsäure, 0,002 M Dithiothreitol (SPE)-Puffer pH 7,2, homogenisiert. Anschließend wurde 15 Minuten bei 15000g zentrifugiert und das Sediment verworfen. Der Überstand wurde 75 Minuten bei 100000g sedimentiert. Das Pellet wird in $1/4$ Volumen SPE-Puffer aufgenommen, nochmals homogenisiert und anschließend erneut 60 Minuten bei 100000g zentrifugiert. Das Pellet wird mit der 5fachen Menge ihres Volumens SPE-Puffer aufgenommen, homogenisiert und bei -78°C eingefroren und gelagert (= Enzymlösung).

Zur Testung wurden die Testverbindungen (oder Mevinolin als Referenzsubstanz) in Dimethylformamid unter Zugabe von 5 Vol.-% 1 N NaOH gelöst und mit $10\mu\text{l}$ in verschiedenen Konzentrationen in den Enzymtest eingesetzt. Der Test wurde nach 20 Minuten Vorinkubation der Verbindungen mit dem Enzym bei 37°C gestartet. Der Testansatz betrug 0,380 ml und enthielt $4\mu\text{Mol}$ Glucose-6-Phosphat, 1,1 mg Rinderserumalbumin, $2,1\mu\text{Mol}$ Dithiothreitol, $0,35\mu\text{Mol}$ NADP, 1 Einheit Glucose-6-Phosphatdehydrogenase $35\mu\text{Mol}$ $\text{K}_2\text{H}_2\text{P}_4$ -Phosphat pH 7,2, $20\mu\text{l}$ Enzympräparation und 56nMol $3\times$ Hydroxy-3-methyl-glutaryl-Coenzym A (Glutaryl-3- ^{14}C) 100000dpm .

Nach Inkubation von 60 Minuten bei 37°C wurde der Ansatz zentrifugiert und $600\mu\text{l}$ des Überstandes auf eine $0,7 \times 4\text{cm}$ mit einem 5-Chlorid 100-200 mesh (Anionenaustauscher) gefüllte Säule aufgetragen. Es wurde mit 2 ml dest. Wasser nachgewaschen und Durchlauf plus Waschwasser mit 3 ml Aquasol versetzt und im LKB-Scintillationszähler gezählt. IC_{50} -Werte wurden durch Auftrag der prozentualen Hemmung gegen die Konzentration der Verbindung im Test durch Intrapolation bestimmt. Zur Bestimmung der relativen inhibitorischen Potenz wurde der IC_{50} -Wert der Referenzsubstanz Mevinolin als 1 gesetzt und mit dem entsprechenden IC_{50} -Wert der Testverbindung verglichen.

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 98 Gew.-%, bevorzugt 1 bis 90 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein, d. h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z. B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

Als Hilfsstoffe seien beispielsweise aufgeführt: Wasser, nicht-toxische organische Lösungsmittel, wie Paraffine (z. B. Erdölfraktionen), pflanzliche Öle (z. B. Erdnuß/Sesamöl), Alkohole (z. B.: Ethylalkohol, Glycerin), Trägerstoffe, wie z. B. natürliche Gesteinsmehle (z. B. Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide), synthetische Gesteinsmehle (z. B. hochdisperse Kieselsäure, Silikate), Zucker (z. B. Rohr-, Milch- und Traubenzucker), Emulgiermittel (z. B. Polyoxyethylen-Fettsäure-Ester, Polyoxyethylen-Fettalkohol-Ether, Alkylsulfonate und Arylsulfonate), Dispergiermittel (z. B. Lignin-Sulfitaugen, Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z. B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure und Natriumlaurylsulfat).

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, parenteral, perlingual oder intravenös. Im Falle der oralen Anwendung können Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen, wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin können Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablettieren mitverwendet werden. Im Falle wäßriger Suspensionen können die Wirkstoffe außer den obengenannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen der Wirkstoffe unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 1 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 0,5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0,01 bis 20 mg/kg, vorzugsweise 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

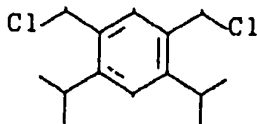
Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt.

So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Herstellungsbeispiele

Beispiel 1

2,4-Bis-(chlormethyl)-1,5-diisopropylbenzol



Zu einer Lösung von 230 ml (2,43 mol) Chlormethylethylether und 197 g (1,22 mol) 1,3-Diisopropylbenzol in 600 ml Tetrachlorkohlenstoff tropft man unter Eisbadkühlung (exotherme Reaktion) 55 ml (0,46 mol) Zinntetrachlorid und rührt 1 h bei 0°C. Nach Rühren über Nacht bei +25°C tropft man erneut 142 g (1,5 mol) Chlormethylethylether und 74 ml (0,46 mol) Zinntetrachlorid bei 0°C zu und rührt über Nacht bei +25°C. Das Reaktionsgemisch wird auf Eis/Salzsäure gegeben, die organische Phase abgetrennt, mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Einengen wird mit Petrolether aufgenommen über 1 kg Kieselgel (230–400 mesh) filtriert und im Hochvakuum destilliert.

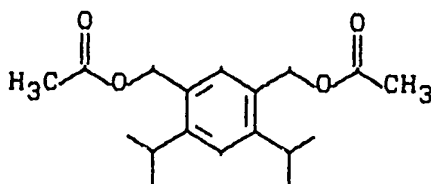
Sdp.: 133–139°C/1,2 Torr

Ausbeute: 89,9 g (28% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1,2 (d, 12H); 3,2 (sept., 2H); 4,55 (s, 4H); 7,2 (2s; 2H).

Beispiel 2

2,4-Bis-(acetoxymethyl)-1,5-diisopropylbenzol



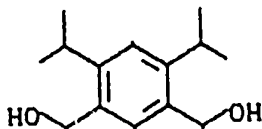
40,0 g (154 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1 und 22,7 g (277 mmol) Natriumacetat werden über Nacht in 200 ml Dimethylformamid bei 80°C erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird mit Petrolether aufgenommen, mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet.

Rohausbeute: 40,2 g (85% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1,25 (d, 12H); 2,1 (s, 6H); 3,15 (sept, 2H); 5,15 (s, 4H); 7,3 (2s, 2H).

Beispiel 3

2,4-Bis-(hydroxymethyl)-1,5-diisopropylbenzol



40,2 g (131 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2 werden mit 16,1 g (0,3 mol) Kaliumhydroxid in 200 ml Methanol 3 h bei 50 °C gerührt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird in Ether aufgenommen, mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und aus Essigester/Petrolether umkristallisiert.

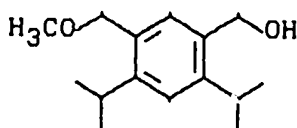
Ausbeute: 17,3 g (59,5% der Theorie)

Schmp.: 102–104 °C

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1,25 (d, 12H); 1,7 (s, 2H); 3,25 (sept., 2H); 4,7 (s, 4H); 7,3 (2s, 2H).

Beispiel 4

2-Hydroxymethyl-4-methoxymethyl-1,5-diisopropylbenzol



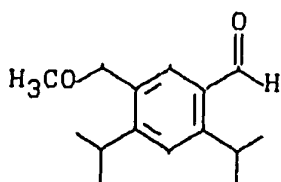
Zu 8,9 g (0,3 mol) Natriumhydrid (80%ig in Paraffinöl) in 500 ml Tetrahydrofuran gibt man unter Stickstoffatmosphäre 31,5 g (0,14 mol) der Verbindung aus Beispiel 3 und 9,6 ml (0,15 mol) Methyljodid. Nach 2 h Rühren bei 80 °C wird vorsichtig mit 30 ml verdünnter Salzsäure hydrolysiert, das Lösemittel abdestilliert, in Methylenchlorid aufgenommen, mit Wasser gewaschen, getrocknet und über Kieselgel (230–400 mesh, Essigester/Petrolether 1:2) chromatographiert.

Ausbeute: 15,7 g (47,5% der Theorie) und 7,7 g Edukt (24,8% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1,25 (d, 12H); 1,45 (tr, 1H); 3,2 (m, 2H); 3,4 (s, 3H); 4,45 (s, 2H); 4,7 (d, 2H); 7,25 (s, 2H).

Beispiel 5

2,4-Diisopropyl-5-methoxymethyl-benzaldehyd



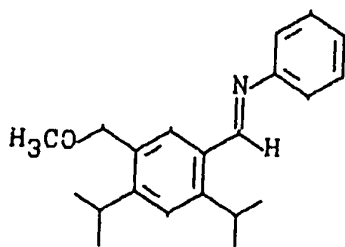
Zu einer Lösung von 15,7 g (66,5 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4 in 300 ml Methylenchlorid gibt man 17,2 g (80 mmol) Pyridiniumchlorochromat, rührt über Nacht bei Raumtemperatur, saugt über Kieselgur ab, wäscht mit 200 ml Methylenchlorid nach, und trocknet mit Natriumsulfat.

Ausbeute: 10,4 g (66,8% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1,30 (m, 12H); 3,25 (sept., 1H); 3,4 (s, 3H); 4,0 (sept., 1H); 4,56 (s, 2H); 7,4 (s, 1H); 7,75 (s, 1H); 10,3 (s, 1H).

Beispiel 6

N-[2,4-Diisopropyl-5-methoxymethyl-benzal]-phenylamin



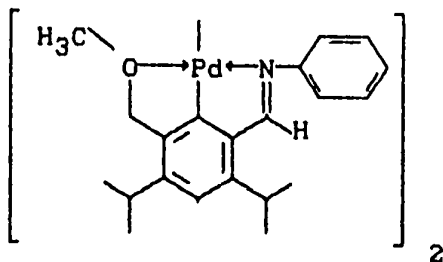
Eine Lösung von 10,36 g (44,3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 5, 4,06 g (44,6 mmol) frisch destilliertes Anilin und 0,3 g p-Toluolsulfonsäure in 370 ml Toluol wird 1,5 h an Wasserabscheider (Molekularsieb 4 Å) unter Rückfluß erhitzt, nach Abkühlen auf Raumtemperatur mit Essigester verdünnt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedunstet.

Ausbeute: 13,26 g Öl (98,5% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1,3 (m, 12H); 3,3 (sept., 1H); 3,4 (s, 3H); 3,65 (sept., 1H); 4,55 (s, 2H); 7,1–7,4 (m, 7H); 8,0 (s, 1H); 8,8 (s, 1H).

Beispiel 7

Bis(2,4-diisopropyl-5-methoxymethyl-1-[(phenylimino)-methyl]phenyl-C,N-)-dipalladium



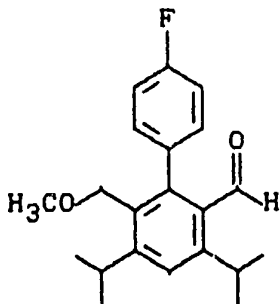
Eine Mischung von 13,25 g (42,75 mmol) der Verbindung aus Beispiel 6 und 9,60 g (42,75 mmol) Palladium-(II)-acetat in 200 ml Eisessig wird 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch auf 800 ml Wasser gegossen, der ausgefallene Feststoff abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Die wäßrige Lösung wird zur Trockne eingedunstet, in Essigester aufgenommen, mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Natriumchloridlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und nach dem Einengen mit 100 ml Petrolether/Essigester 1:1 verrührt. Das ausgefallene Produkt wird im Vakuum über Kaliumhydroxid getrocknet.

Ausbeute: 7,1 g (39% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1,3 (m, 12 H); 2,7 (sept, 1 H); 3,2 (sept, 1 H); 3,95 (s, 3 H); 5,8 (s, 2 H); 6,85 (s, 1 H); 7,25–7,6 (m, 5 H); 8,15 (s, 1 H).

Beispiel 8

(E)-3-[1,1'-Biphenyl-3,5-diisopropyl-4'-fluoro-6-methoxymethyl-2-carbaldehyd]



Eine Lösung von 3,5 g (4,1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 7 und 8,35 g (31,9 mmol) Triphenylphosphin in 80 ml Benzol wird 30 min bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre gerührt. Zu dieser Lösung wird eine Lösung von 4-Fluorphenylmagnesiumbromid (hergestellt aus 0,845 g [34,7 mmol] Magnesium und 3,94 ml [35,2 mmol] 4-Bromfluorbenzol in 30 ml Ether) gegeben und über Nacht gerührt. Unter Eiskühlung wird mit 24 ml 6 N Salzsäure hydrolysiert, 1 h bei Raumtemperatur gerührt, der ausgefallene Feststoff abgesaugt, das Filtrat mit Ether verdünnt, mit Natriumchloridlösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen erhält man 11,21 g Öl. Die Chromatographie über Kieselgel (230–400 mesh, Essigester/Petrolether 1:20) ergibt 1,05 g Rohprodukt, erneute Chromatographie über Kieselgel (70–230 mesh, Essigester/Petrolether 1:30) ergibt 670 mg Feststoff.

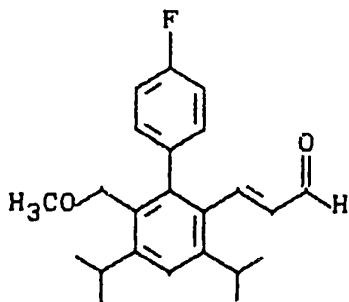
Ausbeute: 50% der Theorie

Schmpkt.: 62–70°C

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1,3 (m, 12 H); 3,15 (s, 3 H); 3,35 (sept, 1 H); 3,9 (sept, 1 H); 4,05 (s, 2 H); 7,05–7,3 (m, 4 H); 7,45 (s, 1 H); 9,7 (s, 1 H).

Beispiel 9

(E)-3-[1,1'-Biphenyl-3,5-diisopropyl-4'-fluoro-6-methoxymethyl-2-yl]-prop-2-enal



Unter Stickstoff tropft man zu einer Suspension von 53 mg (2,23 mmol) Natriumhydrid in 6 ml trockenem Tetrahydrofuran bei –5°C 728 mg (2,79 mmol) Diethyl-2-(cyclohexylamino)-vinylphosphonat, gelöst in 6 ml trockenem Tetrahydrofuran. Nach 30 min werden bei derselben Temperatur 610 mg (1,86 mmol) der Verbindung aus Beispiel 8 in 15 ml trockenem Tetrahydrofuran zuge tropft und 30 min zum Rückfluß erwärmt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Ansatz in 200 ml eiskaltes Wasser gegeben und dreimal mit je 100 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter

Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen im Vakuum wird der Rückstand in 5 ml Toluol aufgenommen, mit einer Lösung von 0,9 g (7 mol) Oxalsäure-Dihydrat in 12 ml Wasser versetzt und 90 min zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden die Phasen getrennt, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel (230–400 mesh, Essigester/Petrolether 1:10) chromatographiert.

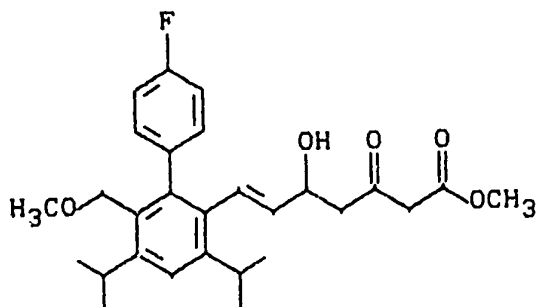
Ausbeute: 480 mg (72,8% der Theorie)

Schmpt.: 94–96°C

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1,25 (d, 6H); 1,35 (d, 6H); 3,15 (s, 3H); 3,2 (sept., 1H); 3,35 (sept., 1H); 4,05 (s, 2H); 5,95 (dd, 1H); 7,0–7,3 (m, 5H); 7,4 (s, 1H); 9,35 (d, 1H).

Beispiel 10

Methyl-(E)-7-[1,1'-biphenyl-3,5-diisopropyl-4'-fluoro-6-methoxymethyl-2-yl]-5-hydroxy-3-oxo-hept-6-enoat



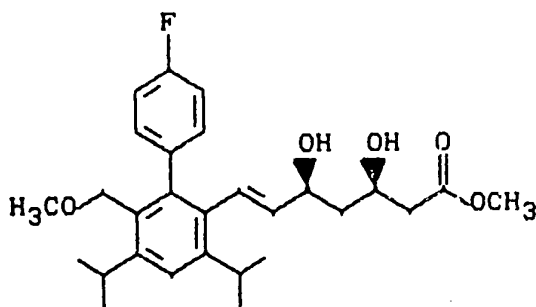
Unter Stickstoff tropft man zu einer Suspension von 70 mg (2,92 mmol) Natriumhydrid in 3 ml trockenem Tetrahydrofuran bei –5°C 0,31 ml (2,84 mmol) Acetessigsäuremethylester. Nach 15 min werden bei derselben Temperatur 1,81 ml (2,89 mmol) 15%iges n-Butyllithium in n-Hexan zugetropft und 15 min nachgerührt. Anschließend werden 480 mg (1,35 mmol) der Verbindung aus Beispiel 9 gelöst in 8 ml trockenem Tetrahydrofuran zugetropft und 30 min bei –5°C nachgerührt. Die Reaktionslösung wird vorsichtig mit 100 ml gesättigter wäßriger Ammoniumchloridlösung verdünnt und die Mischung dreimal mit je 100 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt.

Rohausbeute: 740 mg (100% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1,25 (m, 12H); 2,4 (m, 2H); 3,15 (s, 3H); 3,3 (m, 2H); 3,45 (s, 2H); 3,75 (s, 3H); 4,05 (s, 2H); 4,45 (m, 1H); 5,2 (dd, 1H); 6,35 (d, 1H); 7,0–7,25 (m, 4H); 7,3 (s, 1H).

Beispiel 11

Methyl-erythro-(E)-7-[1,1'-biphenyl-3,5-diisopropyl-4'-fluoro-6-methoxymethyl-2-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat



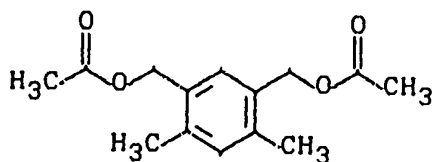
Zu einer Lösung von 680 mg (1,45 mmol) der Verbindung aus Beispiel 10 in 13 ml trockenem Tetrahydrofuran gibt man bei Raumtemperatur 1,7 ml (1,7 mmol) 1 M Triethylboran-Lösung in Tetrahydrofuran, leitet während 5 min Luft durch die Lösung und kühlt auf –30°C Innentemperatur ab. Es werden 66 mg (1,7 mmol) Natriumborhydrid und langsam 1,2 ml Methanol zugegeben, 30 min bei –30°C gerührt und dann mit einem Gemisch von 4,7 ml 30%igem Wasserstoffperoxid und 10 ml Wasser versetzt. Die Temperatur läßt man dabei bis 0°C ansteigen und rührt noch 30 min nach. Die Mischung wird dreimal mit je 70 ml Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen je einmal mit 10%iger Kaliumjodidlösung, 10%iger Natriumthiosulfatlösung, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird an einer Säule (Kieselgel 230–400 mesh, Essigester/Petrolether 1:2) chromatographiert.

Ausbeute: 480 mg (70,5% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1,25 (m, 12H); 1,4 (m, 2H); 2,4 (m, 2H); 3,1 (s, 3H); 3,15 (m, 1H); 3,3 (m, 1H); 3,7 (s, 3H); 4,05 (m, 3H); 4,25 (m, 1H); 5,2 (dd, 1H); 6,3 (d, 1H); 6,95–7,15 (m, 4H); 7,3 (s, 1H).

Beispiel 12

2,4-Bis-(acetoxymethyl)-1,5-dimethylbenzol



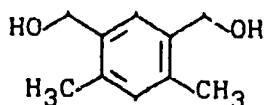
Analog Beispiel 2 erhält man aus 500 g (80%ig, 1,97 mol) 2,4-Bis-(chloromethyl)-1,5-dimethylbenzol 554,7 g Rohöl.

Ausbeute: 100% der Theorie

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2,1 (s, 6H); 2,3 (s, 6H); 5,1 (s, 4H); 7,05 (s, 1H); 7,3 (s, 1H).

Beispiel 13

2,4-Bis-(hydroxymethyl)-1,5-dimethylbenzol



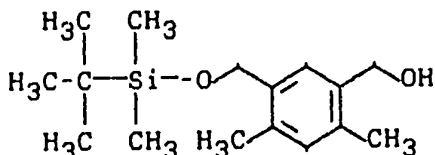
Analog Beispiel 3 erhält man aus 554,7 g (1,97 mol) der Verbindung aus Beispiel 12 234,4 g Feststoff.

Ausbeute: 7,16% der Theorie

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2,3 (s, 6H); 4,65 (s, 4H); 6,95 (s, 1H); 7,35 (s, 1H).

Beispiel 14

2-tert. Butyldimethylsilyloxymethyl-4-hydroxymethyl-1,5-dimethylbenzol

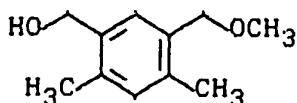


Zu einer Lösung von 234,2 g (1,41 mol) der Verbindung aus Beispiel 13 in 1,8 l Dimethylformamid gibt man bei Raumtemperatur 212,9 g (1,41 mol) tert. Butyldimethylsilylchlorid, 105,7 g (1,55 mol) Imidazol und 0,05 g 4-Dimethylaminopyridin. Es wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert, der Rückstand wird mit Essigester aufgenommen, das Gemisch wird filtriert und der Filtrerrückstand mit Essigester gewaschen. Die vereinigten Essigesterphasen werden mit verdünnter Salzsäure, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt.

Ausbeute: 314,4 g (78,8% der Theorie)

Beispiel 15

2-Hydroxymethyl-4-methoxymethyl-1,5-dimethylbenzol



Zu einer Lösung von 314,4 g (1,12 mol) der Verbindung aus Beispiel 14 in 2 l trockenem Tetrahydrofuran gibt man unter Stickstoffatmosphäre bei 0°C 43,7 g (1,46 mol) Natriumhydrid (80%ig in Paraffinöl) und 77,4 ml (1,23 mol) Methyljodid und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man hydrolysiert unter Eiskühlung vorsichtig mit 100 ml Wasser, engt im Vakuum ein und wäscht mit Essigester. Die Essigesterphase wird mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird destilliert: Sdp. 105–160°C/0,9 mm 199,9 g.

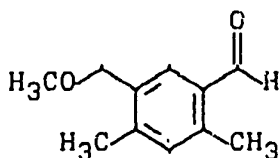
Das Destillat (199,9 g, 0,69 mol) wird mit 800 ml einer 1 molaren Tetrabutylammoniumfluoridlösung in Tetrahydrofuran bei 25°C über Nacht gerührt, im Vakuum eingeengt, mit Essigester aufgenommen und dreimal mit je 500 ml 10%iger Schwefelsäure, zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Die Destillation des Rückstandes (120,7 g) ergibt bei 90–130°C/0,5 mm 76,4 g Produkt.

Ausbeute: 37,8% der Theorie

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2,7 (2s, 6H); 3,4 (s, 3H); 4,4 (s, 2H); 4,65 (s, 2H); 7,0 (s, 1H); 7,3 (s, 1H).

Beispiel 16

2,4-Dimethyl-5-methoxymethyl-benzaldehyd



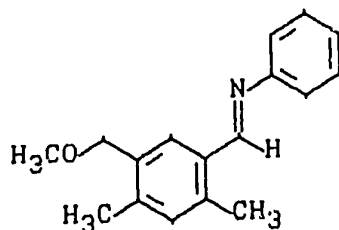
Analog Beispiel 5 erhält man aus 30 g (166 mol) der Verbindung aus Beispiel 15 25 g Öl.

Ausbeute: 84,5% der Theorie

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2,35 (s, 3H); 2,65 (s, 3H); 3,4 (s, 3H); 4,5 (s, 2H); 7,05 (s, 1H); 7,75 (s, 1H); 10,2 (s, 1H).

Beispiel 17

N-[2,4-Dimethyl-5-methoxymethyl-benzal]-phenylamin

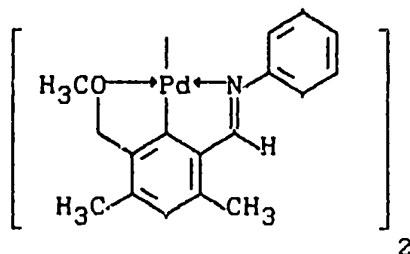


Analog Beispiel 6 erhält man aus 16,4g (90 mmol) der Verbindung aus Beispiel 16 21,22g Rohprodukt.

Ausbeute: 93% der Theorie

Beispiel 18

Bis-(2,4-dimethyl-5-methoxymethyl-1-[(phenylimino)-methyl]phenyl-C,N)-dipalladium

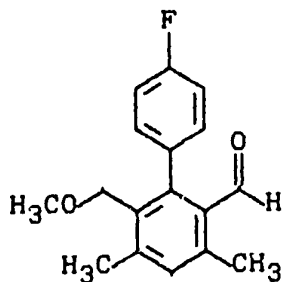


Analog Beispiel 7 erhält man aus 21,2g (83,7 mmol) der Verbindung aus Beispiel 17 nach lösen des Rohprodukts in wenig Aceton und Ausfällen mit Ether 11,36g Feststoff.

Ausbeute: 28,4%

Beispiel 19

1,1'-Biphenyl-3,5-dimethyl-4'-fluoro-6-methoxymethyl-2-carbaldehyd



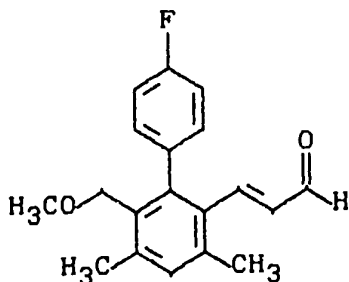
Analog Beispiel 8 erhält man aus 8g (16,9mmol) der Verbindung aus Beispiel 18 2,29g Produkt.

Ausbeute: 24,8% der Theorie

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2,5 (s, 3H); 2,6 (s, 3H); 3,2 (s, 2H); 4,05 (s, 2H); 7,1–7,3 (m, 5H); 9,7 (s, 1H).

Beispiel 20

(E)-2-[1,1'-Biphenyl-3,5-dimethyl-4'-fluoro-6-methoxymethyl-2-yl]prop-2-enal



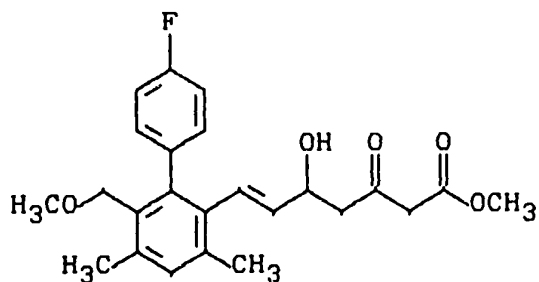
Analog Beispiel 9 erhält man aus 2,29g (8,42mmol) der Verbindung aus Beispiel 19 2,55g Rohprodukt.

Ausbeute: 100% der Theorie

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2,4 (2s, 6H); 3,2 (s, 3H); 4,0 (s, 2H); 6,1 (dd, 1H); 7,0–7,3 (m, 6H); 9,35 (d, 1H).

Beispiel 21

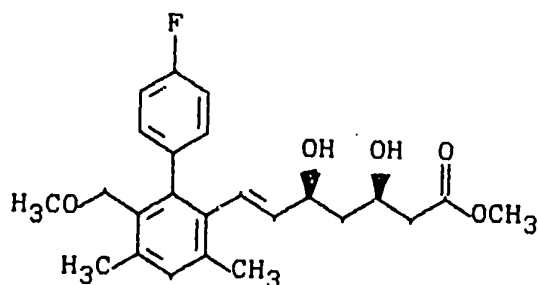
Methyl-(E)-7-[1,1'-biphenyl-3,5-dimethyl-4'-fluoro-6-methoxymethyl-2-yl]-5-hydroxy-3-oxo-hept-6-enoat



Analog Beispiel 10 erhält man aus 2,55 g (8,4 mmol) der Verbindung aus Beispiel 20 3,38 g Rohprodukt.
Ausbeute: 95,4% der Theorie

Beispiel 22

Methyl-erythro-(E)-7-[1,1'-biphenyl-3,5-dimethyl-4'-fluoro-6-methoxymethyl-2-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat



Analog Beispiel 11 erhält man aus 3,38 g (8,1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 21 920 mg Öl.

Ausbeute: 27% der Theorie

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1,4 (m, 2 H); 2,3 (s, 3 H); 2,35 (s, 3 H); 2,4 (m, 2 H); 3,2 (s, 3 H); 3,7 (s, 3 H); 4,05 (s, 2 H); 4,1 (m, 1 H); 4,25 (m, 1 H); 5,3 (dd, 1 H); 6,2 (d, 1 H); 6,95–7,2 (m, 5 H).