

(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

PATENTSCHRIFT

(12) Ausschließungspatent

(11) DD 283 617 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 D 311/24

DEUTSCHES PATENTAMT

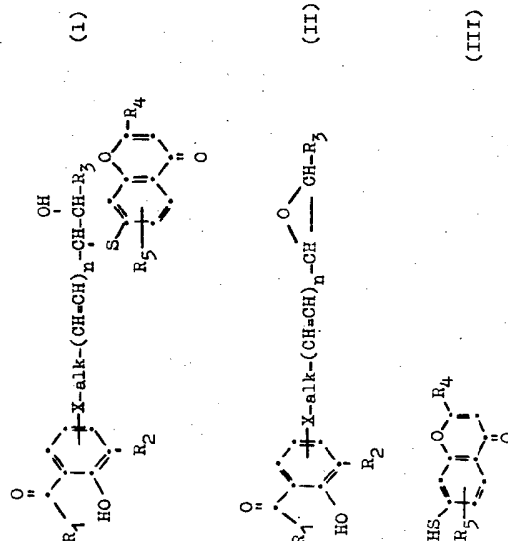
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DDC 07 D / 326 946 2	(22)	28.03.89	(44)	17.10.90
(31)	1186/88-7	(32)	29.03.88	(33)	CH
	3857/88-5		14.10.88		

(71)	siehe (73)
(72)	von Sprecher, Andreas, Dr., CH; Beck, Andreas, Dr., DE
(73)	CIBA-GEIGY AG, Basel, CH
(74)	Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verfahren zur Herstellung neuer Alkanophenone

(55) Herstellungsverfahren; Alkanophenone; substituiert; neu; vorteilhafte pharmakologische Eigenschaften
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer substituierten Alkanophenone der allgemeinen Formel (I), worin die Substituenten die in der Beschreibung angegebene Bedeutung aufweisen, die Leukotrien-antagonistische Eigenschaften haben und als antiallergische Arzneimittelwirkstoffe verwendet werden können. Das Verfahren zu ihrer Herstellung ist dadurch gekennzeichnet, daß man ein Epoxid der Formel (II), worin R_1 , R_2 , X, alk, n und R_3 obige Bedeutungen haben, mit einem Thiol der Formel (III), worin R_4 und R_5 obige Bedeutungen haben, oder einem Salz davon umsetzt und gewünschtenfalls eine verfahrensgemäß erhältliche Verbindung in eine andere Verbindung der Formel I umwandelt, ein verfahrensgemäß erhältliches Stereoisomerengemisch in die Komponenten auftrennt und/oder eine verfahrensgemäß erhältliche freie Verbindung in ein Salz oder ein verfahrensgemäß erhältliches Salz in die freie Verbindung oder in ein anderes Salz überführt. Formeln (I) bis (III)



Verfahren zur Herstellung neuer substituierter Alkanophenone

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer substituierter Alkanophenone und ihre Salze, Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen als Wirkstoff enthaltender pharmazeutischer Präparate und ihre Verwendung als Arzneimittelwirkstoffe.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Gegenwärtig sind keine derartigen Verbindungen bekannt.

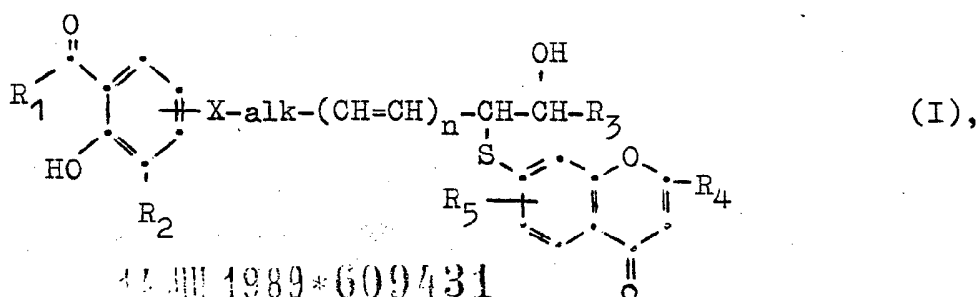
Ziel der Erfindung

Mit der Erfindung wird ein Verfahren zur Herstellung neuer substituierter Alkanophenone und ihre Salze zur Verfügung gestellt, die vorteilhafte pharmakologische Eigenschaften, insbesondere einen ausgeprägten Leukotrienantagonismus aufweisen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, Verfahren zur Herstellung neuer Verbindungen bereitzustellen, die wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen.

Erfindungsgemäß werden neue substituierte Alkanophenone der allgemeinen Formel



- 1a -

worin R_1 gegebenenfalls fluoriertes Niederalkyl bedeutet, R_2 Wasserstoff, gegebenenfalls fluoriertes Niederalkyl oder Niederalkenyl darstellt, X Niederalkylen, Oxy, Thio oder eine direkte Bindung bedeutet, alk Niederalkylen darstellt, n für 1 oder 2 steht, R_3 unsubstituiertes oder durch gegebenenfalls fluoriertes Niederalkyl, veräthertes oder verestertes Hydroxy, gegebenenfalls niederalkyliertes Amino und/oder gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy substituiertes Phenyl oder gegebenenfalls fluoriertes oder durch gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy substituiertes Niederalkyl bedeutet, R_4 gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy oder 5-Tetrazolyl darstellt und R_5 für Wasserstoff oder Niederalkyl steht, und ihrer Salze, hergestellt.

Die Raumdarstellung in der obigen Formel I ist für die bevorzugten Verbindungen, in welchen das O-Atom der Hydroxylgruppe mit dem S-Atom in der relativen trans-Konfiguration sind, so zu verstehen, daß die Symbole der ersten Zeile oberhalb, die der dritten Zeile dann unterhalb der Darstellungsebene liegen (oder umgekehrt), was für die abgebildete Formel

der entgegengesetzten Konfiguration, (RS)-(SR), gemäss der Kahn-Ingold-Prelog-Konvention an dem mit dem Schwefelatom verbundenen Kohlenstoffatom, (C-S-), und dem die Hydroxygruppe tragenden Kohlenstoffatom, (C-OH), entspricht. Dabei sind, wenn n für 2 steht, die Enantiomeren mit S(C-S-), R(C-OH)-Konfiguration und, wenn n für 1 steht, die Enantiomeren mit R(C-S-), S(C-OH)-Konfiguration besonders bevorzugt. In durch das Symbol $-(CH=CH)_n$ dargestellten Vinyl- bzw. Buta-1,3-dienylrest liegt die Doppelbindung bzw. die von dem mit dem Rest alk verbundenen C-Atom ausgehende Doppelbindung des Butadienylrestes vorzugs-, jedoch nicht notwendigerweise in cis-Konfiguration, üblicherweise mit (Z) bezeichnet, vor, wobei die andere Doppelbindung dann vorzugs-, jedoch ebenfalls nicht notwendigerweise trans-Konfiguration, üblicherweise mit (E) bezeichnet, besitzt.

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

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

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

Gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy ist Carboxy, verestertes Carboxy, wie Niederalkoxycarbonyl, oder amidiertes Carboxy, wie Carbamyl oder N-Mono- oder N,N-Diniederalkylcarbamoyl, oder als R₃ vorzugsweise im Phenylteil gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy und/oder Halogen substituiertes N-(Benzolsulphonyl)carbamoyl. Im Phenylteil gegebenenfalls wie angegeben substituiertes N-(Benzolsulphonyl)-carbamoyl ist beispielsweise unsubstituiert oder, vorzugsweise in ortho-Stellung, monosubstituiert. Als gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxysubstituent von R₃ ist Carboxy und als R₄ verestertes Carboxy, insbesondere Niederalkoxycarbonyl, besonders bevorzugt.

Vor und nachstehend werden unter "niederen" Resten und Verbindungen beispielsweise solche verstanden, die nicht mehr als 7 und, wenn nicht anders angegeben, vorzugsweise nicht mehr als 4 Kohlenstoffatome (C-Atome) aufweisen. Ferner gilt:

Niederalkyl ist beispielsweise C_1 - C_7 -Alkyl, vor allem geradkettiges C_1 - C_4 -Alkyl, wie Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl oder Sekundärbutyl, kann aber auch ein verzweigtes C_1 - C_4 -Alkyl, wie Isobutyl oder Tertiärbutyl oder Pentyl-, Hexyl- oder Heptylrest sein. Niederalkyl R_1 , R_5 bzw. als Substituent von Phenyl bzw. N-(Benzolsulphonyl)carbamoyl ist vorzugsweise C_1 - C_4 -Alkyl, z.B. Methyl, Niederalkyl R_2 vorzugsweise C_2 - C_5 -Alkyl, z.B. Propyl, und Niederalkyl R_3 vorzugsweise C_3 - C_7 -Alkyl, z.B. Propyl, Butyl oder Pentyl.

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

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

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

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

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

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

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

N-Mono- oder N,N-Diniederalkylcarbamoyle ist beispielsweise N- C_1 - C_4 -Alkyl- oder N,N-Di- C_1 - C_4 -alkylcarbamylo, wie N-Methyl-, N-Aethyl- oder N,N-Dimethylcarbamylo.

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

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

Die Verbindungen der Formel I und ihre Salze weisen vorteilhafte pharmakologische Eigenschaften, insbesondere einen ausgeprägten Leukotrien-antagonismus auf.

So hemmen sie z.B. in vitro im Konzentrationsbereich von etwa 0,001-1,0 $\mu\text{Mol/l}$ die durch Leukotrien- D_4 (LTD_4) induzierte Kontraktion eines glatten Muskels. Dieser sogenannte LTD_4 -Antagonismus wird experimentell z.B. folgendermassen ermittelt: In Segmenten, die dem Ileum eines 300-400 g schweren Meerschweinchens entnommen wurden und in einem Organbad in Tyrode-Lösung bei 38°C und unter Begasung mit einem Gemisch von 95 % Sauerstoff und 5 % Kohlenstoffdioxid bei einer Belastung von 1 g inkubiert wurden, werden mit synthetischem Leukotrien D_4 (als Kaliumsalz)

Kontraktionen ausgelöst und isotonisch registriert. Das Ausmass der Hemmung durch die Prüfsubstanz wird nach einer Vorinkubation von 2 Minuten ermittelt und als IC_{50} , d.h. die Konzentration, welche die Testkontraktion um 50 % reduziert, ausgewertet. Die Verbindungen der Formel I sind auch *in vivo* ausgezeichnet wirksam. Sie weisen zudem den spezifischen und therapeutisch sehr bedeutsamen Vorteil einer verhältnismässig langen Wirkungsdauer auf. So konnte im *in vivo* Bronchokonstriktions-Standardtest am Meerschweinchen bei Aerosol-Verabreichung einer Lösung, enthaltend 0,0001 bis 1 % Gew.-% der Prüfsubstanz ein deutlicher LTD₄-antagonisierender Effekt nachgewiesen werden. (Die Beschreibung der Testmethode befindet sich im Anhang nach den Beispielen).

Ueberraschenderweise üben viele Verbindungen der Formel I auch eine ausgeprägte Hemmwirkung auf andere physiologisch wichtige Enzymsysteme aus. So wurde die Hemmung von Phospholipase A₂ aus menschlichen Leukocyten im getesteten Konzentrationsbereich von etwa 0,5-50 μ Mol/l beobachtet. (Die experimentelle Anordnung für diese Bestimmung ist im Anhang nach den Beispielen näher beschrieben.) Ebenfalls wurde die Hemmung von Phospholipase C aus menschlichen Thrombocyten im getesteten Konzentrationsbereich von etwa 1-100 μ Mol/l beobachtet.

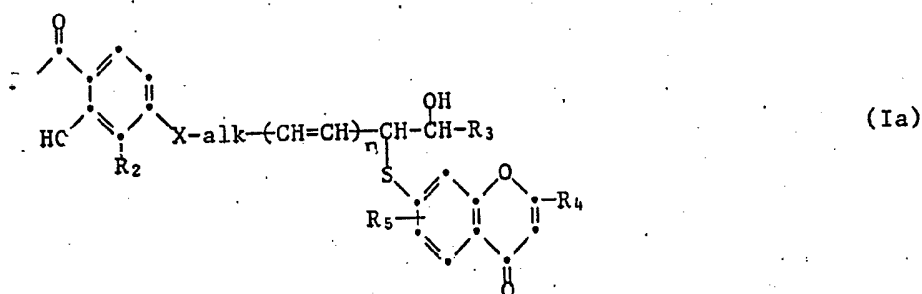
Dank dieser wertvollen pharmakologischen Eigenschaften können die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I überall dort therapeutische Anwendung finden, wo die Wirkung der Leukotriene zu krankhaften Zuständen führt, und diese mildern oder beheben. Demzufolge können sie beispielsweise zur Behandlung allergischer Zustände und Erkrankungen, wie insbesondere Asthma, aber auch Heufieber sowie obstruktiver Lungenkrankheiten einschliesslich zystischer Fibrose, verwendet werden. Ebenfalls sind sie, dank ihrer antiinflammatorischen Wirksamkeit, als entzündungshemmende Mittel, insbesondere als externe (topische) Hautphlogostatika für die Behandlung entzündlicher Dermatosen jeglicher Genese, wie bei leichten Hautirritationen, Kontaktdermatitis, Exanthemen und Verbrennungen, sowie als Schleimhautphlogostatika für die Behandlung von Mukosaentzündungen, z.B. der Augen, Nase, Lippen, Mund und Genital-, bzw. Analregion, geeignet. Ferner können sie als Sonnenschutzmittel verwendet werden. Die hohe hemmende Wirksamkeit auf verschiedene Blut-

faktoren weist zudem auf die Möglichkeit der therapeutischen Anwendung der Verbindungen der Formel I im Indikationsbereich Thrombose und Blutgerinnung hin.

Die Erfindung betrifft in erster Linie die Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R_1 Niederalkyl oder Mono-, Di- oder Polyfluorniederalkyl bedeutet, R_2 Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkenyl oder Mono-, Di- oder Polyfluorniederalkyl darstellt, X Niederalkylen, Oxy oder Thio darstellt, alk Niederalkylen bedeutet, R_3 unsubstituiertes oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Amino, N-Mono- oder N,N-Diniederalkylamino, Carbamyl, N-Mono- oder N,N-Diniederalkylcarbamyl und/oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl, Niederalkyl, Mono-, Di- oder Trifluorniederalkyl, Carboxyniederalkyl, Niederalkoxycarbonylniederalkyl, Carbamylniederalkyl oder N-Mono- oder N,N-Diniederalkylcarbamylniederalkyl bedeutet, R_4 Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, 5-Tetrazolyl, Carbamyl, N-Mono- oder N,N-Diniederalkylcarbamyl oder gegebenenfalls im Phenylteil durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl substituiertes N-(Benzolsulphonyl)carbamoyl bedeutet und R_5 für Wasserstoff oder Niederalkyl steht, und ihrer Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbaren Salze.

Die Erfindung betrifft in erster Linie z.B. die Herstellung solcher Verbindungen der Formel I, worin R_1 Niederalkyl darstellt, R_2 gegebenenfalls fluoriertes Niederalkyl oder Niederalkenyl bedeutet und X, R_3 , R_4 und R_5 vorstehende Bedeutungen haben, und ihrer Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbaren Salze.

Dabei ist vorzugsweise die Gruppe X in para-Stellung zur R_1 -C(=O)-Gruppe gebunden, d.h. die Verbindungen haben die Formel



worin R_1 , R_2 , X , alk , n , R_3 , R_4 und R_5 die angegebenen Bedeutungen haben, jedoch vorzugsweise R_1 Niederalkyl darstellt, R_2 gegebenenfalls fluoriertes Niederalkyl oder Niederalkenyl bedeutet und/oder Phenyl R_3 jedoch vorzugsweise wie angegeben substituiert ist, und ihre Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbare Salze.

Die Erfindung betrifft vor allem Verbindungen der Formel I bzw. Ia, worin R_1 C_1 - C_4 -Alkyl, wie Methyl, oder ω, ω, ω -Trifluor- C_1 - C_4 -alkyl, wie Trifluormethyl, bedeutet, R_2 C_1 - C_4 -Alkyl, wie Propyl, C_2 - C_4 -Alkenyl, wie Allyl, ω, ω, ω -Trifluor- C_1 - C_4 -alkyl, wie 3,3,3-Trifluorpropyl, oder in zweiter Linie Wasserstoff darstellt, X C_1 - C_3 -Alkylen, wie Methylen, Oxy oder Thio darstellt, alk geradkettiges C_2 - C_6 -Alkylen, wie Aethylen, 1,3-Propylen oder 1,4-Butylen, darstellt n für 1 oder 2 steht, R_3 unsubstituiertes oder durch C_1 - C_4 -Alkyl, wie Methyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, wie Methoxy, Halogen der Atomnummer bis und mit 35, wie Chlor oder Brom, Trifluormethyl, Carboxy und/oder C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl, wie Methoxycarbonyl, substituiertes Phenyl, C_1 - C_8 -Alkyl, wie Propyl oder Butyl, ω, ω, ω -Trifluor- C_2 - C_5 -alkyl, wie 3,3,3-Trifluorpropyl oder 4,4,4-Trifluorbutyl, Carboxy- C_2 - C_5 -alkyl, wie 3-Carboxypropyl oder 4-Carboxybutyl, oder C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl- C_2 - C_5 -alkyl, wie 3-Methoxycarbonylpropyl oder 4-Methoxycarbonylbutyl, bedeutet, R_4 Carboxy oder N-(Benzolsulphonyl)-carboxyl bedeutet, und R_5 für Wasserstoff steht, wobei, wenn n für 1 steht, das mit dem Schwefelatom verbundene Ketten-C-atom vorzugsweise (R)- und das mit der Hydroxygruppe verbundene Ketten-C-atom vorzugsweise (S)-Konfiguration besitzt bzw., wenn n für 2 steht, das mit dem Schwefelatom verbundene Ketten-C-Atom vorzugsweise (S)- und das die Hydroxygruppe tragende Ketten-C-Atom vorzugsweise (R)-Konfiguration besitzt und die mit dem Rest alk verbundene Doppelbindung vorzugsweise in cis-Konfiguration

und die gegebenenfalls vorhandene zusätzliche Doppelbindung vorzugsweise in trans-Konfiguration vorliegt, vorzugsweise solche, in denen R_1 C_1-C_4 -Alkyl ist und R_2 , X, R_3 , R_4 und R_5 die angegebenen Bedeutungen haben und ihre Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbaren Salze.

Die Erfindung betrifft vor allem beispielsweise Verbindungen der Formel I bzw. Ia, worin R_1 C_1-C_4 -Alkyl, wie Methyl, bedeutet, R_2 C_1-C_4 -Alkyl, wie Propyl, C_2-C_4 -Alkenyl, wie Allyl, oder ω, ω, ω -Trifluor- C_1-C_4 -alkyl, wie 3,3,3-Trifluorpropyl, darstellt, X C_1-C_3 -Alkylen, wie Methylen, Oxy oder Thio darstellt, alk geradkettiges C_2-C_6 -Alkylen, wie Aethylen, 1,4-Butylen oder 1,6-Hexylen, darstellt n für 1 oder 2 steht, R_3 eine Gruppe der Formel $-A-R_3'$ darstellt, in der $-A$ C_1-C_4 -Alkylen, Phenylen oder eine direkte Bindung bedeutet und R_3' C_1-C_4 -Alkyl, wie Methyl, Trifluormethyl, Carboxy oder C_1-C_4 -Alkoxy-carbonyl, wie Methoxycarbonyl, bedeutet, R_4 Carboxy oder N-(Benzolsulphonyl)carbonyl bedeutet, und R_5 für Wasserstoff steht, wobei, wenn n für 1 steht, das mit dem Schwefelatom verbundene Ketten-C-atom vorzugsweise (R)- und das mit der Hydroxygruppe verbundene Ketten-C-atom vorzugsweise (S)-Konfiguration besitzt bzw., wenn n für 2 steht, das mit dem Schwefelatom verbundene Ketten-C-Atom vorzugsweise (S)- und das die Hydroxygruppe tragende Ketten-C-Atom vorzugsweise (R)-Konfiguration besitzt und die mit dem Rest alk verbundene Doppelbindung vorzugsweise in cis-Konfiguration und die gegebenenfalls vorhandene zusätzliche Doppelbindung vorzugsweise in trans-Konfiguration vorliegt, und ihre Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbaren Salze.

Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel Ia, worin R_1 C_1-C_4 -Alkyl, wie Methyl, bedeutet, R_2 C_1-C_4 -Alkyl, wie Propyl, darstellt, X für Oxy steht, alk C_2-C_6 -Alkylen, wie Aethylen, 1,3-Propylen oder 1,4-Butylen, darstellt, n für 1 oder vorzugsweise 2 steht, R_3 durch C_1-C_4 -Alkyl, wie Methyl, C_1-C_4 -Alkoxy, wie Methoxy, Halogen der Atomnummer bis und mit 35, wie Chlor, Trifluormethyl oder C_1-C_4 -Alkoxy-carbonyl, wie Methoxycarbonyl, substituiertes Phenyl, C_2-C_6 -, insbesondere C_3-C_5 -Alkyl, wie Propyl oder Butyl, ω, ω, ω -Trifluor- C_3-C_5 -alkyl, wie 3,3,3-Trifluorpropyl oder 4,4,4-Trifluorbutyl, oder C_1-C_4 -Alkoxy-carbonyl- C_1-C_4 -alkyl, wie 3-Methoxycarbonylpropyl oder 4-Methoxycarbonyl-

stoff ist, wobei, wenn n für 1 steht, das mit dem Schwefelatom verbundene Ketten-C-atom vorzugsweise (R)- und das mit der Hydroxygruppe verbundene Ketten-C-atom vorzugsweise (S)-Konfiguration besitzt bzw., wenn n für 2 steht, das mit dem Schwefelatom verbundene Ketten-C-Atom vorzugsweise (S)- und das die Hydroxygruppe tragende Ketten-C-Atom vorzugsweise (R)-Konfiguration besitzt und die mit dem Rest alk verbundene Doppelbindung vorzugsweise in cis-Konfiguration und die gegebenenfalls vorhandene zusätzliche Doppelbindung vorzugsweise in trans-Konfiguration vorliegt, und ihrer Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbaren Salze.

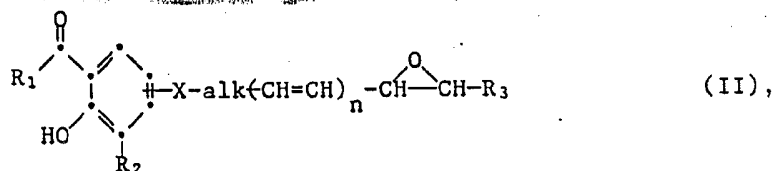
Die Erfindung betrifft vorzugsweise die Herstellung von Verbindungen der Formel Ia, worin R_1 C_1 - C_4 -Alkyl, wie Methyl, bedeutet, R_2 C_1 - C_4 -Alkyl, wie Propyl, darstellt, X für Oxy steht, alk C_2 - C_6 -Alkylen, wie Aethylen oder 1,4-Butylen, darstellt, n für 1 oder vorzugsweise 2 steht, R_3 eine Gruppe der Formel $-A-R_3'$ bedeutet, in der $-A-$ C_1 - C_4 -Alkylen, wie Aethylen, oder Phenylen, insbesondere m-Phenylen, darstellt und R_3' C_1 - C_4 -Alkyl, wie Methyl, Trifluormethyl oder C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl, wie Methoxycarbonyl, bedeutet, R_4 Carboxy oder N-(Benzolsulphonyl)carbamoyl - bedeutet, und R_5 Wasserstoff ist, wobei, wenn n für 1 steht, das mit dem Schwefelatom verbundene Ketten-C-atom vorzugsweise (R)- und das mit der Hydroxygruppe verbundene Ketten-C-atom vorzugsweise (S)-Konfiguration besitzt bzw., wenn n für 2 steht, das mit dem Schwefelatom verbundene Ketten-C-Atom vorzugsweise (S)- und das die Hydroxygruppe tragende Ketten-C-Atom vorzugsweise (R)-Konfiguration besitzt und die mit dem Rest alk verbundene Doppelbindung vorzugsweise in cis-Konfiguration und die gegebenenfalls vorhandene zusätzliche Doppelbindung vorzugsweise in trans-Konfiguration vorliegt, und ihrer Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbaren Salze.

Die Erfindung betrifft in allererster Linie die Herstellung von Verbindungen der Formel Ia, worin R_1 C_1 - C_4 -Alkyl, wie Methyl, bedeutet, R_2 C_1 - C_4 -Alkyl, wie Propyl, darstellt, X für Oxy steht, alk C_2 - C_5 -Alkylen, wie Aethylen, 1,3-Propylen oder 1,4-Butylen darstellt, n für 2 steht, R_3 durch C_1 - C_4 -Alkyl, wie Methyl, Trifluormethyl oder C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl, wie Methoxycarbonyl, insbesondere in meta-Stellung substituiertes Phenyl, C_3 - C_5 -Alkyl, wie Propyl oder Butyl, ω, ω, ω -Tri-

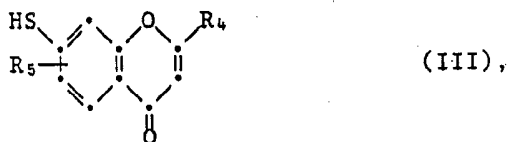
Propyl oder Butyl, ω, ω, ω -Trifluor- C_3-C_5 -alkyl, wie 3,3,3-Trifluorpropyl oder 4,4,4-Trifluorbutyl, oder C_1-C_4 -Alkoxy-carbonyl- C_2-C_4 -alkyl, wie 3-Methoxycarbonylpropyl oder 4-Methoxycarbonylbutyl, bedeutet, R_4 Carboxy bedeutet, und R_5 Wasserstoff ist, wobei das mit dem Schwefelatom verbundene Ketten-C-Atom vorzugsweise (S)- und das die Hydroxygruppe tragende Ketten-C-Atom vorzugsweise (R)-Konfiguration besitzt und die mit dem Rest alk verbundene Doppelbindung vorzugsweise in cis-Konfiguration und die andere zusätzliche Doppelbindung vorzugsweise in trans-Konfiguration vorliegt, und ihre Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbaren Salze.

Die Erfindung betrifft namentlich die in den Beispielen genannten Verbindungen der Formel I und ihre Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbaren Salze.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I und ihrer Salze beruht auf an sich bekannten Methoden und ist dadurch gekennzeichnet, dass man ein Epoxid der Formel



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



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

verfahrensgemäss erhältliche freie Verbindung in ein Salz oder ein verfahrensgemäss erhältliches Salz in die freie Verbindung oder in ein anderes Salz überführt.

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

In einer bevorzugten Ausführungsform geht man von Komponenten II und III aus, worin R₄ verestertes Carboxy oder Tetrazolyl und R₃ die angegebene Bedeutung hat und beispielsweise verestertes Carboxy oder gegebenenfalls fluoriertes Niederalkyl bedeutet, hydrolysiert R₄ (gegebenenfalls selektiv) zu Carboxy und überführt dieses gewünschtenfalls in amidiertes Carboxy.

Ausgangsstoffe für das erfindungsgemässe Verfahren sind entweder an sich bekannt oder nach bekannten Analogieverfahren in an sich bekannter Weise erhältlich.

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



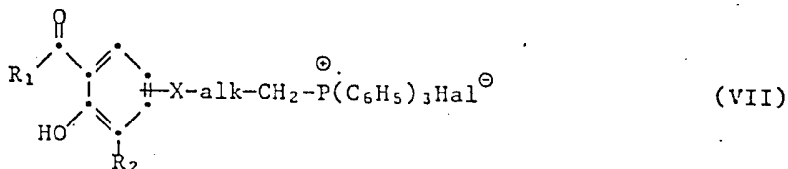
ausgegangen, worin A und R_3 die oben angegebenen Bedeutungen haben, wobei eine gegebenenfalls vorhandene freie Carboxylgruppe R_3 in einer als Ester geschützten Form, z.B. als Niederalkylester, vorliegt. Diese Verbindung wird mit Formylmethylen-triphenylphosphoran (oder einem äquivalenten Reagens) kondensiert,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



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

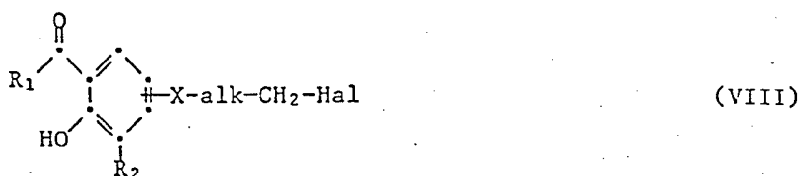


resultiert. Der Epoxyaldehyd VI kann dann durch Kondensation mit einem Phosphoniumhalogenid

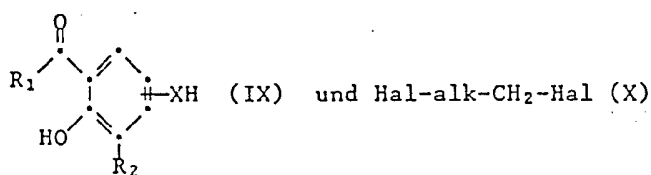


worin R_1 , R_2 und alk die angegebenen Bedeutungen haben und Hal ein Halogenatom vorzugsweise Brom, darstellt, und einer Base, z.B. Natriumamid, in Tetrahydrofuran zu dem entsprechenden Epoxid II, worin R_4 verestertes Carboxy bedeutet und n für 1 steht, umgesetzt werden.

Verbindungen VII werden insbesondere durch Umsetzung einer entsprechenden Verbindung der Formel



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

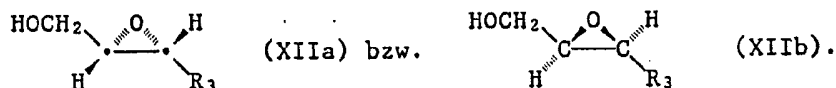


in üblicher Weise miteinander kondensiert.

Eine andere Methode zur Herstellung von Verbindungen II besteht darin, dass man trans-3- R_3 -Prop-2-enol der Formel



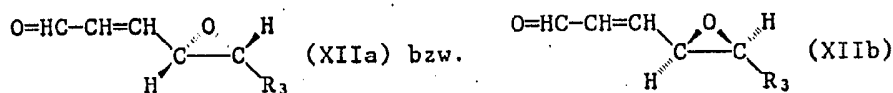
worin R_3 obige Bedeutung hat, freies Carboxy als Substituent von R_3 aber vorzugsweise in einer Esterform geschützt ist, beispielsweise mittels Tertiärbutylhydroperoxid in Gegenwart von Titan-tetraisopropanolat und eines D- bzw. L-Weinsäurediniederalkylesters, epoxidiert, bei Verwendung eines D-Weinsäureesters erhält man dabei vorwiegend 2R,3R-Epoxy-3- R_3 -propanol XIIa bzw. bei der Verwendung eines L-Weinsäureesters vorwiegend das entsprechende 2S,3S-Epoxy-3- R_3 -propanol XIIb



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

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

Die Herstellung von Epoxiden II, worin n für 2 steht, wird beispielsweise der Epoxyalkohol XIIa bzw. XIIb zunächst durch Behandlung mit *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid und Dimethylsulfoxid in Gegenwart von Trifluoressigsäure und Pyridin und anschliessend mit Triphenylphosphoranylidencetaldehyd zunächst in den entsprechenden 4*R*,5*R*- bzw. 4*S*,5*S*-4,5-Epoxy-5- R_3 -pent-2-enal der Formeln XIIIa bzw. XIIIb



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

Verfahrensgemäss erhältliche Verbindungen kann man gewünschtenfalls in andere Verbindungen der Formel I überführen.

Beispielsweise kann man veresterte oder amidierte Carboxygruppen zu freiem Hydroxy hydrolisieren, vorzugsweise unter basischen Bedingungen, z.B. in Gegenwart von Natronlauge, und vorzugsweise in einem mit Wasser

mischbaren organischen Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, Dioxan oder einem Niederalkanol, wie Methanol oder Aethanol. Ausgehend von Verbindungen I, worin R_4 verestertes Carboxy, wie Niederalkoxycarbonyl bedeutet und R_3 solches als Substituenten enthält kann die Hydrolyse so gesteuert werden, dass selektiv nur R_4 oder sowohl R_4 als auch der Niederalkoxycarbonylsubstituent von R_3 zu Carboxy hydrolysiert werden. Verwendet man eine äquimolekulare Natronlauge und wählt milde Reaktionsbedingungen, z.B. etwa 0,5- bis 2-stündiges Rühren bei Raumtemperatur, wird praktisch nur Alkoxycarbonyl R_4 hydrolysiert, während unter drastischen Bedingungen, z.B. bei längeren Reaktionszeiten oder unter Erwärmen, sowohl R_4 als auch die Alkoxycarbonylgruppe in R_3 zu Carboxy hydrolysiert werden.

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

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

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

Wenn individuelle Diastereomere erwünscht sind, so kann vorteilhaft an beliebiger Stufe ein individuelles Diastereomer eines Ausgangsstoffes eingesetzt werden oder aus einem in Form eines Diastereomeren vorliegenden Ausgangsstoff durch stereoselektive Reaktionsbedingungen oder optisch aktive Reagentien ein Diastereomer bevorzugt gebildet werden,

oder razemische Diastereomerengemische durch physikalische Trennmethoden, gegebenenfalls unter Anwendung optisch aktiver Hilfsstoffe, in die individuelle Diastereomere aufgetrennt werden.

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

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

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

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

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

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

Die verfahrensgemäss erhältlichen Verbindungen werden verwendet für die Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen und Arzneimittel. Bei den erfindungsgemässen Verbindungen als Wirkstoff enthaltenden pharmazeutischen Zusammensetzungen handelt es sich insbesondere um solche, die zur lokalen Verabreichung und vor allem zur Inhalationsverabreichung, z.B. in Form eines Aerosols, mikropulverisierten Pulvers oder einer feinversprühten Lösung, an Säuger, vor allem Menschen, bestimmt sind und den Wirkstoff allein oder zusammen mit einem pharmazeutisch anwendbaren Trägermaterial enthalten.

Pharmazeutische Präparate für topische und lokale Verwendung sind z.B. für die Behandlung der Haut Lotionen und Cremen, die eine flüssige oder semifeste Oel-in-Wasser- oder Wasser-in-Oel-Emulsion enthalten, und Salben (wobei solche vorzugsweise ein Konservierungsmittel enthalten). Für die Behandlung der Augen eignen sich Augentropfen, welche die aktive Verbindung in wässriger oder öliger Lösung enthalten, und Augensalben, die vorzugsweise in steriler Form hergestellt werden. Für die Behandlung der Nase sind Aerosole und Sprays (ähnlich den weiter unten beschriebenen für die Behandlung der Atemwege), grobe Puder, die durch schnelles Inhalieren durch die Nasenlöcher verabreicht werden, und vor allem Nasentropfen, welche die aktive Verbindung in wässriger oder öliger Lösung enthalten, geeignet; für die lokale Behandlung der Mundhöhle

eignen sich auch Lutschbonbons, welche die aktive Verbindung in einer im allgemeinen aus Zucker und Gummiarabikum oder Tragacanth gebildeten Masse enthalten, welcher Geschmacksstoffe beigegeben sein können, sowie Pastillen, die den Aktivstoff in einer inerten Masse, z.B. aus Gelatine und Glycerin oder Zucker und Gummiarabikum, enthalten.

Als pharmazeutische Zusammensetzungen für die Verabreichung in Form von Aerosolen oder Sprays sind geeignete z.B. Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen des erfindungsgemässen Wirkstoffs der Formel I mit einem geeigneten pharmazeutisch annehmbaren Lösungsmittel, wie insbesondere Ethanol und Wasser, oder einem Gemisch solcher Lösungsmittel. Sie können nach Bedarf auch andere pharmazeutische Hilfsstoffe, wie nicht-ionische oder anionische oberflächenaktive Mittel, Emulgatoren und Stabilisatoren, sowie Wirkstoffe anderer Art enthalten und vor allem zweckmässig mit einem Treibgas, wie einem inerten Gas unter erhöhtem Druck oder insbesondere mit einer leicht flüchtigen, vorzugsweise unter normalem atmosphärischem Druck unterhalb der üblichen Raumtemperatur (z.B. zwischen etwa -30 und +10°C) siedenden Flüssigkeit, wie einem mindestens teilweise fluorierten polyhalogenierten Niederalkan, oder einem Gemisch solcher Flüssigkeiten, vermischt ist. Derartige pharmazeutische Zusammensetzungen, welche vorwiegend als Zwischenprodukte oder Vorratsgemische für die Herstellung der entsprechenden Arzneimittel in fertiger Form verwendet werden, enthalten den Wirkstoff üblicherweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis etwa 10, insbesondere von etwa 0,3 bis etwa 3 Gewichts-%. - Zur Herstellung von Arzneimitteln in fertiger Form wird eine solche pharmazeutische Zusammensetzung in geeignete Behälter, wie Flacons und Druckflaschen, abgefüllt, welche mit einer für solche Zwecke geeigneten Versprühungseinrichtung bzw. Ventil versehen sind. Das Ventil ist vorzugsweise als ein Dosierungsventil konstruiert, welches bei der Betätigung eine vorbestimmte Menge der Flüssigkeit, entsprechend einer vorbestimmten Dosis des Wirkstoffs, freigibt. Bei Herstellung der fertigen Arzneimittelform kann man auch so vorgehen, dass entsprechende Mengen der als Vorratslösung vorliegenden pharmazeutischen Zusammensetzung und des Treibmittels separat in die Behälter abgefüllt werden und erst dort zur Vermischung kommen. Die Dosierung des zu verabreichenden Wirkstoffs der Formel I und die Häufigkeit der Verabreichung hängen ab.

von der jeweiligen Wirksamkeit bzw. der Länge der Wirkung jeder individueller dieser Verbindungen, von der Stärke der zu behandelnden Krankheit bzw. ihrer Symptome, sowie vom Geschlecht, Alter, Gewicht und individueller Ansprechbarkeit des zu behandelnden Säugers. Im Durchschnitt dürfte die empfohlene tägliche Dosis einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I bei einem 75 kg schweren Säuger (in erster Linie Menschen) im Bereich von etwa 10 bis etwa 500, vorzugsweise zwischen etwa 25 bis etwa 250 mg liegen, wobei die Verabreichung zweckmäßig nach Bedarf in mehreren Dosen pro Tag erfolgen kann.

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

Ausführungsbeispiele

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

- 19a -

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

Die Lösung von 0.93 g (1R,2R)-1,2-Epoxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien in 25 ml Methanol wird unter Argon mit 0.80 g Triäthylamin und 0.62 g 7-Mercapto-chromon-2-carbonsäuremethylester 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und eingedampft. Der Rückstand wird in Essigester gelöst und über Kieselgel filtriert. Das Filtrat wird 1-mal mit 2n-Salzsäure und 3-mal

mit Sole gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Reinigung des Rückstandes durch Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Essigester (1:1) liefert die Titelverbindung vom Smp. 62-63°; $[\alpha]_D^{20}$ (Methanol, 0.135 %) = $103 \pm 7.4^\circ$ UV(Methanol): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 216$ (50'000), 235/sh, 271 (27'940), 285/sh; 325 (12900).

Das Ausgangsmaterial wird z.B. wie folgt hergestellt:

a) (2R,3R)-2,3-Epoxy-3-(3-trifluormethylphenyl)-propanol

Unter absolut wasserfreien Bedingungen und Argonatmosphäre wird die Lösung von 4.62 ml Tetraisopropyl-orthotitanat in 100 ml Methylenchlorid auf -70° gekühlt, mit 3,2 ml D(-) Weinsäurediäthylester und 5.45 g 3-(3-Trifluormethylphenyl)-prop-2(E)-enol in wenig Methylenchlorid versetzt. Nach 10-minütigem Rühren bei -70° werden 21,5 ml 3-molarer Tertiärbutylhydroperoxid-Lösung in Toluol zugegeben, wobei die Temperatur auf -60°C steigt. Man lässt die Temperatur innerhalb von 2 Stunden auf 0° steigen, giesst die resultierende gelbe Lösung langsam in eine Lösung von 14,5 g Eisen-II-sulfat und 5,8 g L(+)-Weinsäure in 60 ml Wasser (Kühlen!, exotherm) und rührt 30 Minuten bei 5-10°. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit Aether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in 90 ml Aether gelöst, auf 0-5° gekühlt, mit einer Suspension von 2.32 g Natriumhydroxid in 60 ml Sole versetzt und 1 Stunde bei 0-5° gerührt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit Aether extrahiert. Die vereinigten Aetherphasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird chromatographisch an Kieselgel mit Hexan/Essigester (3:2) gereinigt. Die Titelverbindung wird so als farbloses Öl erhalten; IR (CH₂Cl₂): 3550, 3430, 2950, 2880, 2830, 1310, 1150, 1110, 1050 cm⁻¹; $[\alpha]_D^{20}$ (Methanol, 0.175 %) = $42.3 \pm 5.7^\circ$; $R_f = 0.30$ (Hexan/Essigester 3:2).

b) (4R,5R)-4,5-Epoxy-5-(3-trifluormethylphenyl)-pent-2(E)-enal

Die Lösung von 4.5 g (2R,3R)-2,3-Epoxy-3-(3-trifluormethylphenyl)-propanol in 105 ml Dimethylsulfoxid wird unter Argon mit 1.7 ml Pyridin, 0.77 ml Trifluoressigsäure und 12.75 g N,N-Dicyclohexylcarbodiimid 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 8.25 g Formyl-

methylenetriphenylphosphoran wird weitere 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit 320 ml Essigester versetzt und nach 10 Minuten auf 320 ml Sole gegossen. Die entstandene Suspension wird 5 Minuten gerührt und filtriert. Im Filtrat wird die wässrige Phase 2-mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden 3-mal mit Sole gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird mit Aether/Hexan=(4:1) über Kieselgel filtriert. Das Filtrat wird eingedampft und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Essigester (3:1) gereinigt. Die Titelverbindung wird so als hellgelbes Öl erhalten; IR (CH_2Cl_2): 2780, 2695, 1670, 1620, 1305, 1145, 1105 cm^{-1} ; $R_f = 0.31$ (Hexan/Essigester 3:1) $[\alpha]_D^{20}$ (Chloroform, 0.245 %) = $144.5 \pm 4.1^\circ$

c) 3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)propyl-triphenylphosphonium-bromid

Die Lösung von 27 g 3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)propylbromid in 50 ml Toluol wird mit 21.85 g Triphenylphosphin 20 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Die entstandene Suspension wird auf Raumtemperatur gekühlt, mit 200 ml Aether versetzt und 1 Stunde gerührt. Der farblose Niederschlag wird abgesaugt, mit Aether gewaschen und getrocknet. Die Titelverbindung zeigt einen Smp. von 211-212°.

d) (1R,2R)-1,2-Epoxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien.

Die Suspension von 5.55 g 3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)propyl-triphenylphosphoniumbromid in 80 ml Tetrahydrofuran wird mit 0.78 g NaNH_2 und 60 mg Kaliumtertiärbutanolat unter Argon 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt, auf 0-5° gekühlt, innerhalb von 5 Minuten mit 1.7 g (4R,5R)-4,5-Epoxy-5-(3-trifluormethylphenyl)-pent-2(E)-enal in 20 ml Tetrahydrofuran versetzt und anschliessend 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die gebildete Suspension wird auf Phosphatpuffer (pH 7) gegossen und mit Aether extrahiert. Die vereinigten Aetherextrakte werden mit Phosphatpuffer pH 7 gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in Hexan/Essigester/Triäthylamin (24:71:5)

aufgenommen und über mit diesem Lösungsmittelgemisch vorgewaschenes Kieselgel filtriert. Das Filtrat wird eingedampft und ergibt die Titelverbindung als hellgelbes Öl; $R_f = 0.75$ (Hexan/Essigester 3:2).

Beispiel 2: (1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz

0,7 g (1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester werden unter Argon in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 5.1 ml 0,2n-Natronlauge versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Eindampfen und chromatographische Reinigung des Rückstandes an einer "Reversed Phase"-Kieselgelsäule (z.B. Merck Lichroprep® RP-8) mit Methanol/Wasser (3:1) ergibt die Titelverbindung. Smp. 207-209°, $[\alpha]_D^{20}$ (0.54 %, Methanol) = $96.3 \pm 1.9^\circ$
UV (Methanol): $\lambda_{\max}$ (ϵ) = 220 (488840), 235/sh, 267 (25940), 285 (22900), 324/sh.

Beispiel 3: (1S,2R)-1-Hydroxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1) aus (1S,2S)-1,2-Epoxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien hergestellt; Smp. 68-69°.

Das Ausgangsmaterial wird z.B. wie folgt hergestellt:

a) (2S,3S)-2,3-Epoxy-3-(3-trifluormethylphenyl)-propanol

Die Titelverbindung wird wie in Beispiel 1a) beschrieben, aber unter Verwendung von L(+) Weinsäurediäthylester, hergestellt; farbloses Öl;
IR (CH_2Cl_2): 3590, 3480, 2920, 2870, 1330, 1165, 1125, 1070 cm^{-1} ;
 $[\alpha]_D^{20}$ (Methanol, 0.175 %) = $-41.7 \pm 5.7^\circ$; $R_f = 0.34$ (Hexan/Essigester 1:1).

b) (4S,5S)-4,5-Epoxy-5-(3-trifluormethylphenyl)-pent-2(E)-enal.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1b) aus dem Epoxyalkohol gemäss a) hergestellt; hellgelbes Öl; IR(CH₂Cl₂): 2780, 2695, 1670, 1620, 1305, 1145, 1110 cm⁻¹; $[\alpha]_D^{20}$ (Chloroform, 0.15 %) = -158.0 ± 6.7°; R_f = 0.4 (Hexan/Essigester 4:1).

c) (1S,2S)-1,2-Epoxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1d) aus dem Epoxyaldehyd gemäss b) hergestellt; hellbraunes Öl; R_f = 0.61 (Hexan/Essigester 2:2).

Beispiel 4: (1S,2R)-1-Hydroxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 2 aus dem entsprechenden Methylester gemäss Beispiel 3 hergestellt; Smp. 210-212°, $[\alpha]_D^{20}$ (MeOH, 0.18 %) = -86.1 ± 5.6° UV(MeOH): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 220$ (42820); 235/sh; 267 (26660); 285 (23760); 320 (15800).

Beispiel 5: (1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-6-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-hex-3(Z)-en-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1 aus (1R,2R)-1,2-Epoxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-6-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-hex-3(Z)-en hergestellt; hellgelbes zähes Öl; $[\alpha]_D^{20}$ (MeOH, 0.115 %) = 57.4 ± 8.7°; UV(MeOH): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 220$ /sh; 271 (5280); 285/sh; 320 (2800).

Das Ausgangsmaterial wird z.B. wie folgt hergestellt:

a) (2S,3R)-2,3-Epoxy-3-(3-trifluormethylphenyl)-propanal

Die Lösung von 1.1 g Oxalylchlorid in 15 ml Methylenchlorid wird unter Argon auf -65-70° gekühlt und innerhalb von 2 Minuten mit 1.5 g Dimethylsulfoxid in 5 ml Methylenchlorid versetzt. Nach 10-minütigem Rühren bei -65-70° werden 1.7 g (2R,3R)-2,3-Epoxy-3-(3-trifluormethylphenyl)-propanol in 15 ml Methylenchlorid zugetropft. Nach weiteren 30 Minuten

Rühren werden 4 g Triäthylamin zugetropft, wobei die Temperatur auf -40° steigt. Man lässt die Temperatur auf 0° steigen und giesst das Reaktionsgemisch auf Phosphatpuffer (pH 8). Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden 2-mal mit Sole gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel mit Hexan/Essigester (7:3) ergibt die Titelverbindung als farbloses Öl; IR (Methylenchlorid): 2820, 1730, 1330, 1165, 1125, 1070 cm^{-1} . $R_f = 0.36$ (Hexan/Essigester 3:2). $[\alpha]_D^{20}$ (Chloroform, 0.20 %) = $-17.5 \pm 5^{\circ}$

b) (1R,2R)-1,2-Epoxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-6-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-hex-3(Z)-en.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1d) aus dem Epoxyaldehyd gemäss a) hergestellt; hellgelbes Öl; $R_f = 0.69$ (Hexan/Essigester 3:2).

Beispiel 6: (1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-6-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-hex-3(Z)-en-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 2 aus dem entsprechenden Methylester gemäss Beispiel 5 hergestellt; Smp. $222-224^{\circ}$; $[\alpha]_D^{20}$ (MeOH, 0.135 %) = $62.2 \pm 7.4^{\circ}$. UV(MeOH): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 267$ (22060); 285 (21140); 318/sh.

Beispiel 7: (1S,2R)-1-Hydroxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-6-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-hex-3(Z)-en-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1 aus (1S,2S)-1,2-Epoxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-6-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-hex-3(Z)-en hergestellt; farbloses Pulver vom Smp. $69-71^{\circ}$.

Das Ausgangsmaterial wird z.B. wie folgt hergestellt:

a) (2R,3S)-2,3-Epoxy-3-(3-trifluormethylphenyl)-propanal

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 5a) aus (2S,3S)-2,3-Epoxy-3-(3-trifluormethylphenyl)-propanol hergestellt. Hellgelbe Flüssigkeit; IR

(CH₂Cl₂): 2820, 1730, 1330, 1165, 1130, 1070 cm⁻¹; $[\alpha]_D^{20}$ (Chloroform, 0.20 %) = 0.0 ± 5; $[\alpha]_{365}^{20}$ (Chloroform, 0.20 %) = 475.0 ± 5.0°; R_f = 0.44 (Hexan/Essigester 7:3).

b) (1S,2S)-1,2-Epoxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-6-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-hex-3(Z)-en.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1d) aus dem entsprechenden Epoxyaldehyd gemäss a) hergestellt. Hellgelbes Öl; R_f = 0.43 (Hexan/Essigester 3:2).

Beispiel 8: (1S,2R)-1-Hydroxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-6-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-hex-3(Z)-en-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 2 aus dem entsprechenden Methylester gemäss Beispiel 7 hergestellt; Smp. 239-241°;

$[\alpha]_D^{20}$ (Methanol, 0.15 %) = -60.7 ± 6.7°; UV(Methanol): $\lambda_{\max}(\epsilon)$ = 216 (44080); 268 (22520); 285 (21640) 320/sh.

Beispiel 9: (1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-methylphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1 aus (1R,2R)-1,2-Epoxy-1-(3-methylphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien hergestellt; hellgelbes Pulver vom Smp. 71-72°; $[\alpha]_D^{20}$ =

81.7 ± 8.7° (MeOH, 0.115 %); UV(MeOH): $\lambda_{\max}(\epsilon)$ = 217 (53680); 235/sh; 271 (29120); 285/sh; 325 (13200).

Das Ausgangsmaterial wird z.B. wie folgt hergestellt:

a) (2R,3R)-2,3-Epoxy-3-(3-methylphenyl)-propanol

Die Titelverbindung wird analog zu in Beispiel 1a) aus 3-(3-Methylphenyl)-prop-2(E)-enol hergestellt; farbloses, zähes Öl; IR (CH₂Cl₂): 3560, 3410, 2880, 2830, 1590, 1050 cm⁻¹; R_f = 0.39 (Hexan/Essigester 1:1); $[\alpha]_D^{20}$ = 38.9 ± 5.3° (Chloroform, 0.19 %)

b) (4R,5R)-4,5-Epoxy-5-(3-methylphenyl)-pent-2(E)-enal.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1b) aus dem Epoxyalkohol gemäss a) hergestellt; hellgelbes Pulver, Smp. 60-61°; IR (CH₂Cl₂): 2920, 2820, 2740, 1690, 1640, 1610, 1155, 1130 cm⁻¹; R_f = 0.34 (Hexan/Essigester 4:1)

c) (1R,2R)-1,2-Epoxy-1-(3-methylphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1d) aus dem entsprechenden Epoxyaldehyd gemäss a) hergestellt; hellgelbes Öl; R_f = 0.63 (Hexan/Essigester 3:2).

Beispiel 10: (1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-methylphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 2 aus dem entsprechenden Methylester gemäss Beispiel 9 hergestellt; beiges Pulver vom Smp. 217 (Zers.); $[\alpha]_D^{20}$ (Methanol, 0.15 %) = 71.3 ± 6.7°; UV (Methanol): $\lambda_{\max}(\epsilon)$ = 219 (51520); 234/sh; 267 (26460); 284 (23280); 322/sh.

Beispiel 11: (1S,2R)-1-Hydroxy-1-(3-methylphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1 aus (1S,2S)-1,2-Epoxy-1-(m-tolyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien hergestellt; $[\alpha]_D^{20}$ (MeOH, 0.148 %) = -75.7 ± 6.8°; UV (MeOH): $\lambda_{\max}(\epsilon)$ = 217 (51760); 240/sh; 271 (27860); 290/sh; 328 (12600).

Das Ausgangsmaterial wird z.B. wie folgt hergestellt:

a) (2S,3S)-2,3-Epoxy-3-(3-methylphenyl)-propanol

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1a) aus 3-(3-Methylphenyl)-prop-2(E)-enol, aber unter Verwendung von L(+) Weinsäurediäthylester, hergestellt; farbloses Öl; IR (CH₂Cl₂): 3550, 3470, 2940, 2880, 2830, 1590, 1050 cm⁻¹; R_f = 0.31 (Hexan/Essigester 3:2)

b) (4S,5S)-4,5-Epoxy-5-(3-methylphenyl)-pent-2(E)-enal.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1b) aus dem Epoxyalkohol gemäss a) hergestellt; hellgelbes Öl; IR (CH₂Cl₂): 2920, 2820, 2740, 1690, 1640, 1610, 1155, 1130, 1085 cm⁻¹. R_f = 0.29 (Hexan/Essigester 4:1).

c) (1S,2S)-1,2-Epoxy-1-(3-methylphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1d) aus dem Epoxyaldehyd gemäss b) hergestellt; hellgelbes Öl; R_f = 0.51 (Hexan/Essigester 7:3).

Beispiel 12: (1S,2R)-1-Hydroxy-1-(3-methylphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1 aus dem entsprechenden Methylester gemäss Beispiel 11 hergestellt; Smp. 197-198°; [α]_D²⁰ (0.14 % Methanol) = -72.1 ± 7.1°, UV (MeOH): λ_{max}(ε) = 218 (50700); 235/sh; 267 (25780); 285 (22600); 321 (15000).

Beispiel 13: (1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-methylphenyl)-6-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-hex-3(Z)-en-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1 aus (1R,2R)-1,2-Epoxy-1-(3-tolyl)-6-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-hex-3(Z)-en hergestellt; farbloses Pulver vom Smp. 136-138° [α]_D²⁰ = 28.1 ± 7.4° (Methanol, 0.135 %) UV (Methanol): λ_{max}(ε) = 271 (26020; 282/sh; 323 (13700).

Das Ausgangsmaterial wird z.B. wie folgt hergestellt:

a) (2S,3R)-2,3-Epoxy-3-(3-methylphenyl)-propanal.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 5a) aus (2R,3R)-2,3-Epoxy-3-(3-methylphenyl)-propanol hergestellt; hellgelbes Öl. IR (Methylenchlorid): 2920, 2820, 1730, 1610, 1140, 1070 cm⁻¹; R_f = 0.49 (Hexan/Essigester 3:2).

b) (1R,2R)-1,2-Epoxy-1-(3-methylphenyl)-6-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-hex-3(Z)-en.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1d) aus dem entsprechenden Epoxyaldehyd gemäss a) hergestellt; hellgelbes Öl; $R_f = 0.73$ (Hexan/Essigester 3:2).

Beispiel 14: (1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-methylphenyl)-6-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-hex-3(Z)-en-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 2 aus dem entsprechenden Methylester gemäss Beispiel 13 hergestellt; beiges Pulver vom Smp. 238-240°; $[\alpha]_D^{20}$ (Methanol 0.135 %) = $31.1 \pm 7.4^\circ$; UV (Methanol): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 268 (21800)$; 285 (20860); 322/sh.

Beispiel 15: (1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-methoxycarbonylphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1 aus (1R,2R)-1,2-Epoxy-1-(3-methoxycarbonylphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien hergestellt; $[\alpha]_D^{20}$ (Methanol, 0.14 %) = $27.9 \pm 7.1^\circ$; UV (Methanol): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 221 (53560)$; 234/sh; 270 (28980); 285/sh; 326 (13860).

Das Ausgangsmaterial wird z.B. wie folgt hergestellt:

a) (2R,3R)-2,3-Epoxy-3-(3-methoxycarbonylphenyl)-propanol

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1a) aus (E)-3-Methoxycarbonyl-zimtalkohol hergestellt; schwach gelbliches Öl; $R_f = 0.3$ (Hexan/Essigester 1:1).

b) (4R,5R)-4,5-Epoxy-5-(3-methoxycarbonylphenyl)-pent-2(E)-enal.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1b) aus dem entsprechenden Epoxyalkohol hergestellt; hellgelbes Öl; $R_f = 0.35$ (Hexan/Essigester 3:2).

c) (1R,2R)-1,2-Epoxy-1-(3-methoxycarbonylphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-octa-3(E),5(Z)dien.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1d) aus dem entsprechenden Epoxyaldehyd gemäss b) hergestellt; zähes gelbes Öl; $R_f = 0.50$ (Hexan/Essigester 3:2).

Beispiel 16: (1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-methoxycarbonylphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 2 aus (1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-methoxycarbonylphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester gemäss Beispiel 15 hergestellt; hellbraunes Pulver vom Smp. 181 (Zers.); $[\alpha]_D^{20}$ (Methanol, 0.15 %) = $32.0 \pm 6.7^\circ$; UV (Methanol): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 222$ (51600); 232/sh; 267 (24160); 284 (22940); 320/sh.; 400/sh.

Beispiel 17: (1S,2R)-1-Hydroxy-1-(3-methoxycarbonylphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-octa-3(E)-5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1 aus dem (1S,2S)-1,2-Epoxy-1-(3-methoxycarbonylphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien hergestellt; Smp. 77-78° (farbloses Pulver) $[\alpha]_D^{20}$ (Methanol, 0.15 %) = $-52.7 \pm 6.7^\circ$; UV (Methanol): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 221$ (57420); 235/sh; 271 (29980); 288/sh; 326 (14320).

Das Ausgangsmaterial wird z.B. wie folgt hergestellt:

a) (2S,3S)-2,3-Epoxy-3-(3-methoxycarbonylphenyl)-propanol

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1a) aus dem (E)-3-Methoxycarbonylzimtalkohol, aber unter Verwendung von L(+) Weinsäurediäthylester, hergestellt; farbloses Öl; $R_f = 0.48$ (Hexan/Essigester 1:1).

b) (4S,5S)-4,5-Epoxy-5-(3-methoxycarbonylphenyl)-pent-2-(E)-enal.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1b) aus dem entsprechenden

Epoxyalkohl hergestellt; farbloses Oel; IR (Methylenchlorid): 3050, 2990, 2945, 2820, 2730, 1725, 1695, 1640, 1290, 1255 cm^{-1} ; $R_f = 0.34$ (Hexan/Essigester 3:2).

c) (1S,2S)-1,2-Epoxy-1-(3-methoxycarbonylphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1d) aus dem entsprechenden Epoxyaldehyd gemäss b) hergestellt; hellgelbes Oel; $R_f = 0.54$ (Hexan/Essigester 3:2).

Beispiel 18: (1S,2R)-1-Hydroxy-1-(3-methoxycarbonylphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 2 aus dem entsprechenden Methylester gemäss Beispiel 17 hergestellt; beiges Pulver vom Smp. 174-176°; $[\alpha]_D^{20}$ (Methanol, 0.155 %) = $-80.6 \pm 6.5^\circ$; UV(Methanol): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 223$ (59300); 235 sh; 267 (27300); 284 (24800); 321 (16200).

Beispiel 19: (1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-methoxycarbonylphenyl)-6-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-hex-3(Z)-en-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1 aus (1R,2R)-1,2-Epoxy-1-(3-methoxycarbonylphenyl)-6-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-hex-3(Z)-en hergestellt; farbloses Oel; $[\alpha]_D^{20}$ (Methanol, 0.11 %) = $24.5 \pm 9.1^\circ$; UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 270$ (22400); 322 (12000).

Das Ausgangsmaterial wird z.B. wie folgt hergestellt:

a) (2S,3R)-2,3-Epoxy-3-(3-methoxycarbonylphenyl)-propanal

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 5a) aus (2R,3R)-2,3-Epoxy-3-(3-methoxycarbonylphenyl)-propanol hergestellt; hellgelbes Oel; IR (Methylenchlorid): 2950, 2820, 1725, 1610, 1590, 1430, 1290, 1255 cm^{-1} ; $R_f = 0.33$ (Hexan/Essigester 3:2).

b) (1R,2R)-1,2-Epoxy-1-(3-methoxycarbonylphenyl)-6-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-hex-3(Z)-en.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1d) aus dem Epoxyaldehyd gemäss a) hergestellt; hellgelbes Öl; $R_f = 0.39$ (Hexan/Essigester 3:2).

Beispiel 20: (1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-methoxycarbonylphenyl)-6-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-hex-3(Z)-en-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz (A), und (1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-carboxyphenyl)-6-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-hex-3(Z)-en-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Dinatriumsalz (B).

Die Lösung von 0,5 g (1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-methoxycarbonylphenyl)-6-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-hex-3(Z)-en-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester gemäss Beispiel 19 in 20 ml Tetrahydrofuran wird unter Argon 40 Stunden mit 7.5 ml 0.2n Natronlauge bei Raumtemperatur gerührt und dann eingedampft. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Lichroprep® RP-8, Merck mit Methanol/Wasser (3:1) gereinigt und liefert in den Fraktionen 2-5 die Titelverbindung B; Smp. 262-264°; $[\alpha]_D^{20}$ (Methanol, 0.105 %) = $17.1 \pm 9.5^\circ$; UV (Methanol): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 268$ (19680); 284 (19060); 325/sh; und in den Fraktionen 8-12 die Titelverbindung A; Smp. 155 (Zers.); $[\alpha]_D^{20}$ (Methanol, 0.12 %) = $22.5 \pm 8.3^\circ$; UV (Methanol): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 268$ (26200); 286 (29220); 325/sh.

Beispiel 21: (1S,2R)-1-Hydroxy-1-(3-methoxycarbonylphenyl)-6-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-hex-3(Z)-en-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1 aus dem (1S,2S)-1,2-Epoxy-1-(3-carboxymethylphenyl)-6-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-hex-3(Z)-en hergestellt; farbloses Öl, das im Kühlschrank erstarrt, Smp. 90-91°; $[\alpha]_D^{20} = -41.5 \pm 7.7^\circ$ (0.13 % Methanol); UV (Methanol): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 271$ (25120); 322 (13280).

Das Ausgangsmaterial wird z.B. wie folgt hergestellt:

a) (2R,3S)-2,3-Epoxy-3-(3-methoxycarbonylphenyl)-propanal

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 5 aus (2S,3S)-2,3-Epoxy-3-(3-methoxycarbonylphenyl)propanol hergestellt; farbloses Öl; IR (Methylenchlorid): 2910, 2780, 1705, 1590, 1570, 1415, 1270, 1235 cm^{-1} ; $R_f = 0.36$ (Hexan/Essigester 3:2).

b) (1S,2S)-1,2-Epoxy-1-(3-methoxycarbonylphenyl)-6-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-hex-3(Z)-en.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1d) aus dem entsprechenden Epoxyaldehyd gemäss a) hergestellt; farbloses Öl, nicht näher charakterisiert.

Beispiel 22: (1S,2R)-1-Hydroxy-1-(3-methoxycarbonylphenyl)-6-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-hex-3(Z)-en-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 2 aus dem entsprechenden Methylester gemäss Beispiel 21 hergestellt; beiges Pulver vom Smp. 208-210°; $[\alpha]_D^{20}$ (Methanol, 0.12 %) = $-41.7 \pm 8.3^\circ$, UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 268$ (21060); 285 (21540); 325/sh.

Beispiel 23: (4R,5S)-1,1,1-Trifluor-4-hydroxy-11-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-undeca-6(E),8(Z)-dien-5-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1) aus (4R,5R)-4,5-Epoxy-1,1,1-trifluor-11-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-undeca-6(E),8(Z)-dien hergestellt; beiges Pulver vom Smp. 64-66°, $[\alpha]_D^{20}$ (Methanol 0.15 %) = $147.3 \pm 6.7^\circ$. UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 220$ (48960); 270 (28500); 283/sh; 325 (13400).

Das Ausgangsmaterial wird z.B. wie folgt hergestellt:

a) (2R,3R)-2,3-Epoxy-6,6,6-trifluor-hexanol.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1a) aus dem 6,6,6-Trifluor-hex-2(E)-enol hergestellt; farbloses Öl; $[\alpha]_D^{20}$ (Chloroform, 0.17 %) = $35.9 \pm 5.9^\circ$; IR (Methylenchlorid): 3550, 3420, 2950, 2890, 2830, 1125 cm^{-1} .

b) (4R,5R)-4,5-Epoxy-8,8,8-trifluor-oct-2(E)-enal.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1b) aus dem entsprechenden Epoxyalkohol gemäss a) hergestellt; hellgelbes Öl; IR (CH₂Cl₂): 3050, 2980, 2930, 2820, 2730, 1695, 1645, 1450, 1150, 1100 cm⁻¹; R_f = 0.41 (Hexan/Essigester = 3:2).

c) (4R,5R)-4,5-Epoxy-1,1,1-trifluor-11-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-undeca-6(E),8(Z)-dien.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1d) aus dem Epoxyaldehyd gemäss b) hergestellt; hellgelbes Öl; R_f = 0.48 (Hexan/Essigester 3:2).

Beispiel 24: (4R,5S)-1,1,1-Trifluor-4-hydroxy-11-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-undeca-6(E),8(Z)-dien-5-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 2 aus dem entsprechenden Methylester gemäss Beispiel 23 hergestellt; beiges Pulver vom Smp. 198-200°, [α]_D²⁰ (Methanol, 0.15 %) = 127.3 ± 6.7°; UV (Methanol): λ_{max}(ε) = 221 (48820); 230/sh.; 267 (25440); 285 (23080); 322/sh.

Beispiel 25: (4S,5R)-1,1,1-Trifluor-4-hydroxy-11-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-undeca-6(E),8(Z)-dien-5-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1 aus (4S,5S)-4,5-Epoxy-1,1,1-trifluor-11-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-undeca-6(E),8(Z)-dien hergestellt; farbloses Pulver vom Smp. 69-71°; [α]_D²⁰ = -153.3 ± 6.7° (Methanol, 0.15 %). UV (Methanol): λ_{max}(ε) = 220 (49560); 235/sh; 270 (29220); 285/sh; 325 (12990).

Das Ausgangsmaterial wird z.B. wie folgt hergestellt:

a) (2S,3S)-2,3-Epoxy-6,6,6-trifluor-hexanol

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1a) aus 6,6,6-Trifluor-hex-2(E)-enol, aber unter Verwendung von L(+) Weinsäurediäthylester, hergestellt; farbloses Öl; [α]_D²⁰ (Chloroform 0.17 %) = -25.9 ± 5.9°; IR (Methylenchlorid): 3550, 3430, 2940, 2880, 2830, 1125 cm⁻¹.

b) (4S,5S)-4,5-Epoxy-8,8,8-trifluor-oct-2(E)-enal.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1b) aus dem entsprechenden Epoxyalkohol gemäss a) hergestellt, hellgelbes Öl; IR (Methylenchlorid): 3050, 2990, 2930, 2820, 2730, 1695, 1645, 1450, 1150, 1100 cm^{-1} ; $R_f = 0.36$ (Hexan/Essigester 3:2).

c) (4S,5S)-4,5-Epoxy-1,1,1-trifluor-11-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-undeca-6(E),8(Z)-dien.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1d) aus dem entsprechenden Epoxyaldehyd gemäss b) hergestellt; hellgelbes Öl.

Beispiel 26: (4S,5R)-1,1,1-Trifluor-4-hydroxy-11-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-undeca-6(E),8(Z)-dien-5-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 2 aus dem entsprechenden Methylester gemäss Beispiel 25 hergestellt; beiges Pulver vom Smp. 201-203°; $[\alpha]_D^{20}$ (Methanol, 0.15 %) = $-117.3 \pm 6.7^\circ$; UV(Methanol): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon)$ = 222 (48320); 233/sh.; 267 (26440); 285 (24440); 330/sh.

Beispiel 27: (4R,5S)-1,1,1-Trifluor-4-hydroxy-9-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-non-6(Z)-en-5-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1 aus dem (4R,5R)-4,5-Epoxy-1,1,1-trifluor-9-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-non-6(Z)-en hergestellt; farbloses, zähes Öl; IR (Methylenchlorid): 3530, 2920, 2890, 2820, 1720, 1640, 1605, 1585 cm^{-1} .

Das Ausgangsmaterial wird z.B. wie folgt hergestellt:

a) (2S,3R)-2,3-Epoxy-6,6,6-trifluor-hexanal

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 5a) aus dem (2R,3R)-2,3-Epoxy-6,6,6-trifluor-hexanol hergestellt, farblose Flüssigkeit vom Sdp. 80-81°/26 mbar.; $[\alpha]_D^{20}$ (Chloroform, 0.15 %) = $-10.7 \pm 6.7^\circ$.

b) (4R,5R)-4,5-Epoxy-1,1,1-trifluor-9-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-non-6(Z)-en.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1d) aus dem Epoxyaldehyd gemäss a) hergestellt; hellgelbes Öl.

Beispiel 28: (4R,5S)-1,1,1-Trifluor-4-hydroxy-9-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-non-6(Z)-en-5-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 2 aus dem entsprechenden Methylester gemäss Beispiel 27 hergestellt; hellgelbes Pulver vom Smp. 204-206°; $[\alpha]_D^{20}$ (Methanol, 0.15 %) = $42.7 \pm 6.7^\circ$, UV (Methanol): $\lambda_{\max}(\epsilon)$ = 218 (36920); 268 (20280); 285 (20180); 325/sh.

Beispiel 29: (5R,6S)-5-Hydroxy-12-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-dodec-7(Z)-en-6-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1 aus (5R,6R)-5,6-Epoxy-12-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-dodec-7-(Z)-en hergestellt; hellgelbes Öl; R_f = 0.37 (Hexan/Essigester 1:1).

Das Ausgangsmaterial wird z.B. wie folgt hergestellt:

a) 5-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)pentyl-triphenylphosphonium-bromid

Die Titelverbindung wird wie in Beispiel 1c) aus 5-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)pentylbromid hergestellt; farbloses Kristalle vom Smp. 82-85°.

b) (2S,3R)-2,3-Epoxy-heptanal.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 5a) aus dem (2R,3R)-2,3-Epoxyheptanol hergestellt; $[\alpha]_D^{20}$ = $-99.4 \pm 0.1^\circ$.

c) (5R,6R)-5,6-Epoxy-12-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-dodec-7-(Z)-en.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1d) aus dem Epoxyaldehyd gemäss a) hergestellt, hellgelbes Öl.

Beispiel 30: (5R,6S)-5-Hydroxy-12-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-dodec-7(Z)-en-6-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 2 aus dem entsprechenden Methylester gemäss Beispiel 29 hergestellt; Smp. 192-194°; $[\alpha]_D^{20}$ (Methanol, 0.125 %) = $+5.6 \pm 8.0^\circ$; UV (Methanol): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 218 (38000)$; 268 (22040); 285 (21120); 325 sh.

Beispiel 31: (5S,6R)-5-Hydroxy-12-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-dodec-7(Z)-en-6-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1 aus (5S,6S)-5,6-Epoxy-12-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-dodec-7(Z)-en hergestellt; hellgelbes Öl; $R_f = 0.41$ (Hexan/Essigester 1:1).

Das Ausgangsmaterial wird z.B. wie folgt hergestellt:

a) (2R,3S)-2,3-Epoxy-heptanal.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 5a) aus (2S,3S)-2,3-Epoxy-heptanol hergestellt; $[\alpha]_D^{20} = +104.3 \pm 0.4^\circ$.

b) (5S,6S)-5,6-Epoxy-12-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-dodec-7(Z)-en.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1d) aus dem Epoxyaldehyd gemäss a) hergestellt; hellgelbes Öl, $R_f = 0.42$ (Hexan/Essigester 3:2).

Beispiel 32: (5S,6R)-5-Hydroxy-12-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-dodec-7(Z)-en-6-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 2 aus dem entsprechenden Methylester gemäss Beispiel 31 hergestellt; Smp. 192-194°; $[\alpha]_D^{20}$ (Methanol, 0.145 %) = $0 \pm 6.9^\circ$; UV (Methanol): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 218 (37060)$; 268 (21760); 286 (20520); 325 sh.

Beispiel 33: (4R,5S)-1,1,1-Trifluor-4-hydroxy-11-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-undec-6(Z)-en-5-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1 aus (4R,5R)-4,5-Epoxy-1,1,1-trifluor-11-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-undec-6(Z)-en hergestellt, hellgelbes Öl; $R_f = 0.47$ (Hexan/Essigester 1:1).

Das Ausgangsmaterial wird z.B. analog zu Beispiel 1d) aus (2S,3R)-2,3-Epoxy-6,6,6-trifluor-hexanal hergestellt; hellgelbes Öl.

Beispiel 34: (4R,5S)-1,1,1-Trifluor-4-hydroxy-11-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-undec-6(Z)-en-5-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 2 aus dem entsprechenden Methylester gemäss Beispiel 33 hergestellt; Smp. 193-195°; $[\alpha]_D^{20}$ (Methanol, 0.135 %) = $+16.3 \pm 7.4^\circ$; UV (MeOH): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 218$ (37380), 267 (21380), 286 (21020), 325/sh.

Beispiel 35: (5R,6S)-5-Hydroxy-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-dec-7(Z)-en-6-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1 aus (5R,6R)-5,6-Epoxy-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-dec-7(Z)-en hergestellt, hellgelbes Öl; $[\alpha]_D^{20}$ (Methanol, 0.135 %) = $+48.9 \pm 7.4^\circ$, UV (Methanol): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 216$ (38140); 271 (24040); 285 sh, 322 (12700).

Das Ausgangsmaterial wird z.B. analog zu Beispiel 1d) aus (2S,3R)-2,3-Epoxy-heptanal hergestellt; hellgelbes Öl. $R_f = 0.45$ (Hexan/Essigester 7:3).

Beispiel 36: (5R,6S)-5-Hydroxy-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-dec-7(Z)-en-6-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 2 aus dem entsprechenden Methylester gemäss Beispiel 35 hergestellt und mit Chlorwasserstoffsäure

zur freien Säure umgewandelt; Smp. 58-60°; $[\alpha]_D^{20}$ (Methanol, 0.130 %) = +36.2 ± 7.7°; UV (Methanol): $\lambda_{\max}(\epsilon)$ = 218 (35240); 269 (20760); 283 (19800); 330 sh.

Beispiel 37: (5S,6R)-5-Hydroxy-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-dec-7(Z)-en-6-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1 aus (5S,6S)-5,6-Epoxy-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-dec-7(Z)-en hergestellt, hellgelbes Öl; $[\alpha]_D^{20}$ (Methanol, 0.115 %) = -50.4 ± 8.7°; UV (MeOH): $\lambda_{\max}(\epsilon)$ = 217 (38000); 271 (24100); 285 sh, 321 (12800).

Das Ausgangsmaterial wird z.B. analog zu Beispiel 1d) aus (2R,3S)-2,3-Epoxy-heptanal hergestellt; hellbraunes Öl; R_f = 0.52 (Hexan/Essig-ester 7:3).

Beispiel 38: (5S,6R)-5-Hydroxy-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-dec-7(Z)-en-6-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 2 aus dem entsprechenden Methylester gemäss Beispiel 37 hergestellt; Smp. 224-226°, $[\alpha]_D^{20}$ (Methanol, 0.145 %) = -29.0 ± 6.9°; UV (Methanol): $\lambda_{\max}(\epsilon)$ = 219 (38760); 268 (21880); 285 (21260); 325 sh.

Beispiel 39: (5S,6R)-5-Hydroxy-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-dec-7(Z)-en-6-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-(N-benzolsulfonamidyl)carboxamid.

Die Lösung von 0.20 g (5S,6R)-5-Hydroxy-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-dec-7(Z)-en-6-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure in 10 ml Methylenchlorid wird unter Argon mit 60 mg Benzolsulfonamid, 44 mg 4-Dimethylaminopyridin und 70 mg N-Aethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid-hydrochlorid 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die gebildete Lösung wird mit 30 ml Methylenchlorid verdünnt, 2-mal mit 1N-Salzsäure und 2-mal mit Sole gewaschen, über Magnesiumsulfat

getrocknet und eingedampft. Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol (9:1) liefert die Titelverbindung vom Smp. 140-142°.

Beispiel 40: (4RS,5SR)-1-Methoxycarbonyl-4-hydroxy-9-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-non-6(Z)-en-5-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1 aus (4RS,5RS)-4,5-Epoxy-1-methoxycarbonyl-9-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-non-6(Z)-en hergestellt; farbloses Öl; $[\alpha]_D^{20}$ (Methanol, 0.125 %) = $0.0 \pm 8.0^\circ$, UV (Methanol): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 270$ (24000); 340 (13200).

Das Ausgangsmaterial wird z.B. analog zu Beispiel 1 d) aus 5,6-Epoxy-6-formylhexansäuremethylester hergestellt; hellgelbes Öl; $R_f = 0.35$ (Hexan/Essigester 3:2).

Beispiel 41: (4RS,5SR)-1-Carboxy-4-hydroxy-9-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-non-6(Z)-en-5-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Dinatriumsalz.

0,24 g des Methylester gemäss Beispiel 40 werden unter Argon in 15 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 3,8 ml 0,2n-Natronlauge versetzt und 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Eindampfen und chromatographische Reinigung des Rückstandes an einer "Reversed Phase"-Kieselgelsäule (z.B. Merck Lichroprep® RP-8) mit Methanol/Wasser (7:3) ergibt die Titelverbindung von Smp. 248-250° (Zers.); UV (Methanol): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 218$ (33900); 268 (18580); 284 (18240); 330 sh.

Beispiel 42: (1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1 aus (1R,2R)-1,2-Epoxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien hergestellt; hellgelbes Öl. $[\alpha]_D^{20}$ (CHCl₃, 0.363 %) = $46.6 \pm 2.8^\circ$ UV (CHCl₃): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 270$ (26500); 285 (24240); 322 (15200).

Das Ausgangsmaterial wird z.B. wie folgt hergestellt:

a) (1R,2R)-1,2-Epoxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien. Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1d aus 5-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-pentyltriphenylphosphoniumbromid (Beispiel 29a) und (4R,5R)-4,5-Epoxy-5-(3-trifluormethylphenyl)-pent-2(E)-enal (Beispiel 1b) hergestellt; hellbraunes Öl; $[\alpha]_D^{20}(\text{CHCl}_3, 0.224 \%) = 70.8 \pm 10^\circ$ $R_f = 0.50$ (Hexan/Essigester = 1:1) IR (CH_2Cl_2): 2960, 2930, 2865, 1735, 1625, 1330, 1125 cm^{-1} .

Beispiel 43: (1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-deca-3-(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 2 aus dem entsprechenden Methylester (Beispiel 42) hergestellt; Smp. 217-219°; $[\alpha]_D^{20}(\text{MeOH}; 0.160 \%) = 145.6 \pm 6.3^\circ$ UV (MeOH): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 220 (50480), 230 (\text{sh}), 267 (26240), 284 (23000), 320 (\text{sh})$.

Beispiel 44: (1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-methylphenyl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1 aus (1R,2R)-1,2-Epoxy-1-(3-methylphenyl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien hergestellt; Smp. 59-60°; $[\alpha]_D^{20}(\text{CHCl}_3, 0.163 \%) = 31.9 \pm 6.1^\circ$; UV (CHCl_3): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 241 (31420); 286 (23060)$.

Das Ausgangsmaterial wird z.B. wie folgt hergestellt:

a) (1R,2R)-1,2-Epoxy-1-(3-methylphenyl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1d aus 5-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-pentyltriphenylphosphoniumbromid (Beispiel 29a) und (4R,5R)-4,5-Epoxy-5-(3-methylphenyl)-pent-2(E)-enal (Beispiel 9b) hergestellt; hellgelbes Öl; $[\alpha]_D^{20}(\text{CHCl}_3, 0.273 \%) = 118.7^\circ \pm 3.7$. $R_f = 0.62$ (Hexan/Essigester = 3:2).

Beispiel 45: (1R,2S)-1-hydroxy-1-(3-methylphenyl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 2 aus dem entsprechenden Methylester (Beispiel 44) hergestellt; Smp. 208-210°; $[\alpha]_D^{20}$ (MeOH, 0.30 %) = $50.7 \pm 3.3^\circ$. UV (MeOH): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 219 (52420), 230 (sh), 267 (26620), 285 (23520), 325 (sh)$.

Beispiel 46: (1S,2R)-1-Hydroxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1 aus (1S,2S)-1,2-Epoxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien hergestellt; zähe Masse;

$R_f = 0.48$ (Hexan/Essigester = 1:1).

Das Ausgangsmaterial wird z.B. wie folgt hergestellt:

a) (1S,2S)-1,2-Epoxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1d aus 5-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-pentyltriphenylphosphoniumbromid (Beispiel 29a) und (4S,5S)-4,5-Epoxy-5-(3-trifluormethylphenyl)-pent-2(E)-enal (Beispiel 3b) hergestellt; hellgelbes Öl; $[\alpha]_D^{20}$ (Chloroform, 0.454 %) = $-86.8 \pm 2.2^\circ$; $R_f = 0.46$ (Hexan/Essigester = 1:1). IR (Methylenchlorid): 2960, 2930, 1730, 1625, 1330, 1130 cm^{-1} .

Beispiel 47: (1S,2R)-1-Hydroxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 2 aus dem entsprechenden Methylester (Beispiel 46) hergestellt; Smp. 168-170°; $[\alpha]_D^{20}$ (Methanol, 0.150 %) = $-66.7 \pm 6.7^\circ$; UV (MeOH): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 220 (49640), 230 (sh), 266 (25640), 285 (22140), 320 (sh)$.

Beispiel 48: (1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-8-[4-acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-octa-3(E),5(2)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethyl-ester.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1 aus (1R,2R)-1,2-Epoxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-8-[4-acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-octa-3(E),5(Z)-dien hergestellt; hellgelbes Öl; $R_f = 0.34$ (Hexan/Essigester = 1:1).

Das Ausgangsmaterial wird z.B. wie folgt hergestellt:

a) (1R,2R)-1,2-Epoxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-8-[4-acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-octa-3(E),5(Z)-dien.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1d aus 3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propyltriphenylphosphoniumbromid und (4R,5R)-4,5-Epoxy-5-(3-trifluormethylphenyl)-pent-2(E)-enal (Beispiel 1b) hergestellt; hellgelbes Öl; $[\alpha]_D^{20}$ (Chloroform, 0.406 %) = $-58.6 \pm 2.5^\circ$; $R_f = 0.45$ (Hexan/Essigester = 7:3). IR (Methylenchlorid: 2945, 1670, 1610, 1310, 1055 cm^{-1}).

b) 3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]propyl-triphenylphosphoniumbromid.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1c aus 3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]propylbromid hergestellt. Smp. 184-185°.

Beispiel 49: (1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-8-[4-acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-octa-3(E),5(2)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 2 aus dem entsprechenden Methylester (Beispiel 48) hergestellt; Smp. 238-240°; $[\alpha]_D^{20}$ (Methanol, 0.150 %) = $208 \pm 6.6^\circ$; UV (MeOH): λ_{max} (ϵ) = 216 (50040), 230 (sh), 267 (28960), 280 (sh), 320 (16020).

Beispiel 50: (1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-methylphenyl)-8-[4-acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1 aus (1R,2R)-1,2-Epoxy-1-(3-methylphenyl)-8-[4-acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-octa-3(E),5(Z)-dien hergestellt; hellgelbes zähes Oel; $R_f = 0.41$ (Hexan/Essigester = 1:1). $[\alpha]_D^{20}$ (Chloroform, 0.155 %) = $32.3 \pm 6.5^\circ$. UV (Chloroform): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 271$ (32320), 318 (16100).

Das Ausgangsmaterial wird z.B. wie folgt hergestellt:

a) (1R,2R)-1,2-Epoxy-1-(3-methylphenyl)-8-[4-acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-octa-3(E),5(Z)-dien.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1d aus 3-[4-Acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-propyltriphenylphosphonium-bromid (Beispiel 48b) und (4R,5R)-4,5-Epoxy-5-(3-methylphenyl)-pent-2(E)-enal (Beispiel 9b) hergestellt, hellgelbes Oel; $R_f = 0.38$ (Hexan/Essigester = 3:2).

Beispiel 51: (1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-methylphenyl)-8-[4-acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 2 aus dem entsprechenden Methylester (Beispiel 50) hergestellt; Smp. 233-235°; $[\alpha]_D^{20}$ (Methanol, 0.195 %) = $69.7 \pm 5.1^\circ$; UV (MeOH): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 218$ (52320), 230 (sh), 267 (29040), 280 (sh), 320 (16000).

Beispiel 52: (1R,2S)-1-Hydroxy-1-(2-trifluormethylphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1 aus (1R,2R)-1,2-Epoxy-1-(2-trifluormethylphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien hergestellt; Smp. 66-68° $R_f = 0.23$ (Hexan/Essigester = 3:2). $[\alpha]_D^{20}$ (Methanol, 0.150 %) = $22.0 \pm 6.7^\circ$; UV (MeOH): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 216$ (50000), 238 (sh), 271 (27860), 285 (sh), 324 (13900).

Das Ausgangsmaterial wird z.B. wie folgt hergestellt:

a) (1R,2R)-1,2-Epoxy-1-(2-trifluormethylphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1d aus 3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-propyltriphenylphosphoniumbromid (Beispiel 1c) und (4R,5R)-4,5-Epoxy-5-(2-trifluormethylphenyl)-pent-2(E)-enal hergestellt; hellbraunes Öl; $[\alpha]_D^{20}$ (Chloroform, 0.207 %) = $-5.8 \pm 4.8^\circ$
 $R_f = 0.25$ (Hexan/Essigester = 4:1).

b) (4R,5R)-4,5-Epoxy-5-(2-trifluormethylphenyl)-pent-2(E)-enal.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1b aus (2R,3R)-2,3-Epoxy-3-(2-trifluormethylphenyl)-propanol hergestellt; gelbe Kristalle;
 $R_f = 0.36$ (Hexan/Essigester = 4:1). $[\alpha]_D^{20}$ (Methanol, 0.165 %) = 23.0 ± 6.1 ; UV (MeOH): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 216$ (14400), 235 (17240).

c) (2R,3R)-2,3-Epoxy-3-(2-trifluormethylphenyl)-propanol.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1a aus 3-(2-Trifluormethylphenyl)-prop-2(E)-enol hergestellt; farblose Kristalle; $R_f = 0.38$ (Hexan/Essigester = 3:2); IR (Methylenchlorid): 3600, 3050, 2990, 2920, 2870, 1610, 1585, 1320, 1170, 1125 cm^{-1} .

Beispiel 53: (1R,2S)-1-Hydroxy-1-(2-trifluormethylphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 2 aus dem entsprechenden Methylester (Beispiel 52) hergestellt; Smp. 155-157°; $[\alpha]_D^{20}$ (Methanol, 0.180 %) = $12.8 \pm 5.6^\circ$; UV (MeOH): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 219$ (48400), 230 (sh), 266 (25480), 284 (22540), 325 (sh).

Beispiel 54: (1S,2R)-1-Hydroxy-1-(2-trifluormethylphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1 aus (1S,2S)-1,2-Epoxy-1-(2-trifluormethylphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-

3(E),5(Z)-dien hergestellt; Smp. 71-73°; $R_f = 0.25$ (Hexan/Essigester = 3:2). $[\alpha]_D^{20}$ (Methanol, 0.170 %) = $-27.1 \pm 5.9^\circ$; UV (MeOH): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 216$ (51040), 235 (sh), 271 (28140), 285 (sh), 324 (13500).

Das Ausgangsmaterial wird z.B. wie folgt hergestellt:

a) (1S,2S)-1,2-Epoxy-1-(2-trifluormethylphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1d aus 3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)propyl-triphenylphosphoniumbromid (Beispiel 1c) und (4S,5S)-4,5-Epoxy-5-(2-trifluormethylphenyl)-pent-2(E)-enal hergestellt; rötliches Öl; $[\alpha]_D^{20}$ (Chloroform, 0.207 %) = $5.4 \pm 4.8^\circ$; $R_f = 0.29$ (Hexan/Essigester = 4:1).

b) (4S,5S)-4,5-Epoxy-5-(2-trifluormethylphenyl)-pent-2(E)-enal. Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1b aus (2S,3S)-2,3-Epoxy-3-(2-trifluormethylphenyl)-propanol hergestellt; gelbe Kristalle; $R_f = 0.38$ (Hexan/Essigester = 4:1); $[\alpha]_D^{20}$ (Methanol, 0.180 %) = $-25.0 \pm 5.6^\circ$; UV (MeOH): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 215$ (13960), 236 (17060).

c) (2S,3S)-2,3-Epoxy-3-(2-trifluormethylphenyl)-propanol. Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1a aus 3-(2-Trifluormethylphenyl)-prop-2(E)-enol hergestellt; farblose Kristalle; $R_f = 0.35$ (Hexan/Essigester = 3:2). IR (Methylenchlorid): 3600, 3050, 2990, 2920, 2870, 1610, 1585, 1320, 1170, 1125 cm^{-1} .

Beispiel 55: (1S,2R)-1-Hydroxy-1-(2-trifluormethylphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 2 aus dem entsprechenden Methylester (Beispiel 54) hergestellt; Smp. 182-184°; $[\alpha]_D^{20}$ (Methanol, 0.205 %) = $-16.6 \pm 4.9^\circ$; UV (MeOH): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 219$ (47680), 235 (sh), 266 (24960), 284 (22100), 330 (sh).

Beispiel 56: (1R,2S)-1-Hydroxy-1-(4-trifluormethylphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1 aus (1R,2R)-1,2-Epoxy-1-(4-trifluormethylphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien hergestellt; Smp. 68-70° $R_f = 0.16$ (Hexan/Essig-ester = 3:2). $[\alpha]_D^{20}$ (Methanol, 0.155 %) = $110.3 \pm 6.5^\circ$; UV (MeOH): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 217 (52880), 236 (sh), 270 (28880), 285 (sh), 326 (13700)$.

Das Ausgangsmaterial wird z.B. wie folgt hergestellt:

a) (1R,2R)-1,2-Epoxy-1-(4-trifluormethylphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1d aus 3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)propyl-triphenylphosphoniumbromid (Beispiel 1c) und (4R,5R)-4,5-Epoxy-5-(4-trifluormethylphenyl)-pent-2(E)-enal hergestellt; gelbes Öl; $[\alpha]_D^{20}$ (Chloroform, 0.220 %) = $6.5 \pm 4.5^\circ$; $R_f = 0.35$ (Hexan/Essigester = 4:1).

b) (4R,5R)-4,5-Epoxy-5-(4-trifluormethylphenyl)-pent-2(E)-enal.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1b aus (2R,3R)-2,3-Epoxy-3-(4-trifluormethylphenyl)-propanol hergestellt; gelbe Kristalle; Smp. 67-70°. $R_f = 0.24$ (Hexan/Essigester = 4:1). $[\alpha]_D^{20}$ (Methanol, 0.150 %) = $171.3 \pm 6.7^\circ$; UV(MeOH): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 237 (19660)$.

c) (2R,3R)-2,3-Epoxy-3-(4-trifluormethylphenyl)-propanol.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1a aus 3-(4-Trifluormethylphenyl)-prop-2(E)-enol hergestellt; farblose Kristalle; $R_f = 0.25$ (Hexan/Essigester = 3:2). IR (Methylenchlorid): 3550, 3010, 2950, 2880, 2830, 1605, 1310, 1150, 1110, 1050 cm^{-1} .

Beispiel 57: (1R,2S)-1-Hydroxy-1-(4-trifluormethylphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 2 aus dem entsprechenden Methylester (Beispiel 56) hergestellt; Smp. 229-231°; $[\alpha]_D^{20}$ (Methanol,

0.160 %) = $118.8 \pm 6.3^\circ$; UV (MeOH): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 220 (53060), 235 (\text{sh}), 267 (27280), 284 (23880), 320 (16300)$.

Beispiel 58: (1S,2R)-1-Hydroxy-1-(4-trifluormethylphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-3-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1 aus (1S,2S)-1,2-Epoxy-1-(4-trifluormethylphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien hergestellt; Smp. $67-69^\circ$; $R_f = 0.13$ (Hexan/Essigester = 3:2). $[\alpha]_D^{20}$ (Methanol, 0.155 %) = $-109.7 \pm 6.5^\circ$; UV (MeOH): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 217 (52640), 235 (\text{sh}), 270 (28660), 285 (\text{sh}), 326 (13680)$.

Das Ausgangsmaterial wird z.B. wie folgt hergestellt:

a) (1S,2S)-1,2-Epoxy-1-(4-trifluormethylphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1d aus 3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)propyl-triphenylphosphoniumbromid (Beispiel 1c) und (4S,5S)-4,5-Epoxy-5-(4-trifluormethylphenyl)-pent-2(E)-enal hergestellt; rötliches Öl; $[\alpha]_D^{20}$ (Chloroform, 0.199 %) = $-5.4 \pm 5.0^\circ$
 $R_f = 0.23$ (Hexan/Essigester = 4:1).

b) (4S,5S)-4,5-Epoxy-5-(4-trifluormethylphenyl)-pent-2(E)-enal.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1b aus (2S,3S)-2,3-Epoxy-3-(4-trifluormethylphenyl)-propanol hergestellt; gelbe Kristalle;
 Smp. $67-69^\circ$. $R_f = 0.18$ (Hexan/Essigester = 4:1). $[\alpha]_D^{20}$ (Methanol, 0.150 %) = $-180.0 \pm 6.7^\circ$; UV (MeOH): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 236 (19740)$.

c) (2S,3S)-2,3-Epoxy-3-(4-trifluormethylphenyl)-propanol.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1a aus 3-(4-Trifluormethylphenyl)-prop-2(E)-enol hergestellt; farblose Kristalle; $R_f = 0.23$ (Hexan/Essigester = 3:2). IR (Methylenchlorid): 3550, 3010, 2950, 2880, 2830, 1605, 1310, 1150, 1110, 1050 cm^{-1} .

Beispiel 59: (1S,2R)-1-Hydroxy-1-(4-trifluormethylphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 2 aus dem entsprechenden Methylester (Beispiel 58) hergestellt; Smp. 228-230°; $[\alpha]_D^{20}$ (Methanol, 0.175 %) = $-99.4 \pm 5.7^\circ$; UV (MeOH): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 220$ (49800), 235 (sh), 267 (25320), 284 (22200), 320 (15600).

Beispiel 60: (1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(Z)-en-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1 aus (1R,2R)-1,2-Epoxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(Z)-en hergestellt; farbloses Oel; $R_f = 0.41$ (Hexan/Essigester = 1:1). $[\alpha]_D^{20}$ (Chloroform, 0.150 %) = $46.7 \pm 6.7^\circ$; UV (MeOH): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 271$ (22760), 288 (20060), 270 (28880), 324 (14460).

Das Ausgangsmaterial wird z.B. wie folgt hergestellt:

a) (1R,2R)-1,2-Epoxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(Z)-en.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1d aus 3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)pentyl-triphenylphosphoniumbromid (Beispiel 29a) und (2S,3R)-2,3-Epoxy-3-(3-trifluormethylphenyl)-propanal (Beispiel 5a) hergestellt; hellgelbes Oel; $[\alpha]_D^{20}$ (Chloroform, 0.221 %) = $25.3 \pm 4.5^\circ$; $R_f = 0.56$ (Hexan/Essigester = 3:2).

Beispiel 61: (1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(Z)-en-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 2 aus dem entsprechenden Methylester (Beispiel 60) hergestellt; Smp. 231-233°; $[\alpha]_D^{20}$ (Methanol, 0.190 %) = $51.1 \pm 5.3^\circ$; UV (MeOH): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 215$ (42320), 267 (22220), 286 (20800), 320 (sh).

Beispiel 62: (1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-9-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-nona-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1 aus (1R,2R)-1,2-Epoxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-9-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-nona-3(E),5(Z)-dien hergestellt; hellgelbes zähes Öl; $[\alpha]_D^{20}$ (Chloroform, 0.155 %) = $44.5 \pm 6.5^\circ$; $R_f = 0.50$ (Hexan/Essigester = 1:1); UV(CHCl₃): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 270$ (26800), 284 (23100), 323 (14480)

Das Ausgangsmaterial wird z.B. wie folgt hergestellt:

a) 3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)butyl-triphenylphosphonium-bromid.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1c aus 3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)butylbromid hergestellt. Smp. 167-169°.

b) (1R,2R)-1,2-Epoxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-9-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-nona-3(E),5(Z)-dien.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1d aus 5-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)butyl-triphenylphosphoniumbromid und (4R,5R)-4,5-Epoxy-5-(3-trifluormethylphenyl)-pent-2(E)-enal (Beispiel 1b) hergestellt; hellgelbes Öl; $[\alpha]_D^{20}$ (Chloroform, 0.308 %) = $40.7 \pm 3.2^\circ$; $R_f = 0.70$ (Hexan/Essigester = 3:2); IR (Methylenchlorid): 2950, 2860, 1625, 1325, 1120 cm⁻¹.

Beispiel 63: (1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-9-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-nona-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 2 aus dem entsprechenden Methylester (Beispiel 62) hergestellt; Smp. 204-206°; $[\alpha]_D^{20}$ (Chloroform, 0.289 %) = $8.0 \pm 3.5^\circ$; $[\alpha]_D^{20} = 55.5 \pm 6.5^\circ$ (Methanol, 0.155 %); UV (Methanol): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 219$ (49320), 232 (sh), 266 (25800), 285 (22060), 330 (sh).

Beispiel 64: (1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-11-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-undeca-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1 aus (1R,2R)-1,2-Epoxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-11-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-undeca-3(E),5(Z)-dien hergestellt, hellgelbes zähes Öl; $[\alpha]_D^{20}$ (Chloroform, 0.160 %) = $48.1 \pm 6.3^\circ$; $R_f = 0.50$ (Hexan/Essigester = 1:1).
UV (CHCl₃): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 270$ (27120), 286 (23300), 323 (14740).

Das Ausgangsmaterial wird z.B. wie folgt hergestellt:

a) 3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)hexyl-triphenylphosphoniumbromid.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1c aus 3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)hexylbromid hergestellt; Verbindung kristallisiert sehr langsam.

b) (1R,2R)-1,2-Epoxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-11-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-undeca-3(E),5(Z)-dien.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1d aus 5-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)hexyl-triphenylphosphoniumbromid und (4R,5R)-4,5-Epoxy-5-(3-trifluormethylphenyl)-pent-2(E)-enal (Beispiel 1b) hergestellt; hellgelbes Öl; $[\alpha]_D^{20}$ (Chloroform, 0.450 %) = $41.1 \pm 2.2^\circ$; $R_f = 0.66$ (Hexan/Essigester = 3:2); IR (Methylenchlorid): 2960, 2860, 1625, 1325, 1120 cm⁻¹.

Beispiel 65: (1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-11-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-undeca-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 2 aus dem entsprechenden Methylester (Beispiel 64) hergestellt; Smp. 216-218°; $[\alpha]_D^{20}$ (Chloroform, 0.258 %) = $34.9 \pm 3.9^\circ$; $[\alpha]_D^{20} = 73.8 \pm 6.3^\circ$ (Methanol, 0.160 %);
UV (Methanol): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 219$ (50140), 232 (sh), 266 (26120), 286 (22460), 320 (15600).

Beispiel 66: (1R,2S)-1-Hydroxy-1-phenyl-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1 aus (1R,2R)-1,2-Epoxy-1-phenyl-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3 (E),5(Z)-dien hergestellt; hellgelber Schaum; $R_f = 0.41$ (Hexan/Essigester = 1:1); $[\alpha]_D^{20} = 47.3 \pm 2.6^\circ$ (Chloroform, 0.385 %).

Das Ausgangsmaterial wird z.B. wie folgt hergestellt:

a) (1R,2R)-1,2-Epoxy-1-phenyl-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3 (E),5(Z)-dien.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1d aus 3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)propyl-triphenylphosphoniumbromid (Beispiel 1c) und (4R,5R)-4,5-Epoxy-5-phenyl-pent-2(E)-enal hergestellt; hellgelbes Öl; $R_f = 0.60$ (Hexan/Essigester = 3:2).

b) (4R,5R)-4,5-Epoxy-5-phenyl-pent-2(E)-enal.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1b aus (2R,3R)-2,3-Epoxy-3-phenyl-propanol hergestellt; gelbes Öl, das beim Stehenlassen kristallisiert; $R_f = 0.38$ (Hexan/Essigester = 3:2); $[\alpha]_D^{20} = 185 \pm 5.0^\circ$ (Chloroform, 0.200 %)

c) (2R,3R)-2,3-Epoxy-3-phenyl-propanol.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1a aus 3-Phenyl-prop-2(E)-enol hergestellt; farbloses Öl, das in der Kälte kristallisiert. $R_f = 0.49$ (Hexan/Essigester = 1:1); IR (Methylenchlorid): 3590, 3040, 2980, 2920, 2870, 1605, 1080, 1070 cm^{-1} . $[\alpha]_D^{20}$ (Chloroform, 0.279 %) = $47.7 \pm 3.6^\circ$;

Beispiel 67: (1R,2S)-1-Hydroxy-1-phenyl-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 2 aus dem entsprechenden Methylester (Beispiel 66) hergestellt; Smp. 219-221°; $[\alpha]_D^{20}$ (Chloro-

form, 0.160 %) = $103.1 \pm 6.3^\circ$; UV (Methanol): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 221 (51180), 232$ (sh), 267 (27040), 284 (23840), 321 (16200); UV (Chloroform): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 274 (26080), 286$ (sh), 330 (sh).

Beispiel 68: (1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-8-(3-acetyl-4-hydroxy-5-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1 aus (1R,2R)-1,2-Epoxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-8-(3-acetyl-4-hydroxy-5-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien hergestellt; $R_f = 0.21$ (Hexan/Aethylacetat, 3:2).

Das Ausgangsmaterial wird z.B. wie folgt hergestellt:

a) 3-(3-Acetyl-4-hydroxy-5-propyl-phenoxy)-propylbromid

Zu einer Lösung von 5.8 g 2,5-Dihydroxy-3-propyl-acetophenon und 6.1 ml 1,3-Dibrompropan in 60 ml Methyläthylketon gibt man 6.2 g Kaliumcarbonat und 0.5 g Kaliumjodid. Das Reaktionsgemisch wird 24 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Dann wird auf 300 ml Eiswasser gegossen, mit Salzsäure sauer gestellt und mit Dichlormethan (3 x 150 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit 50 ml Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Eindampfen im Vakuum wird der Rückstand an 400 g Kieselgel mit Dichlormethan chromatographiert. In der ersten Fraktion eluiert man die Titelverbindung, die nach Eindampfen in Form hellgelber Kristalle vom Smp. $69-70^\circ$ anfällt.

b) 3-(3-Acetyl-4-hydroxy-5-propyl-phenoxy)propyl-triphenylphosphonium-bromid

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1c) aus 3-(3-Acetyl-4-hydroxy-5-propyl-phenoxy)propylbromid und Triphenylphosphin hergestellt; Smp. $103-105^\circ$.

c) (1R,2R)-1,2-Epoxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-8-(3-acetyl-4-hydroxy-5-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1d) aus 3-(3-Acetyl-4-

hydroxy-5-propyl-phenoxy)propyl-triphenylphosphoniumbromid und (4R,5R)-4,5-Epoxy-5-(3-trifluormethylphenyl)-pent-2(E)-enal hergestellt;
 $R_f = 0.54$ (Hexan/Ethylacetat, 2:1).

Beispiel 69: (1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-8-(3-acetyl-4-hydroxy-5-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 2 aus (1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-8-(3-acetyl-4-hydroxy-5-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester hergestellt; gelber Schaum; $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 7.91, 7.76-7.56, 7.50, 7.36, 7.05, 6.82, 6.41, 6.00, 5.75, 5.47, 5.12, 4.45, 3.78, 2.65-2.35, 1.88, 1.58, 0.94$ ppm.

Beispiel 70: (1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-chlorphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1 aus (1R,2R)-1,2-Epoxy-1-(3-chlorphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien hergestellt; Smp. $76-77^\circ$; $[\alpha]_D^{20}$ (Chloroform, 0.215 %) = $51.2 \pm 4.7^\circ$; UV (Chloroform): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 271 (28160), 285 (\text{sh}), 321 (15380)$.

Das Ausgangsmaterial wird z.B. wie folgt hergestellt:

a) (1R,2R)-1,2-Epoxy-1-(3-chlorphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1d aus 3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)propyl-triphenylphosphoniumbromid (Beispiel 1c) und (4R,5R)-4,5-Epoxy-5-(3-chlorphenyl)-pent-2(E)-enal hergestellt; hellgelbes Öl; $[\alpha]_D^{20}$ (Chloroform, 0.541 %) = $63.9 \pm 1.8^\circ$.

b) (4R,5R)-4,5-Epoxy-5-(3-chlorphenyl)-pent-2(E)-enal.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1b aus

(2R,3R)-2,3-Epoxy-3-(3-chlorphenyl)-propanol hergestellt; dunkelgelbes

Oel; $R_f = 0.23$ (Hexan/Essigester = 4:1). $[\alpha]_D^{20}$ (Chloroform,

0.30 %) = 184.7 ± 3.3 .

c) (2R,3R)-2,3-Epoxy-3-(3-chlorphenyl)-propanol.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1a aus 3-(3-Chlorphenyl)-

prop-2(E)-enol hergestellt; hellgelbes Oel; $R_f = 0.22$ (Hexan/Essig-

ester = 7:3). IR (Methylenchlorid): 3580, 3040, 2980, 2910, 2860, 1600,

1570, 1070 cm^{-1} . $[\alpha]_D^{20}$ (Chloroform, 0.334 %) = $47.3 \pm 3.0^\circ$.

Beispiel 71: (1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-chlorphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 2 aus dem entsprechenden

Methylester (Beispiel 70) hergestellt; Smp. $217-9^\circ$; $[\alpha]_D^{20}$ = (Methanol,

0,160 %) = $107.5 \pm 6.3^\circ$; UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 219$ (55060), 235 (sh),

267 (27340), 284 (23920), 320 (16500).

Beispiel 72: (1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-chlorphenyl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1 aus (1R,2R)-1,2-Epoxy-1-

(3-chlorphenyl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-deca-

3(E),5(Z)-dien hergestellt; Smp. $61-62^\circ$.

$[\alpha]_D^{20}$ (Chloroform, 0.170 %) = $52.9 \pm 5.9^\circ$; UV (Chloroform): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) =$

271 (27120), 286 (24800), 322 (15400).

Das Ausgangsmaterial wird z.B. wie folgt hergestellt:

a) (1R,2R)-1,2-Epoxy-1-(3-chlorphenyl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1d aus 3-(4-Acetyl-3-hydroxy-

2-propyl-phenoxy)pentyl-triphenylphosphoniumbromid (Beispiel 29a) und (4R,5R)-4,5-Epoxy-5-(3-chlorphenyl)-pent-2(E)-enal (Beispiel 70b) hergestellt; hellgelbes Öl; $[\alpha]_D^{20}$ (Chloroform, 0.391 %) = $61.4 \pm 2.5^\circ$.

Beispiel 73: (1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-chlorphenyl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 2 aus dem entsprechenden Methylester (Beispiel 72) hergestellt; Smp. 204-206°; $[\alpha]_D^{20}$ (Methanol, 0.205 %) = $58.5 \pm 4.9^\circ$; UV (MeOH): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 218 (27940), 267 (13140), 285 (11600), 320 (sh)$.

Beispiel 74: (1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-methoxyphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1 aus (1R,2R)-1,2-Epoxy-1-(3-methoxyphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien hergestellt; Smp. 65-67°, UV (Chloroform: $\lambda_{\max}(\epsilon) = 271 (30360), 285 (sh), 323 (16600)$.

Das Ausgangsmaterial wird z.B. wie folgt hergestellt:

a) (1R,2R)-1,2-Epoxy-1-(3-methoxyphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1d aus 3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)propyl-triphenylphosphoniumbromid (Beispiel 1c) und (4R,5R)-4,5-Epoxy-5-(3-methoxyphenyl)-pent-2(E)-enal hergestellt; hellgelbes Öl; $[\alpha]_D^{20}$ (Chloroform, 0.315 %) = 78.4 ± 3.2 .

b) (4R,5R)-4,5-Epoxy-5-(3-methoxyphenyl)-pent-2(E)-enal.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1b aus (2R,3R)-2,3-Epoxy-3-(3-methoxyphenyl)-propanol hergestellt; gelbes Öl; $R_f = 0.41$ (Hexan/-Essigester = 3:2); $[\alpha]_D^{20}$ (Chloroform, 0.567 %) = $168.9 \pm 1.8^\circ$.

c) (2R,3R)-2,3-Epoxy-3-(3-methoxyphenyl)-propanol.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1a aus 3-(3-Methoxyphenyl)-prop-2(E)-enol hergestellt; hellgelbes Oel; $R_f = 0.31$ (Hexan/Essig-ester = 3:2). IR (Methylenchlorid): 3550, 2890, 1580, 1565, 1465, 1445, 1130 cm^{-1} .

Beispiel 75: (1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-methoxyphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 2 aus dem entsprechenden Methylester (Beispiel 74) hergestellt; Smp. 206-208°; $[\alpha]_D^{20}$ (Methanol, 0.293 %) = $99.7 \pm 3.4^\circ$; UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 221$ (57840), 235 (sh), 268 (29360), 282 (26400), 320 (16800).

Beispiel 76: (1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-methoxyphenyl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1 aus (1R,2R)-1,2-Epoxy-1-(3-methoxyphenyl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien hergestellt; Smp. 53° (Sublimiert zum Teil); UV (Chloroform): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 272$ (29920), 285 (sh), 323 (15540); $[\alpha]_D^{20}$ (Chloroform, 0.180 %) = $44.4 \pm 5.6^\circ$.

Das Ausgangsmaterial wird z.B. wie folgt hergestellt:

a) (1R,2R)-1,2-Epoxy-1-(3-methoxyphenyl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1d aus 3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)pentyl-triphenylphosphoniumbromid (Beispiel 29a) und (4R,5R)-4,5-Epoxy-5-(3-methoxyphenyl)-pent-2(E)-enal (Beispiel 74b) hergestellt; hellgelbes Oel; $[\alpha]_D^{20}$ (Chloroform, 0.375 %) = 72.5 ± 2.7 .

Beispiel 77: (1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-methoxyphenyl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 2 aus dem entsprechenden

Methylester (Beispiel 76) hergestellt; Smp. 187-8°; $[\alpha]_D^{20}$ (Methanol, 0.150 %) = $72.0 \pm 6.7^\circ$; UV (Methanol): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 222$ (55780), 268 (27820), 282 (25200), 321 (16200).

Beispiel 78: (1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-8-(4-trifluoracetyl-3-hydroxy-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1 aus (1R,2R)-1,2-Epoxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-8-(4-trifluoracetyl-3-hydroxy-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien hergestellt; $R_f = 0.23$ (Hexan/Essigester 3:2).

Das Ausgangsmaterial wird z.B. wie folgt hergestellt:

a) 3-(4-Trifluoracetyl-3-hydroxy-phenoxy)propylbromid.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 68a aus 2,4-Dihydroxy-trifluoracetophenon hergestellt und fällt als hellgelbes Öl an; IR (Dichlormethan): 3150, 2940, 1645, 1625, 1380, 1210, 1150, 1125, 1020, 940 cm^{-1} .

b) 3-(4-Trifluoracetyl-3-hydroxy-phenoxy)propyl-triphenylphosphoniumbromid.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1c aus 3-(4-Trifluoracetyl-3-hydroxy-phenoxy)propylbromid und Triphenylphosphin hergestellt; Smp. 125-130°C.

c) (1R,2R)-1,2-Epoxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-8-(4-trifluoracetyl-3-hydroxy-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1d aus 3-(4-Trifluoracetyl-3-hydroxy-phenoxy)propyl-triphenylphosphoniumbromid und (4R,5R)-4,5-Epoxy-5-(3-trifluormethylphenyl)-pent-2(E)-enal hergestellt; $R_f = 0.56$ (Hexan/Essigester 2:1).

Beispiel 79: (1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-8-(4-trifluoracetyl-3-hydroxy-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz

Zu einer auf 10°C gekühlten Lösung von 708 mg des Methylesters der

Titelverbindung (vgl. Beispiel 78) in 25 ml Tetrahydrofuran gibt man 10 ml 0,1 N wässrige Natronlauge. Das Reaktionsgemisch wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt, im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Nach Klarfiltration wird die Lösung lyophilisiert. Man erhält die Titelverbindung als olivgrünes, amorphes Pulver;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ = 7.94, 7.78-7.46, 7.36, 6.90, 6.36, 6.04, 5.74, 5.42, 5.12, 4.42, 3.86 ppm.

Beispiel 80: (1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-8-(4-trifluoracetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1) aus (1R,2R)-1,2-Epoxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-8-(4-trifluoracetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien hergestellt; R_f = 0.18 (Toluol/Essigester 5:1).

Das Ausgangsmaterial wird z.B. wie folgt hergestellt:

a) 3-(4-Trifluoracetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)propylbromid.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 68a aus 2,4-Dihydroxy-3-propyl-trifluoracetophenon hergestellt und fällt als gelbes Öl an; IR (Dichlormethan): 3150, 2950, 2860, 1640, 1620, 1500, 1295, 1210, 1150, 1120, 1070 cm^{-1} .

b) 3-(4-Trifluoracetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)propyl-triphenylphosphoniumbromid.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1c aus 3-(4-Trifluoracetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)propylbromid und Triphenylphosphin hergestellt; Smp. 170-190°C.

c) (1R,2R)-1,2-Epoxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-8-(4-trifluoracetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1d aus 3-(4-Trifluoracetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)propyl-triphenylphosphoniumbromid und (4R,5R)-4,5-Epoxy-5-(3-trifluormethylphenyl)-pent-2(E)-enal hergestellt; R_f = 0.55 (Hexan/Essigester 2:1).

Beispiel 81: (1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-8-(4-trifluor-
acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-
yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz

Zu einer auf 10°C gekühlten Lösung von 500 mg des Methylesters der Titelverbindung (vgl. Beispiel 80) in 20 ml Tetrahydrofuran gibt man 6,6 ml 0,1 N wässrige Natronlauge. Das Reaktionsgemisch wird 1 h bei 10°C gerührt, im Vakuum von Tetrahydrofuran befreit und die verbleibende Lösung lyophilisiert. Man erhält die Titelverbindung als gelbgrünes, amorphes Pulver; ¹H-NMR (CD₃OD): δ = 7.93, 7.77-7.60, 7.50, 7.36, 6.92, 6.43, 6.04, 5.73, 5.47, 5.13, 4.47, 4.00, 2.50, 2.38, 0.72 ppm.

Beispiel 82: (1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-8-(4-acetyl-3-
hydroxy-2-propyl-phenylthio)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-
thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester

Die Titelverbindung wird analog Beispiel 1 aus (1R,2S)-1,2-Epoxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenylthio)-octa-3(E),5(Z)-dien hergestellt; R_f = 0,19 (Hexan/Essigester 3:2).

Das Ausgangsmaterial wird z.B. wie folgt hergestellt:

a) 3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenylthio)propylbromid

Die Titelverbindung wird analog Beispiel 68a aus 2-Hydroxy-4-mercaptoacetophenon hergestellt: hellgelbes Öl.

b) 3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenylthio)propyl-triphenylphosphoniumbromid

Die Titelverbindung wird analog Beispiel 1 aus 3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenylthio)propylbromid und Triphenylphosphin hergestellt.

c) (1R,2S)-1,2-Epoxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenylthio)-octa-3(E),5(Z)-dien

Die Titelverbindung wird analog Beispiel 1d aus 3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenylthio)propyl-triphenylphosphoniumbromid und (4R,5R)-4,5-Epoxy-5-(3-trifluormethylphenyl)-pent-2(E)-enal hergestellt.

Beispiel 83: (1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenylthio)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz

Die Titelverbindung wird analog Beispiel 2 aus dem entsprechenden Methylester (Beispiel 82) hergestellt.

Beispiel 84: (1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenylthio)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-benzopyran-2-carbonsäuremethylester

Die Titelverbindung wird analog Beispiel 1 aus (1R,2S)-1,2-Epoxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenylthio)-deca-3(E),5(Z)-dien hergestellt; $R_f = 0.17$ (Hexan/Essigester 3:2).

Das Ausgangsmaterial kann z.B. wie folgt hergestellt werden:

a) 5-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenylthio)pentylbromid

Die Titelverbindung wird analog Beispiel 68a aus 2-Hydroxy-4-mercapto-acetophenon hergestellt; hellgelbes Öl.

b) 5-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenylthio)pentyl-triphenylphosphonium-bromid

Die Titelverbindung wird analog Beispiel 1 aus 5-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenylthio)pentylbromid und Triphenylphosphin hergestellt.

c) (1R,2S)-1,2-Epoxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenylthio)-deca-3(E),5(Z)-dien

Die Titelverbindung wird analog Beispiel 1d aus 5-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenylthio)pentyl-triphenylphosphoniumbromid und (4R,5R)-4,5-Epoxy-5-(3-trifluormethylphenyl)-pent-2-(E)-enol hergestellt.

Beispiel 85: (1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenylthio)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz

Die Titelverbindung wird analog Beispiel 2 aus dem entsprechenden Methylester (Beispiel 84) hergestellt.

Beispiel 86: (5R,6S)-1,1,1-Trifluor-5-hydroxy-12-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-dodeca-7(E),9(Z)-dien-6-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1 aus (5R,6R)-5,6-Epoxy-1,1,1-trifluor-12-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-dodeca-7(E),9(Z)-dien hergestellt; hellgelber Schaum; $R_f = 0.24$ (Hexan/Essigester = 3:2)

Das Ausgangsmaterial wird z.B. wie folgt hergestellt:

a) (2R,3R)-2,3-Epoxy-7,7,7-trifluor-heptanol

Die Titelverbindung wird analog Beispiel 1a aus 7,7,7-Trifluor-hept-2(E)-enol hergestellt; hellgelbes Öl; $R_f = 0.38$ (Hexan/Essigester = 3:2). $[\alpha]_D^{20}$ (Chloroform, 0.490 g) = $15.3 \pm 2.0^\circ$. IR (Methylenchlorid: 3550, 3430, 2900, 1180, 1125 cm^{-1}).

b) (4R,5R)-4,5-Epoxy-9,9,9-trifluor-non-2(E)-enal

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1b aus (2R,3R)-2,3-Epoxy-7,7,7-trifluor-heptanol hergestellt; Öl, das im Kühlschrank kristallisiert. $R_f = 0.63$ (Hexan/Essigester = 1:1). $[\alpha]_D^{20}$ (Chloroform, 0.210 g) = $19.5 \pm 4.8^\circ$.

c) (5R,6R)-5,6-Epoxy-1,1,1-trifluor-12-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-dodeca-7(E),9(Z)-dien

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1d aus 3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)propyltriphenyl-phosphoniumbromid (Beispiel 1c) und (4R,5R)-4,5-Epoxy-9,9,9-trifluor-non-2(E)-enal hergestellt; gelbes Öl; $R_f = 0.56$ (Hexan/Essigester = 3:2).

Beispiel 87: (5R,6S)-1,1,1-Trifluor-5-hydroxy-12-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-dodeca-7(E),9(Z)-dien-6-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 2 aus dem entsprechenden Methylester (Beispiel 86) hergestellt; Smp. 190-191°; $[\alpha]_D^{20}$ (Methanol, 0.268 g) = $105.2 \pm 3.7^\circ$; UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 222$ (48800), 235 (sh), 267 (25920), 285 (22920), 320 (16000).

Beispiel 88: (4R,5S)-1,1,1-Trifluor-4-hydroxy-13-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-trideca-6(E),8(Z)-dien-5-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1 aus (4R,5R)-4,5-Epoxy-1,1,1-trifluor-13-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-trideca-6(E),8(Z)-dien hergestellt; gelbes Öl.

Das Ausgangsmaterial wird z.B. wie folgt hergestellt:

a) (4R,5R)-4,5-Epoxy-8,8,8-trifluor-oct-2(E)-enal

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1b aus (2R,3R)-2,3-Epoxy-6,6,6-trifluor-hexanol hergestellt; hellgelbes Öl, das im Kühlschrank kristallisiert; $R_f = 0.53$ (Hexan/Essigester = 3:2). $[\alpha]_D^{20}$ (Chloroform, 0.290 %) = $21.7 \pm 3.4^\circ$. IR (Methylenchlorid): 3050, 2980, 2930, 2810, 2730, 1690, 1640, 1145 cm^{-1} .

b) (4R,5R)-4,5-Epoxy-1,1,1-trifluor-13-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-trideca-6(E),8(Z)-dien.

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1d aus 3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)pentyl-triphenylphosphoniumbromid (Beispiel 29a) und (4R,5R)-4,5-Epoxy-8,8,8-trifluor-oct-2(E)-enal hergestellt; gelbes Öl; $R_f = 0.69$ (Hexan/Essigester = 3:2).

Beispiel 89: (4R,5R)-1,1,1-Trifluor-4-hydroxy-13-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-trideca-6(E),8(Z)-dien-5-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 2 aus dem entsprechenden Methylester (Beispiel 88) hergestellt; Smp. 150-152°; $[\alpha]_D^{20}$ (Methanol, 0.265 %) = $72.5 \pm 3.8^\circ$; UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 221$ (44680), 231 (sh), 266 (22560), 285 (20560), 330 (sh).

Beispiel 90: (4R,5S)-1,1,1-Trifluor-4-hydroxy-12-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-dodeca-6(E),8(Z)-dien-5-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1 aus (4R,5R)-4,5-Epoxy-

1,1,1-trifluor-12-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-dodeca-6(E),8(Z)-dien hergestellt; gelbes Öl; $R_f = 0.31$ (Hexan/Essigester = 3:2).

Das Ausgangsmaterial wird z.B. wie folgt hergestellt:

a) (4R,5R)-4,5-Epoxy-1,1,1-trifluor-12-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-dodeca-6(E),8(Z)-dien

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1d aus 3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)butyl-triphenylphosphoniumbromid (Beispiel 62b) und (4R,5R)-4,5-Epoxy-8,8,8-trifluor-oct-2(E)-enal (Beispiel 88a) hergestellt; gelbes Öl; $R_f = 0.64$ (Hexan/Essigester = 3:2).

Beispiel 91: (4R,5S)-1,1,1-Trifluor-4-hydroxy-12-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-dodeca-6(E),8(Z)-dien-5-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 2 aus dem entsprechenden Methylester (Beispiel 90) hergestellt; Smp. 180-182°; $[\alpha]_D^{20}$ (Methanol), 0.292 % = 77.1 ± 3.4°; UV (Methanol): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 222$ (47480), 231 (sh), 267 (24840), 285 (22120), 321 (15800).

Beispiel 92: (5R,6S)-5-Hydroxy-12-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-dodeca-7(E),9(Z)-dien-5-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1 aus (5R,6R)-5,6-Epoxy-12-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-dodeca-7(E),9(Z)-dien hergestellt; hellgelber Schaum; $R_f = 0.43$ (Hexan/Essigester = 1:1); $[\alpha]_D^{20}$ (Methanol), 0.150 % = 22.0 ± 6.7°; IR (Methylenchlorid): 3580, 2950, 1745, 1655, 1625, 1600 cm^{-1} .

Das Ausgangsmaterial wird z.B. wie folgt hergestellt:

a) (4R,5R)-4,5-Epoxy-non-2(E)-enal

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1b aus (2R,3R)-2,3-Epoxyheptanol hergestellt; gelbes Öl; $R_f = 0.29$ (Hexan/Essigester = 4:1); $[\alpha]_D^{20}$ (Chloroform, 0.390 %) = 21.3 ± 2.6°; IR (Methylenchlorid): 2950, 2920, 2860, 1690, 1640, 1100, 970 cm^{-1} .

b) (5R,6R)-5,6-Epoxy-12-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-dodeca-7(E),9(Z)-dien

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1d aus 3-(4-acetyl-3hydroxy-2-propyl-phenoxy)propyl-triphenylphosphoniumbromid (Beispiel 1c) und (4R,5R)-4,5-Epoxy-non-2(E)-enal hergestellt; hellgelbes Öl; $[\alpha]_D^{20}$ (Chloroform, 0.650 %) = $23.7 \pm 1.5^\circ$.

Beispiel 93: (5R,6S)-5-hydroxy-12-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-dodeca-7(E),9(Z)-dien-6-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 2 aus dem entsprechenden Methyl ester (Beispiel 92) hergestellt; Smp. 205-207°; $[\alpha]_D^{20}$ (Methanol, 0.276 %) = $115.1 \pm 3.6^\circ$; UV (Methanol): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 222$ (50960), 232 (sh), 267 (27400), 285 (24000), 321 (16400).

Beispiel 94: (5R,6S)-5-hydroxy-12-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-dodeca-7(E),9(Z)-dien-6-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1 aus (5S,6S)-5,6-Epoxy-12-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-dodeca-7(E),9(Z)-dien hergestellt; farbloser Schaum; $[\alpha]_D^{20}$ (Methanol, 0.260 %) = $136.2 \pm 3.8^\circ$; UV (Methanol): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 221$ (48040), 271 (28320), 327 (13200).

Das Ausgangsmaterial wird z.B. wie folgt hergestellt:

a) (4S,5S)-4,5-Epoxy-non-2(E)-enal

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1b aus (2S,3S)-2,3-Epoxyheptanol hergestellt; gelbes Öl: $R_f = 0.27$ (Hexan/Essigester = 5:1; $[\alpha]_D^{20}$ (Chloroform, 0.325 %) = $23.1 \pm 3.0^\circ$.

b) (5S,6S)-5,6-Epoxy-12-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-dodeca-7(E),9(Z)-dien

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1d aus 3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)propyltriphenylphosphoniumbromid (Beispiel 1c) und

(4S,5S)-4,5-Epoxy-non-2(E)-enal hergestellt; hellgelbes Öl; $[\alpha]_D^{20}$ (Chloroform, 0.600 %) = $24.8 \pm 1.6^\circ$.

Beispiel 95: (5S,6R)-5-Hydroxy-12-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-dodeca-7(E),9(Z)-dien-6-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 2 aus dem entsprechenden Methylester (Beispiel 94) hergestellt; Smp. $204-206^\circ$; $[\alpha]_D^{20}$ (Methanol, 0.570 %) = $121.1 \pm 1.8^\circ$; UV (Methanol): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 222 (51240), 235 (sh), 267 (27360), 284 (21400), 320 (16400)$.

Beispiel 96: (5R,6S)-5-Hydroxy-14-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-tetradeca-7(E),9(Z)-dien-6-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1 aus (5R,6R)-5,6-Epoxy-14-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-tetradeca-7(E),9(Z)-dien hergestellt; hellgelbes zähes Öl; $[\alpha]_D^{20}$ (Chloroform, 0.424 %) = $66.5 \pm 2.4^\circ$; UV (Chloroform): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 270 (28560), 288 (sh), 325 (15240)$.

Das Ausgangsmaterial wird z.B. wie folgt hergestellt:

a) (5R,6R)-5,6-Epoxy-14-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-tetradeca-7(E),9(Z)-dien

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1d aus 3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)pentyl-triphenylphosphoniumbromid (Beispiel 29a) und (4R,5R)-4,5-Epoxy-non-2(E)-enal (Beispiel 92a) hergestellt; hellgelbes Öl; $[\alpha]_D^{20}$ (Chloroform, 0.441 %) = $20.6 \pm 2.3^\circ$.

Beispiel 97: (5R,6S)-5-Hydroxy-14-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-tetradeca-7(E),9(Z)-dien-6-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 2 aus dem entsprechenden Methylester (Beispiel 96) hergestellt; Smp. $193-195^\circ$; $[\alpha]_D^{20}$ (Methanol, 0.284 %) = $71.1 \pm 3.5^\circ$. UV (Methanol): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 222 (49320), 232 (sh), 267 (25520), 286 (22680), 321 (16000)$.

Beispiel 98: (5S,6R)-5-Hydroxy-14-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-tetradeca-7(E),9(Z)-dien-6-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1 aus (5S,6S)-5,6-Epoxy-14-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-tetradeca-7(E), 9(Z)-dien hergestellt; hellgelbe zähe Masse; $[\alpha]_D^{20}$ (Chloroform, 0.463 %) = $79.0 \pm 2.2^\circ$. UV (Chloroform): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 270 (27120), 288 (sh), 326 (14960)$.

Das Ausgangsmaterial wird z.B. wie folgt hergestellt:

a) (5S,6S)-5,6-Epoxy-14-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-tetradeca-7(E)9(Z)-dien

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1d aus 3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)pentyl-triphenylphosphoniumbromid (Beispiel 29a) und (4S,5S)-4,5-Epoxy-non-2(E)-enal (Beispiel 94a) hergestellt; hellgelbes Öl; $[\alpha]_D^{20}$ (Chloroform, 0.472 %) = $18.8 \pm 2.1^\circ$.

Beispiel 99: (5S,6R)-5-Hydroxy-14-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-tetradeca-7(E),9(Z)-dien-6-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 2 aus dem entsprechenden Methylester (Beispiel 98) hergestellt; Smp. $193-195^\circ$; $[\alpha]_D^{20}$ (Methanol, 0.296 %) = $65.9 \pm 3.4^\circ$. UV (Methanol): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 222 (49760), 232 (sh), 267 (25800), 285 (22520), 320 (16000)$.

Beispiel 100: (5R,6S)-1,1,1-Trifluor-5-hydroxy-14-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-tetradeca-7(E),9(Z)-dien-6-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1 aus (5R,6R)-5,6-Epoxy-1,1,1-trifluor-14-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-tetradeca-7(E),9(Z)-dien hergestellt; hellgelbes Öl; $R_f = 0.32$ (Hexan/Essigester = 3:2).

Das Ausgangsmaterial wird z.B. wie folgt hergestellt:

a) (5R,6R)-5,6-Epoxy-1,1,1-trifluor-14-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-tetradeca-7(E)9(Z)-dien

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 1d aus 3-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)pentyl-triphenylphosphoniumbromid (Beispiel 29a) und (4R,5R)-4,5-Epoxy-9,9,9-trifluor-non-2(E)-enal (Beispiel 86b) hergestellt; gelbes Öl; $R_f = 0.72$ (Hexan/Essigester = 3:2).

Beispiel 101: (5R,6S)-1,1,1-Trifluor-5-hydroxy-14-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-tetradeca-7(E),9(Z)-dien-6-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz

Die Titelverbindung wird analog zu Beispiel 2 aus dem entsprechenden Methylester (Beispiel 100) hergestellt; UV (Methanol): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 222 (48800), 235 (sh), 267 (25920), 285 (22920), 320 (16000)$.

Beispiel 102: In analoger Weise wird in den Beispielen 1-77 beschrieben, kann man ferner herstellen

(1R,2S)-1-Hydroxy-1-phenyl-11-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-undeca-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz;

(1R,2S)-1-Hydroxy-1-phenyl-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz;

(1R,2S)-1-Hydroxy-1-phenyl-9-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-nona-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz;

(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-chlorphenyl)-9-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-nona-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz;

(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-chlorphenyl)-11-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-undeca-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz;

(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-fluorphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz;

(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-fluorphenyl)-9-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-nona-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz;

(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-fluorphenyl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz;

(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-fluorphenyl)-11-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-undeca-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz;

(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-methoxyphenyl)-9-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-nona-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz;

(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-methoxyphenyl)-11-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-undeca-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz;

(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-carboxyphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-di-Natriumsalz;

(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-carboxyphenyl)-9-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-nona-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-di-Natriumsalz;

(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-carboxyphenyl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-di-Natriumsalz;

(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-carboxyphenyl)-11-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-undeca-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-di-Natriumsalz;

(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-methoxycarbonylphenyl)-9-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-nona-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz;

(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-methoxycarbonylphenyl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz;

(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-methoxycarbonylphenyl)-11-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-undeca-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz;

(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3,4-dichlorphenyl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz;

(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(2,4-dichlorphenyl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz;

(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz;

(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(2,4-dimethoxyphenyl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz;

(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(2,4-dimethylphenyl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz;

(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-dimethylaminophenyl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz;

Beispiel 103: In analoger Weise wie in den Beispielen 1-101 beschrieben, kann man ferner folgende Verbindungen herstellen:

(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-bromphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz;

(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-bromphenyl)-9-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-nona-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz;

(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-bromphenyl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz;

(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-bromphenyl)-11-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-undeca-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz;

(5R,6S)-1,1,1-trifluor-5-hydroxy-13-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-trideca-7(E),9(Z)-dien-6-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz;

(5R,6S)-1,1,1-trifluor-5-hydroxy-15-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-pentadeca-7(E),9(Z)-dien-6-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz;

(5R,6S)-5-hydroxy-13-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-trideca-7(E),9(Z)-dien-6-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz;

(5R,6S)-5-hydroxy-15-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-pentadeca-7(E),9(Z)-dien-6-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natrium-salz;

(4R,5S)-1-Carboxy-4-hydroxy-11-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-undeca-6(E),8(Z)-dien-6-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Dinatriumsalz;

(4R,5S)-1-Carboxy-4-hydroxy-12-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-dodeca-6(E),8(Z)-dien-5-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Dinatriumsalz;

(4R,5S)-1-Carboxy-4-hydroxy-13-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-trideca-6(E),8(Z)-dien-5-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Dinatriumsalz;

(4R,5S)-1-Carboxy-4-hydroxy-14-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-tetradeca-6(E),8(Z)-dien-5-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Dinatriumsalz.

Beispiele der pharmazeutischen Zusammensetzungen
und entsprechender fertiger Arzneimittelformen

Unter dem Ausdruck "Wirkstoff" ist nachstehend eine erfindungsgemäße Verbindung der Formel I zu verstehen, insbesondere eine solche, die als Produkt in Beispielen 1-9 beschrieben ist, wie z.B. (1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-natrium-salz.

Beispiel A: Eine treibmittelhaltige, feststoffaerosolbildende
Inhalationssuspension enthaltend 0,1 Gew.-% Wirkstoff

<u>Zusammensetzung:</u>	Gew.-%
Wirkstoff, mikronisiert	0,1
Sorbitantrioleat	0,5

Treibmittel A	
(Trichlortrifluorethan)	4,4
Treibmittel B	
(Dichlordifluormethan und	15,0
1,2-Dichlortetrafluorethan)	80,0

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

Beispiel B: Eine zur Inhalation geeignete, etwa 2%ige wässrige Lösung eines Wirkstoffes in Form dessen Natrium- oder Kalium-salzes.

Zusammensetzung

Wirkstoff (K- oder Na-Salz)	2000 mg
Ethylendiamintetraessigsäure-	
Dinatriumsalz	10 mg
Benzalkoniumchlorid	10 mg
Wasser, frisch destilliert	ad 100 ml

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

ANHANG - PHARMAKOLOGISCHE TESTMETHODENMeerschweinchen-Bronchokonstriktionstest (in vivo, Aerosol):

Man anästhetisiert männliche, 400-700 g schwere Meerschweinchen intraperitoneal mit 1.4 g/kg Urethan und führt eine Polyethylenkanüle in die Vena jugularis ein. Eine zweite Polyethylenkanüle wird in die Trachea eingeführt. Mittels einer in die Speiseröhre eingeführten Kanüle, welche mit einem Statham-Druck-Transduktor verbunden ist, wird der Druck in der Speiseröhre aufgezeichnet. Das Tier wird in eine luftdicht verschliessbare Plexiglaskammer gelegt, die mit einer Fleisch'schen Röhre Nr. 000 und einem Validyne-Transducer MP 45-1 verbunden ist. Mit dieser Anordnung wird der Flow gemessen.

Nach der chirurgischen Präparierung der Versuchstiere wartet man eine gewisse Zeit, damit die pulmonalen Funktionen sich stabilisieren können. Die zu testende Verbindung wird anschliessend gemäss dem nachfolgenden Protokoll verabreicht. Die Versuchstiere werden während einer Minute einer 1-prozentigen Aerosollösung der zu testenden Verbindung (Gew/Vol) oder destilliertem Wasser (zu Kontrollzwecken) ausgesetzt. Für alle Testverbindungen, welche durch Inhalation verabreicht werden, verwendet man ein Monaghan-Ultraschall-Sprüngerät (Modell 670) dessen Partikelgrösse sich zwischen 1 und 8 Mikron bewegt mit einem Hauptanteil von 3 Mikron.

Wässrige Lösungen werden jeweils frisch hergestellt und mit einem On-stream drug vial in die Kammer des Sprüngeräts eingeführt. Der produzierte Sprühnebel wird den Versuchstieren über eine Glaskammer von 65 ml Inhalt, die mit einer Kanüle mit der Trachea verbunden wird, verabreicht. Nach Ablauf der Behandlungszeit wird mit einem zweiten Monaghan-Ultraschall-Sprüngerät (Modell 670) und über eine gleiche Glaskammer LTD₄ (0,3 µg/ml) während 2 Minuten verabreicht.

Es wird die Abnahme der Compliance in der 3. Minute nach LTD₄-Applikation abgelesen und zwar wird der Mittelwert von drei Tieren mit dem Mittelwert von drei Kontrolltieren verglichen und die prozentuale Hemmung der Compliance nach folgender Formel errechnet:

$$\% \text{ Hemmung} = 100 - \frac{(100 - \text{Compliance Präparat}) \cdot 100}{(100 - \text{Compliance Kontrolle})}$$

Werden unterschiedliche Wirkstoffkonzentrationen untersucht, so wird die prozentuale Hemmung für jede Konzentration aufgezeichnet, und zwar wird der log Konzentration auf der Abszisse gegen die prozentuale Hemmung auf der Ordinate aufgetragen. Die IC₅₀ wird dann durch lineare Regressionsanalyse ermittelt.

In vitro-Test zur Bestimmung der Hemmung der Phospholipase A₂ aus menschlichen Leukozyten

Neutrophile polymorphkernige menschliche Leukozyten werden ausgehend von "Buffy coats" durch mehrstufige fraktionierte Sedimentation isoliert und tiefgefroren. Die Phospholipase A₂ wird aus der Zellsuspension durch Homogenisieren unter Zusatz von eiskalter 0.36 N H₂SO₄ in 2N NaCl extrahiert und der nach Zentrifugation bei 10'000 x g erhaltene Ueberstand gegen Natriumacetatpuffer pH 4.5 dialysiert

Für die Bestimmung der Enzymaktivität wird Enzym (10-30 µg Protein) in 0.1 M Tris/HCl-Puffer pH 7 unter Zusatz von 1 mM CaCl₂ und Substrat, bestehend aus biosynthetisch mit ¹⁴C-Oelsäure radioaktiv markiertem Phospholipiden (2 µM) von Escherichia coli bei 37° während 1 Stunde inkubiert. Die Reaktion wird abgestoppt durch Zugabe von Dole-Reagens (Isopropanol/Heptan/1N H₂SO₄ 40:10:1, v/v) und die durch Phospholipase A₂ selektiv freigesetzte ¹⁴C-Oelsäure extrahiert. Ebenfalls mitextrahiertes Substrat wird durch Filtration des Extraktes durch eine Säule von Kieselgel vollständig entfernt. Die Bestimmung der ¹⁴C-Oelsäure im Eluat erfolgt durch Radiometrie.

Zur Ermittlung einer Hemmwirkung von Prüfsubstanzen auf die Phospholipase A₂ werden diese als Lösungen in Wasser, Dimethylsulfoxid (Endkonzentration im Ansatz bis 5 %, v/v) oder Ethanol (Endkonzentration im Ansatz bis 2.5 % v/v) dem Inkubationsumsatz zugesetzt. Die Wirkungsstärke der Prüfsubstanzen wird ausgedrückt durch die IC₅₀, d.h. die Konzentration, welche eine Hemmung von 50 % der Kontrollaktivität bewirkt. Die IC₅₀ wird graphisch ermittelt durch Auftragen der prozentualen Hemmung auf der Ordinate gegen den log der Konzentration (µM) auf der Abszisse.

Unter den beschriebenen Versuchsbedingungen hemmt Mepacrin die Phospholipase A₂ mit einer IC₅₀ von 1600 µM.

In vitro-Test zur Bestimmung der Hemmung der Phospholipase C aus menschlichen Thrombozyten

Menschliche Thrombozyten werden aus "Buffy coats" durch fraktionierte Zentrifugation gewonnen und anschliessend tiefgefroren. Die Phospholipase C wird durch Ultraschallbehandlung der Zellsuspension freigesetzt und findet sich nach Ultrazentrifugation (150'000 x g während 1 Stunde) in löslicher Form im Ueberstand.

Für die Bestimmung der Enzymaktivität wird Enzym (20-100 µg Protein) in 0.025 M Tris/Maleat-Puffer pH 6 unter Zusatz von 0.2 mM CaCl₂ und 0.02 mM radioaktiv markiertem Substrat, Phosphatidyl-[¹⁴C]-inosit, bei 37° während 5 Minuten inkubiert. Die Reaktion wird abgestoppt durch Ausschütteln mit CHCl₃/CH₃OH 2:1 (v/v). Dabei wird unverbrauchtes Substrat in die organische Phase extrahiert, während das Reaktionsprodukt ¹⁴C-Inositphosphat in der wässrigen Phase verbleibt und durch Radiometrie eines Aliquots gemessen werden kann.

Zur Ermittlung einer Hemmwirkung von Prüfsubstanzen auf die Phospholipase C werden diese als Lösungen in Wasser, Dimethylsulfoxid (Endkonzentration im Ansatz bis 5 %, v/v) oder Ethanol (Endkonzentration im Ansatz bis 2.5 %, v/v) dem Inkubationsansatz zugesetzt. Die Wirkungsstärke der Prüfsubstanzen wird ausgedrückt durch die IC₅₀, d.h. die Konzentration, welche eine Hemmung von 50 % der Kontrollaktivität

283617

- 76 -

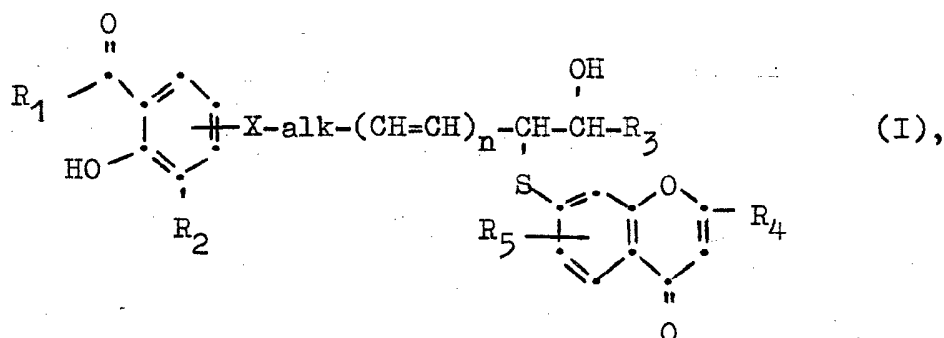
bewirkt. Die IC_{50} wird graphisch ermittelt durch Auftragen der prozentualen Hemmung auf der Ordinate gegen den log der Konzentration (μM) auf der Abszisse.

Unter den beschriebenen Versuchsbedingungen hemmt Mepacrin die Phospholipase C mit einer IC_{50} von 20 μM .

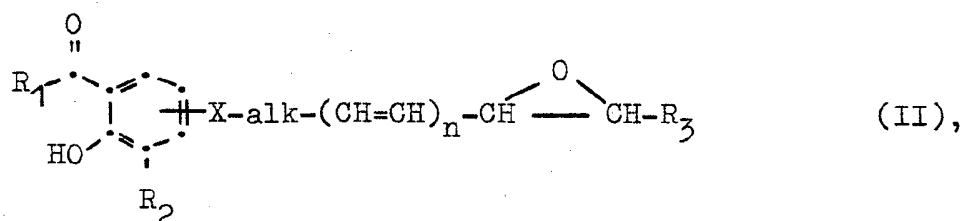
28.MAR.1989*585543

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung neuer substituierter Alkanophenone der allgemeinen Formel

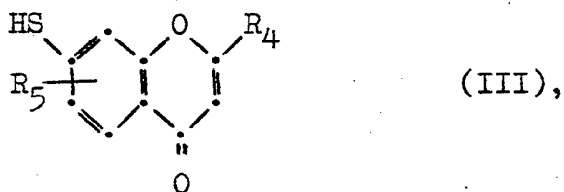


worin R_1 gegebenenfalls fluoriertes Niederalkyl bedeutet, R_2 Wasserstoff, gegebenenfalls fluoriertes Niederalkyl oder Niederalkenyl darstellt, X Niederalkylen, Oxy, Thio oder eine direkte Bindung bedeutet, alk Niederalkylen darstellt, n für 1 oder 2 steht, R_3 unsubstituiertes oder durch gegebenenfalls fluoriertes Niederalkyl, veräthertes oder verestertes Hydroxy, gegebenenfalls niederalkyliertes Amino und/oder gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy substituiertes Phenyl oder gegebenenfalls fluoriertes oder durch gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy substituiertes Niederalkyl bedeutet, R_4 gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy oder 5-Tetrazolyl darstellt und R_5 für Wasserstoff oder Niederalkyl steht, und ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Epoxid der Formel



-78-

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



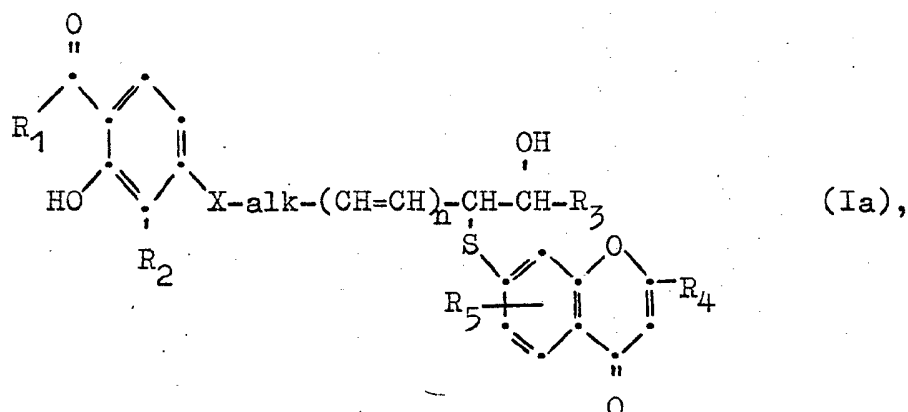
worin R_4 und R_5 obige Bedeutungen haben, oder einem Salz davon umgesetzt und gewünschtenfalls eine verfahrensgemäß erhältliche Verbindung in eine andere Verbindung der Formel I umwandelt, ein verfahrensgemäß erhältliches Stereoisomeren-gemisch in die Komponenten auftrennt und/oder eine verfahrensgemäß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

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel I, worin R_1 Niederalkyl und R_2 gegebenenfalls fluoriertes Niederalkyl oder Niederalkenyl darstellt, und ihre Salze hergestellt werden.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel I, worin R_1 Niederalkyl oder Mono-, Di- oder Polyfluorniederalkyl bedeutet, R_2 Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkenyl oder Mono-, Di- oder Polyfluorniederalkyl darstellt, X Niederalkylen, Oxy oder Thio darstellt, alk Niederalkylen bedeutet, R_3 unsubstituiertes oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Amino, N-Mono- oder N,N-Diniederalkylamino, Carbamyl, N-Mono- oder N,N-Diniederalkylcarbamyl und/oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl, Niederalkyl, Mono-, Di- oder Trifluorniederalkyl, Carboxyniederalkyl, Niederalkoxycarbonylniederalkyl, Carbamylniederalkyl oder N-Mono- oder N,N-Diniederalkylcarbamyl-niederalkyl bedeutet, R_4 Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, 5-Tetrazolyl, Carbamyl,

N-Mono- oder N,N-Diniederalkylcarbonyl oder ggf. im Phenylteil durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl substituiertes N-(Benzolsulphonyl)-carbonyl bedeutet und R_5 für Wasserstoff oder Niederalkyl steht, und ihre Salze hergestellt werden.

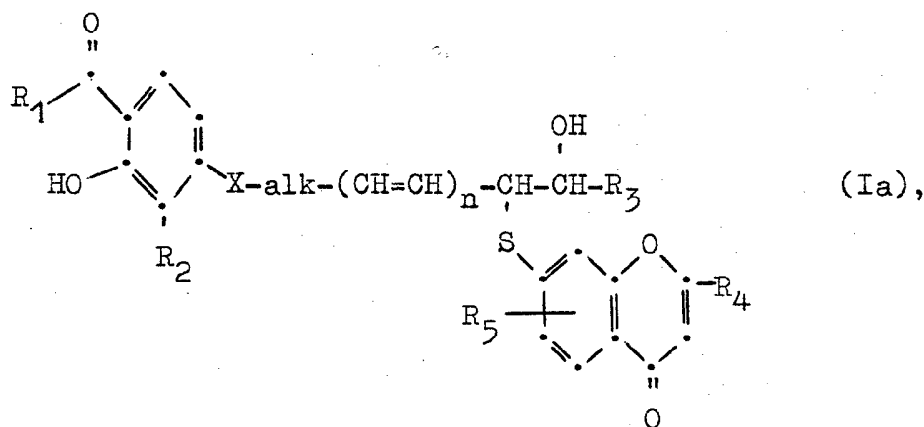
4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel I, worin R_1 Niederalkyl bedeutet, und ihre Salze hergestellt werden.
5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel I, worin R_1 C_1 - C_4 -Alkyl oder ω, ω, ω -Trifluor- C_1 - C_4 -alkyl bedeutet, R_2 Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkenyl oder ω, ω, ω -Trifluor- C_1 - C_4 -alkyl darstellt, X C_1 - C_3 -Alkylen, Oxy oder Thio darstellt, alk geradkettiges C_2 - C_6 -Alkylen darstellt, n für 1 oder 2 steht, R_3 unsubstituiertes oder durch C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, Halogen der Atomnummer bis und mit 35, Trifluormethyl, Carboxy und/oder C_1 - C_4 -Alkoxy-carbonyl, substituiertes Phenyl, C_1 - C_8 -Alkyl, ω, ω, ω -Trifluor- C_2 - C_5 -alkyl, Carboxy- C_2 - C_5 -alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy-carbonyl- C_2 - C_5 -alkyl bedeutet, R_4 Carboxy oder N-(Benzolsulphonyl)carbonyl bedeutet, und R_5 für Wasserstoff steht, und ihre Salze hergestellt werden.
6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel I, worin R_1 C_1 - C_4 -Alkyl bedeutet, und ihre Salze hergestellt werden.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1, 3 und 5, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel I, worin die Gruppe X in para-Stellung zur R_1 -C(=O)-Gruppe gebunden ist, und ihre Salze hergestellt werden.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 2, 4 und 6, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel I, worin die Gruppe X in para-Stellung zur R_1 -C(=O)-Gruppe gebunden ist, und ihre Salze hergestellt werden.

9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel



worin R_1 C_1 - C_4 -Alkyl bedeutet, R_2 C_1 - C_4 -Alkyl, C_2 - C_4 -Alkenyl oder ω, ω, ω -Trifluor- C_1 - C_4 -alkyl darstellt, X C_1 - C_3 -Alkylen, Oxy oder Thio darstellt, alk geradkettiges C_2 - C_6 -Alkylen darstellt, in der -A- C_1 - C_4 -Alkylen, Phenylen oder eine direkte Bindung bedeutet und R_3 , C_1 - C_4 -Alkyl, Trifluormethyl, Carboxy oder C_1 - C_4 -Alkoxy-carbonyl bedeutet, R_4 Carboxy oder N-(Benzolsulphonyl)carbonyl bedeutet, und R_5 für Wasserstoff steht, und ihre Salze hergestellt werden.

10. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel



worin R_1 C_1 - C_4 -Alkyl, bedeutet, R_2 C_1 - C_4 -Alkyl darstellt, X für Oxy steht, alk C_2 - C_6 -Alkylen darstellt, n für 1 oder 2 steht, R_3 durch C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, Halogen der Stomnummer bis und mit 35, Trifluormethyl oder C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl substituiertes Phenyl, C_2 - C_8 -Alkyl, ω, ω, ω -Trifluor- C_3 - C_5 -alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl- C_1 - C_4 -alkyl bedeutet, R_4 Carboxy bedeutet, und R_5 Wasserstoff ist, und ihre Salze hergestellt werden.

11. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel Ia, worin R_1 C_1 - C_4 -Alkyl, bedeutet, R_2 C_1 - C_4 -Alkyl darstellt, X für Oxy steht, alk C_2 - C_6 -Alkylen darstellt, n für 1 oder 2 steht, R_3 eine Gruppe der Formel -A- R_3 , darstellt, in der -A- für C_1 - C_4 -Alkylen oder Phenylen steht und R_3 , C_1 - C_4 -Alkyl, Trifluormethyl oder C_1 - C_4 -Alkoxy-carbonyl bedeutet, R_4 Carboxy oder N-(Benzolsulphonyl)-carbonyl bedeutet, und R_5 Wasserstoff ist, und ihre Salze hergestellt werden.
12. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel Ia, worin R_1 C_1 - C_4 -Alkyl, bedeutet, R_2 C_1 - C_4 -Alkyl darstellt, X für Oxy steht, alk C_2 - C_5 -Alkylen darstellt, n für 2 steht, R_3 durch C_1 - C_4 -Alkyl, wie Methyl, Trifluormethyl oder C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl substituiertes Phenyl, C_3 - C_5 -Alkyl, ω, ω, ω -Trifluor- C_3 - C_5 -alkyl oder C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl- C_1 - C_4 -alkyl bedeutet, R_4 Carboxy bedeutet, und R_5 Wasserstoff ist, und ihre Salze hergestellt werden.
13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1, 3, 5 und 7, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel I, worin X für Oxy steht, und ihre Salze hergestellt werden.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 2, 4, 6, 8 und 10, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel I bzw. Ia, worin X für Oxy steht, und ihre Salze hergestellt werden.
15. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 und 11, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel I bzw. Ia, worin X für Oxy steht, und ihre Salze hergestellt werden.
16. Verfahren nach einem der Ansprüche 1, 3, 5, 7 und 13, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel I, worin n für 2 steht, und ihre Salze hergestellt werden.
17. Verfahren nach einem der Ansprüche 2, 4, 6, 8, 10 und 14, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel I bzw. Ia, worin n für 2 steht, und ihre Salze hergestellt werden.
18. Verfahren nach einem der Ansprüche 1, 9 und 15, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel I bzw. Ia, worin n für 2 steht, und ihre Salze hergestellt werden.
19. Verfahren nach einem der Ansprüche 1, 3, 5, 7, 13 und 16, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel I, worin R_3 m- C_1 - C_4 -Alkylphenyl oder m-Trifluormethylphenyl, R_4 Carboxy und R_5 Wasserstoff bedeutet, und ihre Salze hergestellt werden.
20. Verfahren nach einem der Ansprüche 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 und 17, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel I bzw. Ia, worin R_3 m- C_1 - C_4 -Alkylphenyl oder m-Trifluormethylphenyl, R_4 Carboxy und R_5 Wasserstoff bedeutet, und ihre Salze hergestellt werden.
21. Verfahren nach einem der Ansprüche 1, 9, 15 und 18, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel I bzw. Ia, worin R_3 m- C_1 - C_4 -Alkylphenyl oder m-Trifluormethylphenyl, R_4

Carboxy und R_5 Wasserstoff bedeutet, und ihre Salze hergestellt werden.

22. Verfahren nach einem der Ansprüche 1, 3, 5, 7, 13, 16 und 19, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel I, worin die dem Rest alk benachbarte Doppelbindung des Restes $-(CH=CH)_n-$ in (Z)-, d. h. cis-Konfiguration und die ggf. vorhandene zusätzliche Doppelbindung des Restes $-(CH=CH)_n-$ in (E)-, d. h. trans-Konfiguration vorliegt, und ihre Salze hergestellt werden.
23. Verfahren nach einem der Ansprüche 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 17 und 20, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel I bzw. Ia, worin die dem Rest alk benachbarte Doppelbindung des Restes $-(CH=CH)_n-$ in (Z)-, d. h. cis-Konfiguration und die ggf. vorhandene zusätzliche Doppelbindung des Restes $-(CH=CH)_n-$ in (E)-, d. h. trans-Konfiguration vorliegt, und ihre Salze hergestellt werden.
24. Verfahren nach einem der Ansprüche 1, 9, 15, 18 und 21, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel I bzw. Ia, worin die dem Rest alk benachbarte Doppelbindung des Restes $-(CH=CH)_n-$ in (Z)-, d. h. cis-Konfiguration und die ggf. vorhandene zusätzliche Doppelbindung des Restes $-(CH=CH)_n-$ in (E)-, d. h. trans-Konfiguration vorliegt, und ihre Salze hergestellt werden.
25. Verfahren nach einem der Ansprüche 1, 3, 5, 7, 13, 16, 19 und 22, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel I, worin das mit dem Schwefelatom verbundene Ketten-C-Atom (S)- und das die Hydroxygruppe tragende Ketten-C-Atom (R)-Konfiguration besitzt, und ihre Salze hergestellt werden.

26. Verfahren nach einem der Ansprüche 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 17, 20 und 23, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel I bzw. Ia, worin das mit dem Schwefelatom verbundene Ketten-C-Atom (S)- und das die Hydroxygruppe tragende Ketten-C-Atom (R)-Konfiguration besitzt, und ihre Salze hergestellt werden.
27. Verfahren nach einem der Ansprüche 1, 9, 15, 18, 21 und 24, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel I bzw. Ia, worin das mit dem Schwefelatom verbundene Ketten-C-Atom (S)- und das die Hydroxygruppe tragende Ketten-C-Atom (R)-Konfiguration besitzt, und ihre Salze hergestellt werden.
28. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß (1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethyl-ester hergestellt wird.
29. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß (1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure hergestellt wird.
30. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß (1S,2R)-1-Hydroxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester hergestellt wird.
31. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß (1S,2R)-1-Hydroxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure hergestellt wird.

32. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-6-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-hex-3(Z)-en-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyrancarbonsäuremethylester hergestellt wird.
33. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-6-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-hex-3(Z)-en-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure hergestellt wird.
34. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(1S,2R)-1-Hydroxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-6-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-hex-3(Z)-en-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyrancarbonsäuremethylester hergestellt wird.
35. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(1S,2R)-1-Hydroxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-6-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-hex-3(Z)-en-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure hergestellt wird.
36. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-methylphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester hergestellt wird.
37. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-methylphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure hergestellt wird.
38. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(1S,2R)-1-Hydroxy-1-(3-methylphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester hergestellt wird.

39. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(1S,2R)-1-Hydroxy-1-(3-methylphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-
2-propylphenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-
1-benzopyran-2-carbonsäure hergestellt wird.
40. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-methylphenyl)-6-(4-acetyl-3-hydroxy-
2-propylphenoxy)-hex-3(Z)-en-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-
benzopyran-2-carbonsäuremethylester hergestellt wird.
41. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-methylphenyl)-6-(4-acetyl-3-hydroxy-
2-propylphenoxy)-hex-3(Z)-en-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-
benzopyran-2-carbonsäure hergestellt wird.
42. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-methoxycarbonylphenyl)-8-(4-acetyl-
3-hydroxy-2-propylphenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-
4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-
2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester
hergestellt wird.
43. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-methoxycarbonylphenyl)-8-(4-acetyl-3-
hydroxy-2-propylphenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-
oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure hergestellt wird.
44. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(1S,2R)-1-Hydroxy-1-(3-methoxycarbonylphenyl)-8-(4-acetyl-
3-hydroxy-2-propylphenoxy)-octa-3(E)-5(Z)-dien-2-yl-7-thio-
4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester hergestellt
wird.

45. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(1S,2R)-1-Hydroxy-1-(3-methoxycarbonylphenyl)-8-(4-acetyl-
3-hydroxy-2-propylphenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-
thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure hergestellt wird.
46. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-methoxycarbonylphenyl)-6-(4-acetyl-
3-hydroxy-2-propylphenoxy)-hex-3(Z)-en-2-yl-7-thio-4-oxo-
4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester hergestellt wird.
47. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-methoxycarbonylphenyl)-6-(4-acetyl-
3-hydroxy-2-propylphenoxy)-hex-3(Z)-en-2-yl-7-thio-4-oxo-
4H-1-benzopyran-2-carbonsäure hergestellt wird.
48. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-carboxyphenyl)-6-(4-acetyl-3-
hydroxy-2-propylphenoxy)-hex-3(Z)-en-2-yl-7-thio-4-oxo-
4H-1-benzopyran-2-carbonsäure oder ihres Dinatriumsalzes
hergestellt wird.
49. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(1S,2R)-1-Hydroxy-1-(3-methoxycarbonylphenyl)-6-(4-acetyl-
3-hydroxy-2-propylphenoxy)-hex-3(Z)-en-2-yl-7-thio-4-oxo-
4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester hergestellt wird.
50. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(1S,2R)-1-Hydroxy-1-(3-methoxycarbonylphenyl)-6-(4-acetyl-
3-hydroxy-2-propylphenoxy)-hex-3(Z)-en-2-yl-7-thio-4-oxo-
4H-1-benzopyran-2-carbonsäure hergestellt wird.
51. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(4R,5S)-1,1,1-Trifluor-4-hydroxy-11-(4-acetyl-3-hydroxy-
2-propylphenoxy)-undeca-6(E),8(Z)-dien-5-yl-7-thio-4-oxo-
4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester hergestellt wird.

- 88 -

52. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(4R,5S)-1,1,1-Trifluor-4-hydroxy-11-(4-acetyl-3-hydroxy-
2-propylphenoxy)-undeca-6(E),8(Z)-dien-5-yl-7-thio-4-oxo-
4H-1-benzopyran-2-carbonsäure hergestellt wird.
53. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(4S,5R)-1,1,1-Trifluor-4-hydroxy-11-(4-acetyl-3-hydroxy-
2-propylphenoxy)-undeca-6(E),8(Z)-dien-5-yl-7-thio-4-oxo-
4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester hergestellt wird.
54. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(4S,5R)-1,1,1-Trifluor-4-hydroxy-11-(4-acetyl-3-hydroxy-
2-propylphenoxy)-undeca-6(E),8(Z)-dien-5-yl-7-thio-4-oxo-
4H-1-benzopyran-2-carbonsäure hergestellt wird.
55. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(4R,5S)-1,1,1-Trifluor-4-hydroxy-9-(4-acetyl-3-hydroxy-2-
propylphenoxy)-non-6(Z)-en-5-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-
benzopyran-2-carbonsäuremethylester hergestellt wird.
56. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(4R,5S)-1,1,1-Trifluor-4-hydroxy-9-(4-acetyl-3-hydroxy-2-
propylphenoxy)-non-6(Z)-en-5-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-
benzopyran-2-carbonsäure hergestellt wird.
57. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(5R,6S)-5-Hydroxy-12-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-
dodec-7(Z)-en-6-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-
carbonsäuremethylester hergestellt wird.
58. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(5R,6S)-5-Hydroxy-12-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-
dodec-7(Z)-en-6-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-
carbonsäure hergestellt wird.

59. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(5S,6R)-5-Hydroxy-12-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-
dodec-7-(Z)-en-6-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-
carbonsäuremethylester hergestellt wird.
60. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(5S,6R)-5-Hydroxy-12-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-
dodec-7(Z)-en-6-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-
carbonsäure hergestellt wird.
61. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(4R,5S)-1,1,1-Trifluor-4-hydroxy-11-(4-acetyl-3-hydroxy-2-
propylphenoxy)-undec-6(Z)-en-5-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-
benzopyran-2-carbonsäuremethylester hergestellt wird.
62. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(4R,5S)-1,1,1-Trifluor-4-hydroxy-11-(4-acetyl-3-hydroxy-
2-propylphenoxy)-undec-6(Z)-en-5-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzo-
pyran-2-carbonsäure hergestellt wird.
63. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(5R,6S)-5-Hydroxy-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-
dec-7(Z)-en-6-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-
carbonsäuremethylester hergestellt wird.
64. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(5R,6S)-5-Hydroxy-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-
dec-7(Z)-en-6-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-
carbonsäure hergestellt wird.
65. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(5S,6R)-5-Hydroxy-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-
dec-7(Z)-en-6-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-
carbonsäuremethylester hergestellt wird.

- 90 -

66. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(5S,6R)-5-Hydroxy-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-
dec-7(Z)-en-6-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-
carbonsäure hergestellt wird.
67. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(5S,6R)-5-Hydroxy-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-
dec-7(Z)-en-6-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-
(N-benzolsulfonamidyl)carboxamid hergestellt wird.
68. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-8-(3-acetyl-
4-hydroxy-5-propylphenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-
4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester hergestellt
wird.
69. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-8-(3-acetyl-
4-hydroxy-5-propylphenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-
4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure hergestellt wird.
70. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(4RS,5SR)-1-Methoxy-carbonyl-4-hydroxy-9-(4-acetyl-3-
hydroxy-2-propylphenoxy)-non-6(Z)-en-5-yl-7-thio-4-oxo-
4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester hergestellt wird.
71. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(4RS,5SR)-1-Carboxy-4-hydroxy-9-(4-acetyl-3-hydroxy-2-
propylphenoxy)-non-6(Z)-en-5-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-
benzopyran-2-carbonsäure oder ihres Dinatriumsalzes herge-
stellt wird.
72. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-10-(4-acetyl-
3-hydroxy-2-propylphenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-

4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester hergestellt wird.

73. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-deca-3-(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure hergestellt wird.
74. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-methylphenyl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester hergestellt wird.
75. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(1R,2S)-1-hydroxy-1-(3-methylphenyl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure hergestellt wird.
76. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(1S,2R)-1-Hydroxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester hergestellt wird.
77. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(1S,2R)-1-Hydroxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure hergestellt wird.
78. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-8-[4-acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester hergestellt wird.

- 92 -

79. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-8-[4-acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure hergestellt wird.
80. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-methylphenyl)-8-[4-acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester hergestellt wird.
81. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-methylphenyl)-8-[4-acetyl-3-hydroxy-2-(3,3,3-trifluorpropyl)-phenoxy]-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure hergestellt wird.
82. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(2-trifluormethylphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethyl-ester hergestellt wird.
83. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(2-trifluormethylphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure hergestellt wird.
84. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(1S,2R)-1-Hydroxy-1-(2-trifluormethylphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester hergestellt wird.

85. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(1S,2R)-1-Hydroxy-1-(2-trifluormethylphenyl)-8-(4-acetyl-
3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-
thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure hergestellt wird.
86. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(4-trifluormethylphenyl)-8-(4-acetyl-
3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-
thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester herge-
stellt wird.
87. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(4-trifluormethylphenyl)-8-(4-acetyl-
3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-
thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure hergestellt wird.
88. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(1S,2R)-1-Hydroxy-1-(4-trifluormethylphenyl)-8-(4-acetyl-
3-hydroxy-3-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-
thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester herge-
stellt wird.
89. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(1S,2R)-1-Hydroxy-1-(4-trifluormethylphenyl)-8-(4-acetyl-
3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-
thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure hergestellt wird.
90. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-8-(4-acetyl-
3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(Z)-en-2-yl-7-thio-4-
oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester hergestellt
wird.

- 94 -

91. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-8-(4-acetyl-
3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(Z)-en-2-yl-7-thio-4-
oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure hergestellt wird.
92. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-9-(4-acetyl-
3-hydroxy-2-propylphenoxy)-nona-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-
thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester herge-
stellt wird.
93. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-9-(4-acetyl-
3-hydroxy-2-propylphenoxy)-nona-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-
thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure hergestellt wird.
94. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-11-
(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-undeca-3(E),5(Z)-
dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethy-
l-ester hergestellt wird.
95. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-11-
(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-undeca-3(E),5(Z)-
dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure
hergestellt wird.
96. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(1R,2S)-1-Hydroxy-1-phenyl-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-
phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-
benzopyran-2-carbonsäuremethylester hergestellt wird.

97. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(1R,2S)-1-Hydroxy-1-phenyl-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure hergestellt wird.
98. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-chlorphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester hergestellt wird.
99. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-chlorphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure hergestellt wird.
100. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-chlorphenyl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester hergestellt wird.
101. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-chlorphenyl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure hergestellt wird.
102. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-methoxyphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester hergestellt wird.
103. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-methoxyphenyl)-8-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure hergestellt wird.

104. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-methoxyphenyl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester hergestellt wird.
105. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-methoxyphenyl)-10-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-deca-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure hergestellt wird.
106. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-8-(4-trifluoracetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester hergestellt wird.
107. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-8-(4-trifluoracetyl-3-hydroxy-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester hergestellt wird.
108. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-8-(4-trifluoracetyl-3-hydroxy-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure hergestellt wird.
109. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(1R,2S)-1-Hydroxy-1-(3-trifluormethylphenyl)-8-(4-trifluoracetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-octa-3(E),5(Z)-dien-2-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure hergestellt wird.

110. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(5R,6S)-1,1,1-Trifluor-5-hydroxy-12-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-dodeca-7(E),9(Z)-dien-6-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester hergestellt wird.
111. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(5R,6S)-1,1,1-Trifluor-5-hydroxy-12-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-dodeca-7(E),9(Z)-dien-6-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure hergestellt wird.
112. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(4R,5S)-1,1,1-Trifluor-4-hydroxy-13-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-trideca-6(E),8(Z)-dien-5-yl-7-thio-4-oxo-4H-benzopyran-2-carbonsäuremethylester hergestellt wird.
113. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(4R,5R)-1,1,1-Trifluor-4-hydroxy-13-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-trideca-6(E),8(Z)-dien-5-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure hergestellt wird.
114. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(4R,5S)-1,1,1-Trifluor-4-hydroxy-13-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-dodeca-6(E),8(Z)-dien-5-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester hergestellt wird.
115. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(4R,5S)-1,1,1-Trifluor-4-hydroxy-12-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-dodeca-6(E),8(Z)-dien-5-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure hergestellt wird.
116. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(5R,6S)-5-Hydroxy-12-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-dodeca-7(E),9(Z)-dien-5-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester hergestellt wird.

- 98 -

117. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(5R,6S)-5-hydroxy-12-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-
dodeca-7(E),9(Z)-dien-6-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-
2-carbonsäure hergestellt wird.
118. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(5R,6S)-5-hydroxy-12-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-
dodeca-7(E),9(Z)-dien-6-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-
2-carbonsäuremethylester hergestellt wird.
119. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(5S,6R)-5-hydroxy-12-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-
dodeca-7(E),9(Z)-dien-6-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-
2-carbonsäure hergestellt wird.
120. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(5R,6S)-5-Hydroxy-14-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-
tetradeca-7(E),9(Z)-dien-6-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-
2-carbonsäuremethylester hergestellt wird.
121. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(5R,6S)-5-Hydroxy-14-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-
tetradeca-7(E),9(Z)-dien-6-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-
2-carbonsäure hergestellt wird.
122. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(5S,6R)-5-Hydroxy-14-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-
tetradeca-7(E),9(Z)-dien-6-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-
2-carbonsäure-methylester hergestellt wird.
123. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(5S,6R)-5-Hydroxy-14-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-
tetradeca-7(E),9(Z)-dien-6-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-
2-carbonsäure hergestellt wird.

- 99 -

124. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(5R,6S)-1,1,1-Trifluor-5-hydroxy-14-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-tetradeca-7(E),9(Z)-dien-6-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester hergestellt wird.
125. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
(5R,6S)-1,1,1-Trifluor-5-hydroxy-14-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-tetradeca-7(E),9(Z)-dien-6-yl-7-thio-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure hergestellt wird.
126. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 69, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 108, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123 und 125, dadurch gekennzeichnet, daß man das Natriumsalz der verfahrensgemäß erhältlichen Verbindung der Formel I bzw. Ia herstellt.