



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 295 839 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
A 61 K 31/35

DEUTSCHES PATENTAMT

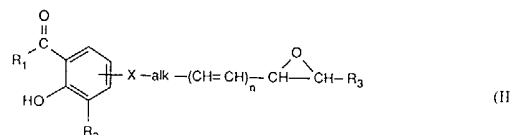
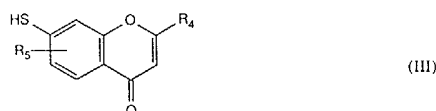
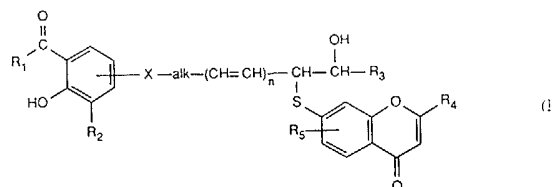
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD C 07 D / 344 080 2	(22)	18.09.90	(44)	14.11.91
(31)	3402/89-4	(32)	19.09.89	(33)	CH

(71) siehe (73)
(72) von Sprecher, Andreas, Dr.; Schaub, Bruno, Dr.; Lang, Robert W., Dr., CH
(73) CIBA-GEIGY AG, Basel, CH

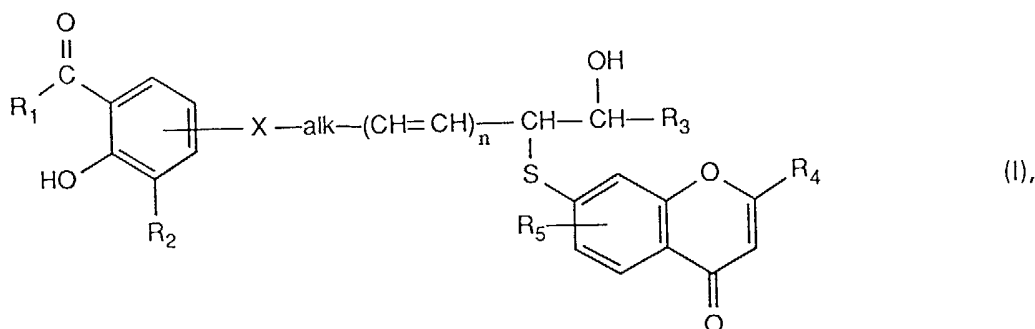
(54) Verfahren zur Herstellung zusätzlicher weiterer neuer Alkanophenone

(55) p-substituierte Alkanophenone; Verfahren;
Herstellung; antiallergische Arzneimittelwirkstoffe;
Leukotrienantagonistische Eigenschaften
(57) p-substituierte Alkanophenone der allgemeinen Formel
(I), worin R_1 gegebenenfalls fluoriertes Niederalkyl
bedeutet, R_2 Wasserstoff, gegebenenfalls fluoriertes
Niederalkyl oder Niederalkenyl darstellt, X Niederalkylen,
Oxy, Thio oder eine direkte Bindung bedeutet, alk
Niederalkylen darstellt, n für 1 oder 2 steht, R_3
gegebenenfalls chloriertes Polyfluorniederalkyl bedeutet,
 R_4 gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy
oder 5-Tetrazolyl darstellt und R_5 für Wasserstoff oder
Niederalkyl steht, haben Leukotrien-antagonistische
Eigenschaften und können als antiallergische
Arzneimittelwirkstoffe verwendet werden. Das Verfahren
zu ihrer Herstellung ist dadurch gekennzeichnet, daß man
ein Epoxid der Formel (II), worin R_1 , R_2 , X, alk, n und R_3
obige Bedeutungen haben, mit einem Thiol der Formel (III),
worin R_4 und R_5 obige Bedeutungen haben, oder einem Salz
davon umsetzt und gewünschtenfalls eine
verfahrensgemäß erhältliche Verbindung in eine andere
Verbindung der Formel I umwandelt, ein verfahrensgemäß
erhältliches Stereoisomergemisch 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)

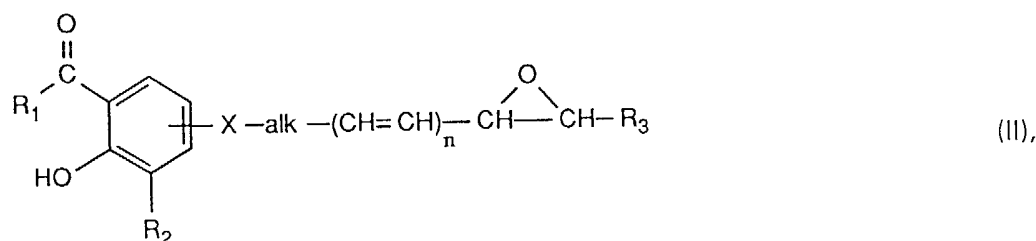


Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung einer p-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 gegebenenfalls chloriertes Polyfluorniederalkyl 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



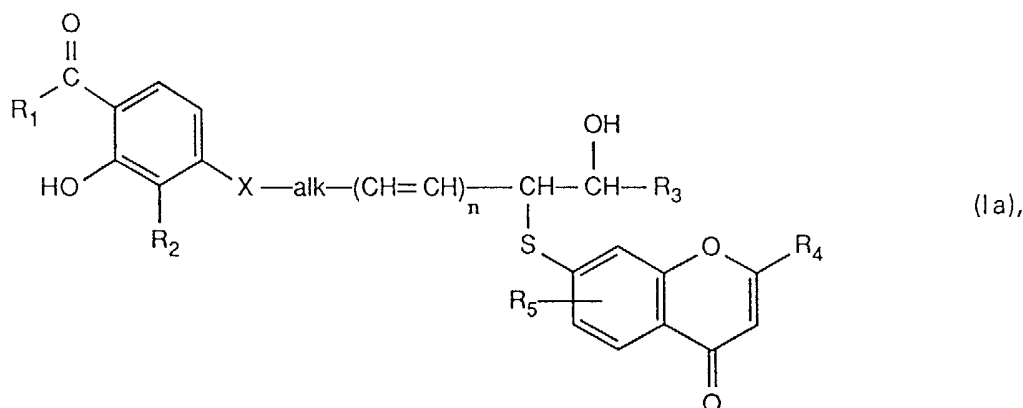
worin R_1 , R_2 , X, alk, n und R_3 obige Bedeutungen haben, mit einem Thiol der Formel



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

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Verbindungen der Formel I, worin R_1 Niederalkyl oder Mono-, Di- oder Polyfluorniederalkyl bedeutet, R_2 Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkenyl oder Mono-, Di- oder Polyfluorniederalkyl darstellt, X Niederalkylen, Oxy oder Thio darstellt, alk Niederalkylen bedeutet, R_3 Polyfluorniederalkyl mit 5 bis 9 Fluoratomen oder chloriertes Polyfluorniederalkyl mit 3 bis 7 Fluoratomen und 2 bis 5 Chloratomen 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-(Benzolsulfonyl)carbamyl bedeutet und R_5 für Wasserstoff oder Niederalkyl steht, oder ihre Salze herstellt.
3. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Verbindungen der Formel I, worin R_1 C_1 - C_4 -Alkyl oder ω,ω,ω -Trifluor- C_1 - C_4 -alkyl bedeutet, R_2 Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, C_2 - C_4 -Alkenyl oder ω,ω,ω -Trifluor- C_1 - C_4 -alkyl darstellt, X C_1 - C_3 -Alkylen, Oxy oder Thio darstellt, alk geradkettiges C_2 - C_6 -Alkylen darstellt n für 1 oder 2 steht, R_3 $\omega,\omega,\omega,\omega$ -1, ω -1-Pentafluor- C_3 - C_7 -alkyl bedeutet, R_4 Carboxy oder N-(Benzolsulfonyl)carbamyl bedeutet, und R_5 für Wasserstoff steht, oder ihre Salze herstellt.

4. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Verbindungen der Formel I, worin die Gruppe X in **para**-Stellung zur R₁-C(=O)-Gruppe gebunden ist, oder ihre Salze herstellt.
5. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Verbindungen der Formel

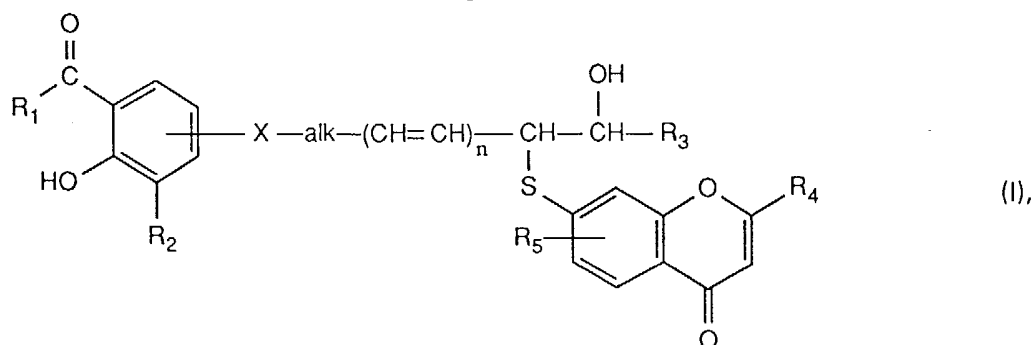


worin R₁ C₁-C₄-Alkyl, bedeutet, R₂ C₁-C₄-Alkyl darstellt, X für Oxy steht, alk C₂-C₆-Alkylen darstellt, n für 1 oder 2 steht, R₃ ω,ω,ω,ω-1,ω-1-Pentafluor-C₃-C₇-alkyl bedeutet, R₄ Carboxy bedeutet, und R₅ Wasserstoff ist, oder ihre Salze herstellt.

6. Verfahren gemäß Anspruch 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Verbindungen der Formel Ia, worin R₁ C₁-C₄-Alkyl bedeutet, R₂ C₁-C₄-Alkyl darstellt, X für Oxy steht, alk C₂-C₅-Alkylen darstellt, n für 2 steht, R₃ ω,ω,ω,ω-1,ω-1-Pentafluor-C₃-C₅-alkyl bedeutet, R₄ Carboxy bedeutet, und R₅ Wasserstoff ist, oder ihre Salze herstellt.
7. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß man eine Verbindung der Formel I bzw. Ia oder ein Salz davon herstellt, worin die mit dem Rest alk verbundene Doppelbindung in (Z)-, d. h. cis-Konfiguration und die gegebenenfalls vorhandene zusätzliche Doppelbindung in (E)-, d. h. trans-Konfiguration vorliegt.
8. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß man eine Verbindung der Formel I bzw. Ia oder ein Salz davon herstellt, worin das mit dem Schwefelatom verbundene Ketten-C-Atom (S)- und das die Hydroxygruppe tragende Ketten-C-Atom (R)-Konfiguration besitzt.
9. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 7-[(6R,7S)-2,2,3,3,3-Pentafluor-6-hydroxy-14-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-tetradeca-8(E),10(Z)-dien-7-yl-thio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester herstellt.
10. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 7-[(6R,7S)-2,2,3,3,3-Pentafluor-6-hydroxy-14-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-tetradeca-8(E),10(Z)-dien-7-yl-thio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure oder ein Salz davon herstellt.
11. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 7-[(6R,7S)-2,2,3,3,3-Pentafluor-4-hydroxy-15-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-pentadeca-8(E),10(Z)-dien-7-yl-thio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester herstellt.
12. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 7-[(6R,7S)-2,2,3,3,3-Pentafluor-4-hydroxy-15-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-pentadeca-8(E),10(Z)-dien-7-yl-thio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure oder ein Salz davon herstellt.
13. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 7-[(6R,7S)-13-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-1,1,1,2,2-pentafluor-6-hydroxy-trideca-8(E),10(Z)-dien-7-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester herstellt.
14. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 7-[(6R,7S)-13-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-1,1,1,2,2-pentafluor-6-hydroxy-trideca-8(E),10(Z)-dien-7-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure oder ein Salz davon herstellt.
15. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 7-[(5R,6S)-14-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-1,1,1,2,2-pentafluor-5-hydroxy-tetradeca-7(E),9(Z)-dien-6-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester herstellt.
16. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 7-[(5R,6S)-14-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-1,1,1,2,2-pentafluor-5-hydroxy-tetradeca-7(E),9(Z)-dien-6-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure oder ein Salz davon herstellt.

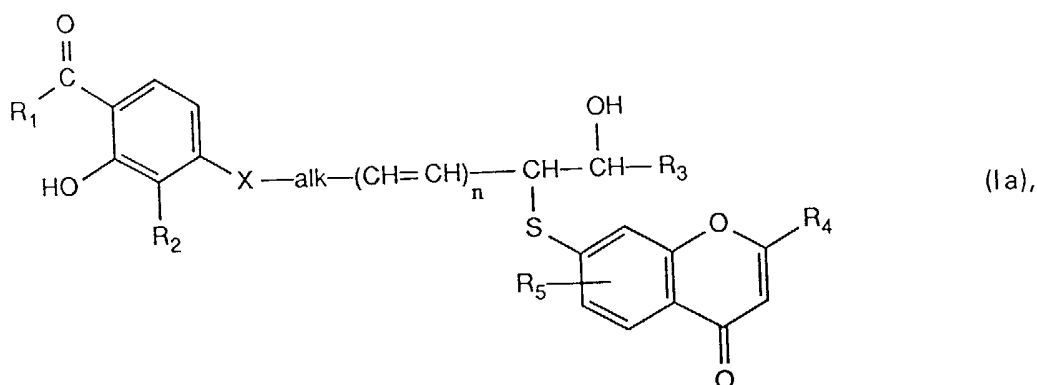
17. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 7-[(5R,6S)-12-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-1,1,1,2,2-pentafluor-5-hydroxy-dodeca-7(E),9(Z)-dien-6-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester herstellt.
18. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 7-[(5R,6S)-12-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-1,1,1,2,2-pentafluor-5-hydroxy-dodeca-7(E),9(Z)-dien-6-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure oder ein Salz davon herstellt.
19. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 7-[(4R,5S)-13-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-1,1,1,2,2-pentafluor-4-hydroxy-trideca-6(E),8(Z)-dien-5-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester herstellt.
20. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 7-[(4R,5S)-13-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-1,1,1,2,2-pentafluor-4-hydroxy-trideca-6(E),8(Z)-dien-5-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure oder ein Salz davon herstellt.
21. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 7-[(4R,5S)-11-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-1,1,1,2,2-pentafluor-4-hydroxy-undeca-6(E),8(Z)-dien-5-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester herstellt.
22. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 7-[(4R,5S)-11-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-1,1,1,2,2-pentafluor-4-hydroxy-undeca-6(E),8(Z)-dien-5-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure oder ein Salz davon herstellt.
23. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 7-[(3R,4S)-12-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-2,2-dichlor-1,1,1-trifluor-3-hydroxy-1-dodeca-7(E),9(Z)-dien-4-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester herstellt.
24. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 7-[(3R,4S)-12-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-2,2-dichlor-1,1,1-trifluor-3-hydroxy-1-dodeca-7(E),9(Z)-dien-4-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure oder ein Salz davon herstellt.
25. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 7-[(5R,6S)-14-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-2,2-dichlor-1,1,1-trifluor-5-hydroxy-tetradeca-7(E),9(Z)-dien-6-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester herstellt.
26. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 7-[(5R,6S)-14-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-2,2-dichlor-1,1,1-trifluor-5-hydroxy-tetradeca-7(E),9(Z)-dien-6-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure oder ein Salz davon herstellt.
27. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 7-[(3R,4S)-10-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-2,2-dichlor-1,1,1-trifluor-3-hydroxy-deca-5(E),7(Z)-dien-4-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester herstellt.
28. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 7-[(3R,4S)-10-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-2,2-dichlor-1,1,1-trifluor-3-hydroxy-deca-5(E),7(Z)-dien-4-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure oder ein Salz davon herstellt.
29. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 7-[(3R,4S)-11-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-2,2-dichlor-1,1,1-trifluor-3-hydroxy-undeca-5(E),7(Z)-dien-4-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester herstellt.
30. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 7-[(3R,4S)-11-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-2,2-dichlor-1,1,1-trifluor-3-hydroxy-undeca-5(E),7(Z)-dien-4-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure oder ein Salz davon herstellt.
31. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 7-[(3R,4S)-13-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-2,2-dichlor-1,1,1-trifluor-3-hydroxy-trideca-5(E),7(Z)-dien-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester herstellt.
32. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 7-[(3R,4S)-13-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-2,2-dichlor-1,1,1-trifluor-3-hydroxy-trideca-5(E),7(Z)-dien-4-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure oder ein Salz davon herstellt.
33. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 7-[(3R,4S)-14-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-2,2-dichlor-1,1,1-trifluor-3-hydroxy-tetradeca-5(E),7(Z)-dien-4-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester herstellt.
34. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 7-[(3R,4S)-14-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-2,2-dichlor-1,1,1-trifluor-3-hydroxy-tetradeca-5(E),7(Z)-dien-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure oder ein Salz davon herstellt.
35. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 7-[(5R,6S)-14-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-2,2-dichlor-1,1,1-trifluor-5-hydroxy-tetradeca-7(E),9(Z)-dien-6-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester herstellt.

36. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 7-[(5R,6S)-14-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-2,2-dichlor-1,1,1-trifluor-5-hydroxy-tetradeca-7(E),9(Z)-dien-6-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure oder ein Salz davon herstellt.
37. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 7-[(5R,6S)-13-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-2,2-dichlor-1,1,1-trifluor-5-hydroxy-trideca-7(E),9(Z)-dien-6-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester herstellt.
38. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 7-[(5R,6S)-13-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-2,2-dichlor-1,1,1-trifluor-5-hydroxy-trideca-7(E),9(Z)-dien-6-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure oder ein Salz davon herstellt.
39. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 7-[(5R,6S)-12-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-2,2-dichlor-1,1,1-trifluor-5-hydroxy-dodeca-7(E),9(Z)-dien-6-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester herstellt.
40. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 7-[(5R,6S)-12-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-2,2-dichlor-1,1,1-trifluor-5-hydroxy-dodeca-7(E),9(Z)-dien-6-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure oder ein Salz davon herstellt.
41. Neue p-substituierte Alkanophenone der allgemeinen Formel



- worin R_1 gegebenenfalls fluoriertes Niederalkyl bedeutet, R_2 Wasserstoff, gegebenenfalls fluoriertes Niederalkyl oder Niederalkenyl darstellt, X Niederalkylen, Oxy, Thio oder eine direkte Bindung bedeutet, alk Niederalkylen darstellt, n für 1 oder 2 steht, R_3 gegebenenfalls chloriertes Polyfluorniederalkyl bedeutet, R_4 gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy oder 5-Tetrazolyl darstellt und R_5 für Wasserstoff oder Niederalkyl steht, und ihre Salze.
42. Verbindungen gemäß Anspruch 1, 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 Polyfluorniederalkyl mit 5 bis 9 Fluoratomen oder chloriertes Polyfluorniederalkyl mit 3 bis 7 Fluoratomen und 2 bis 5 Chloratomen 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-(Benzolsulfonyl)carbamyl bedeutet und R_5 für Wasserstoff oder Niederalkyl steht, und ihre Salze.
43. Verbindungen gemäß Anspruch 41, worin R_1 C_1 - C_4 -Alkyl oder ω,ω,ω -Trifluor- C_1 - C_4 -alkyl bedeutet, R_2 Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, C_2 - C_4 -Alkenyl oder ω,ω,ω -Trifluor- C_1 - C_4 -alkyl darstellt, X C_1 - C_3 -Alkylen, Oxy oder Thio darstellt, alk geradkettiges C_2 - C_6 -Alkylen darstellt n für 1 oder 2 steht, R_3 $\omega,\omega,\omega,\omega$ -1, ω -1-Pentafluor- C_3 - C_7 -alkyl bedeutet, R_4 Carboxy oder N-(Benzolsulfonyl)carbamyl bedeutet, und R_5 für Wasserstoff steht, und ihre Salze.
44. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, worin die Gruppe X in **para**-Stellung zur R_1 -C(=O)-Gruppe gebunden ist, und ihre Salze.

45. Verbindungen gemäß Anspruch 41, der Formel



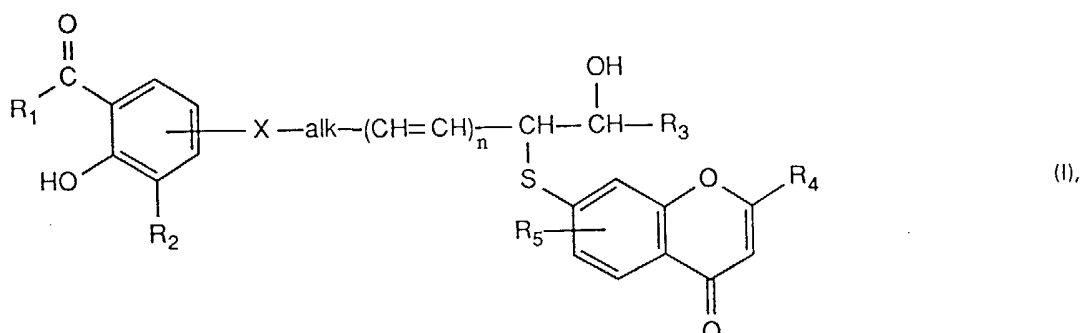
worin R₁ C₁-C₄-Alkyl bedeutet, R₂ C₁-C₄-Alkyl darstellt, X für Oxy steht, alk C₂-C₆-Alkylen darstellt, n für 1 oder 2, steht, R₃ ω,ω,ω,ω-1,ω-1-Pentafluor-C₃-C₇-alkyl bedeutet, R₄ Carboxy bedeutet, und R₅ Wasserstoff ist, und ihre Salze.

46. Verbindungen gemäß Anspruch 5, der Formel Ia, worin R₁ C₁-C₄-Alkyl bedeutet, R₂ C₁-C₄-Alkyl darstellt, X für Oxy steht, alk C₂-C₅-Alkylen darstellt, n für 2 steht, R₃ ω,ω,ω,ω-1,ω-1-Pentafluor-C₃-C₅-alkyl bedeutet, R₄ Carboxy bedeutet, und R₅ Wasserstoff ist, und ihre Salze.
47. Eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, worin die mit dem Rest alk verbundene Doppelbindung in (Z)-, d. h. cis-Konfiguration und die gegebenenfalls vorhandene zusätzliche Doppelbindung in (E)-, d. h. trans-Konfiguration vorliegt.
48. Eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, worin das mit dem Schwefelatom verbundene Ketten-C-Atom (S)- und das die Hydroxygruppe tragende Ketten-C-Atom (R)-Konfiguration besitzt.
49. 7-[(6R,7S)-2,2,3,3,3-Pentafluor-6-hydroxy-14-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-tetradeca-8(E),10(Z)-dien-7-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester.
50. 7-[(6R,7S)-2,2,3,3,3-Pentafluor-6-hydroxy-14-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-tetradeca-8(E),10(Z)-dien-7-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure oder ein Salz davon.
51. 7-[(6R,7S)-2,2,3,3,3-Pentafluor-4-hydroxy-15-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-pentadeca-8(E),10(Z)-dien-7-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester.
52. 7-[(6R,7S)-2,2,3,3,3-Pentafluor-4-hydroxy-15-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-pentadeca-8(E),10(Z)-dien-7-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure oder ein Salz davon.
53. Eine Verbindung gemäß Anspruch 41 ausgewählt aus
- 7-[(6R,7S)-13-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-1,1,1,2,2-pentafluor-6-hydroxy-trideca-8(E),10(Z)-dien-7-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester;
 - 7-[(6R,7S)-13-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-1,1,1,2,2-pentafluor-6-hydroxy-trideca-8(E),10(Z)-dien-7-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure oder einem ihrer Salze;
 - 7-[(5R,6S)-14-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-1,1,1,2,2-pentafluor-5-hydroxy-tetradeca-7(E),9(Z)-dien-6-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester;
 - 7-[(5R,6S)-14-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-1,1,1,2,2-pentafluor-5-hydroxy-tetradeca-7(E),9(Z)-dien-6-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure oder einem ihrer Salze;
 - 7-[(5R,6S)-12-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-1,1,1,2,2-pentafluor-5-hydroxy-dodeca-7(E),9(Z)-dien-6-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester;
 - 7-[(5R,6S)-12-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-1,1,1,2,2-pentafluor-5-hydroxy-dodeca-7(E),9(Z)-dien-6-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure oder einem ihrer Salze;
 - 7-[(4R,5S)-13-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-1,1,1,2,2-pentafluor-4-hydroxy-trideca-6(E),8(Z)-dien-5-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester;
 - 7-[(4R,5S)-13-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-1,1,1,2,2-pentafluor-4-hydroxy-trideca-6(E),8(Z)-dien-5-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure oder einem ihrer Salze;
 - 7-[(4R,5S)-11-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-1,1,1,2,2-pentafluor-4-hydroxy-undeca-6(E),8(Z)-dien-5-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester;
 - 7-[(4R,5S)-11-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-1,1,1,2,2-pentafluor-4-hydroxy-undeca-6(E),8(Z)-dien-5-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure oder einem ihrer Salze;
 - 7-[(3R,4S)-12-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-2,2-dichlor-1,1,1-trifluor-3-hydroxy-1-dodeca-7(E),9(Z)-dien-4-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester;

- 7-[(3R,4S)-12-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-2,2-dichlor-1,1,1-trifluor-3-hydroxy-1-dodeca-7(E),9(Z)-dien-4-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure oder einem ihrer Salze;
 7-[(5R,6S)-14-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-2,2-dichlor-1,1,1-trifluor-5-hydroxy-tetradeca-7(E),9(Z)-dien-6-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester und
 7-[(5R,6S)-14-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-2,2-dichlor-1,1,1-trifluor-5-hydroxy-tetradeca-7(E),9(Z)-dien-6-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure und ihrem Natrium Salz.
54. Eine Verbindung ausgewählt aus
 7-[(3R,4S)-10-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-2,2-dichlor-1,1,1-trifluor-3-hydroxy-deca-5(E),7(Z)-dien-4-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester;
 7-[(3R,4S)-10-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-2,2-dichlor-1,1,1-trifluor-3-hydroxy-deca-5(E),7(Z)-dien-4-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure oder einem ihrer Salze;
 7-[(3R,4S)-11-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-2,2-dichlor-1,1,1-trifluor-3-hydroxy-undeca-5(E),7(Z)-dien-4-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester;
 7-[(3R,4S)-11-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-2,2-dichlor-1,1,1-trifluor-3-hydroxy-undeca-5(E),7(Z)-dien-4-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure oder einem ihrer Salze;
 7-[(3R,4S)-13-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-2,2-dichlor-1,1,1-trifluor-3-hydroxy-trideca-5(E),7(Z)-dien-4-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester;
 7-[(3R,4S)-13-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-2,2-dichlor-1,1,1-trifluor-3-hydroxy-trideca-5(E),7(Z)-dien-4-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure oder einem ihrer Salze;
 7-[(3R,4S)-14-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-2,2-dichlor-1,1,1-trifluor-3-hydroxy-tetradeca-5(E),7(Z)-dien-4-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester;
 7-[(3R,4S)-14-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-2,2-dichlor-1,1,1-trifluor-3-hydroxy-tetradeca-5(E),7(Z)-dien-4-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure oder einem ihrer Salze;
 7-[(5R,6S)-14-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-2,2-dichlor-1,1,1-trifluor-5-hydroxy-tetradeca-7(E),9(Z)-dien-6-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester;
 7-[(5R,6S)-14-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-2,2-dichlor-1,1,1-trifluor-5-hydroxy-tetradeca-7(E),9(Z)-dien-6-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure oder einem ihrer Salze;
 7-[(5R,6S)-13-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-2,2-dichlor-1,1,1-trifluor-5-hydroxy-trideca-7(E),9(Z)-dien-6-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester;
 7-[(5R,6S)-13-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-2,2-dichlor-1,1,1-trifluor-5-hydroxy-trideca-7(E),9(Z)-dien-6-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure oder einem ihrer Salze;
 7-[(5R,6S)-12-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-2,2-dichlor-1,1,1-trifluor-5-hydroxy-dodeca-7(E),9(Z)-dien-6-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester und
 7-[(5R,6S)-12-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-2,2-dichlor-1,1,1-trifluor-5-hydroxy-dodeca-7(E),9(Z)-dien-6-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure oder einem ihrer Salze.
55. Eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 41 bis 54 zur Anwendung in einem Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers.
56. Pharmazeutische Präparate, als pharmazeutischer Wirkstoff enthaltend eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 41 bis 55.

Verfahren zur Herstellung zusätzlicher weiterer neuer Alkanophenone

Die Erfindung betrifft ein 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 gegebenenfalls chloriertes Polyfluorniederalkyl bedeutet, R_4 gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy oder 5-Tetrazolyl darstellt und R_5 für Wasserstoff oder Niederalkyl steht, und ihrer Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung dieser enthaltender pharmazeutischer Präparate.

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

Veräthertes bzw. verestertes Hydroxy ist beispielsweise Niederal koxyl bzw. Halogen.

Gegebenenfalls niederal kyliertes Amino ist beispielsweise Amino, Niederal kylamino oder insbesondere Diniederal kylamino.

Gegebenenfalls verestertes oder amidiertes Carboxy ist Carboxy, verestertes Carboxy, wie Niederal koxycarbonyl, oder amidiertes Carboxy, wie Carbamyl oder N-Mono- oder N,N-Diniederal kylcarbamyl, oder vorzugsweise im Phenylteil gegebenenfalls durch Niederal kyl, Niederal koxyl und/oder Halogen substituiertes N-(Benzolsulfonyl)carbamyl. Im Phenylteil gegebenenfalls wie angegeben substituiertes N-(Benzolsulfonyl)carbamyl ist beispielsweise unsubstituiert oder, vorzugsweise in ortho-Stellung, monosubstituiert. Als gegebenenfalls veresteter oder amidierter Carboxysubstituent ist Carboxy und verestertes Carboxy, insbesondere Niederal koxycarbonyl, 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:

Niederal kyl 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. Niederal kyl R_1 , R_5 bzw. als Substituent von Phenyl bzw. N-(Benzolsulfonyl)carbamyl ist vorzugsweise C_1-C_4 -Alkyl, z.B.

Methyl, Niederal kyl R_2 vorzugsweise C_2-C_5 -Alkyl, z.B. Propyl.

Mono-, Di- oder Polyfluorniederal kyl R_1 und R_2 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 Niederal kyl R_1 ist insbesondere Trifluormethyl und fluoriertes Niederal kyl R_2 vorzugsweise ω,ω,ω -Trifluor- C_2-C_4 -alkyl, z.B. 3,3,3-Trifluorpropyl.

Gegebenenfalls chloriertes Polyfluorniederal kyl R_3 weist mindestens 5, beispielsweise 5 bis und mit 9, Fluoratome bzw. mindestens 3, beispielsweise bis und mit 7, Fluoratome sowie mindestens 2, beispielsweise 2 bis 5, Chloratome auf und bedeutet z.B. $\omega,\omega,\omega,\omega-1,\omega-1$ -Pentafluor- C_3-C_7 -alkyl, wie 2,2,3,3,3-Pentafluorpropyl, 3,3,4,4,4-Pentafluorbutyl, 4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl oder 5,5,6,6,6-Pentafluorhexyl bzw. ω,ω,ω -Trifluor- $\omega-1,\omega$ -dichlor- C_2-C_5 -alkyl, wie 1,1-Dichlor-2,2,2-trifluoräthyl, 2,2-Dichlor-3,3,3-trifluorpropyl, 3,3-Dichlor-4,4,4-trifluorbutyl oder 4,4-Dichlor-5,5,5-trifluorpentyl.

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

Niederal kylen 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.

Niederal koxyl ist beispielsweise C_1-C_4 -Alkoxy, wie Methoxy.

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

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

Diniederal kylamino ist beispielsweise Di- C_1-C_4 -alkylamino, wie Dimethylamino, Diäthylamino oder N-Äthyl-N-methyl-amino. N-Mono- oder N,N-Diniederal kylcarbamyl ist beispielsweise N- C_1-C_4 -Alkyl- oder N,N-Di- C_1-C_4 -alkylcarbamyl, wie N-Methyl-, N-Äthyl- oder N,N-Dimethylcarbamyl.

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

Die meisten Verbindungen der Formel I können, ihrem individuellen Charakter nach, auch in Form von Salzen vorliegen.

Diejenigen davon, welche eine genügende Acidität haben, wie insbesondere die mit Carboxy-, Tetrazolyl- oder Sulfamylgruppen, 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 Triniederal kylenaminen, 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.

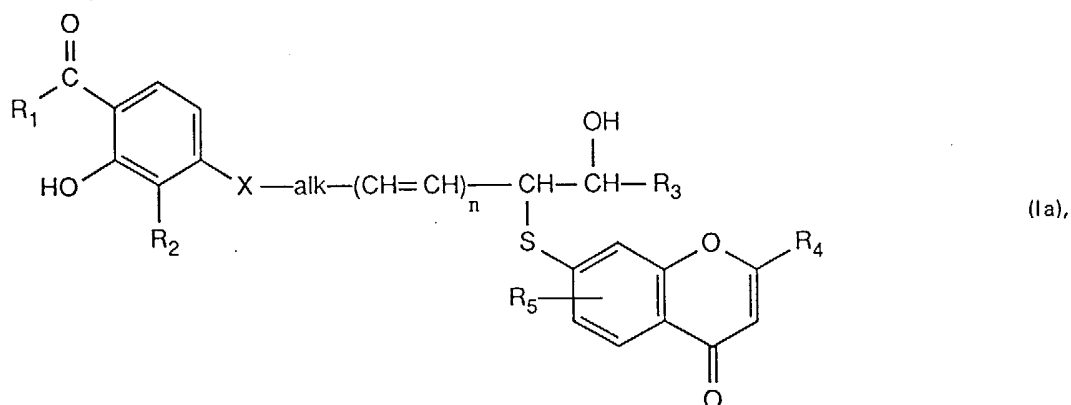
So hemmen sie z.B. **in vitro** im Konzentrationsbereich von etwa 0,001–1,0 $\mu\text{Mol/l}$ die durch Leukotrien- D_4 (LTD_4) induzierte Kontraktion eines glatten Muskels. Dieser sogenannte LTD_4 -Antagonismus wird experimentell z.B. folgendermaßen ermittelt: In Segmenten, die dem Ileum eines 300–400 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 LTD_4 -antagonisierender Effekt nachgewiesen werden.

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

Dank dieser wertvollen pharmakologischen Eigenschaften können die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I überall dort therapeutische Anwendung finden, wo die Wirkung der Leukotriene zu krankhaften Zuständen führt und diese mildern oder beheben. Demzufolge können sie beispielsweise zur Behandlung allergischer Zustände und Erkrankungen, wie insbesondere Asthma, aber auch Heufieber sowie obstruktiver Lungenkrankheiten einschließlich zystischer Fibrose, verwendet werden. Ebenfalls sind sie, dank ihrer antiinflammatorischen Wirksamkeit, als entzündungshemmende Mittel, insbesondere als externe (topische) Hautphlogistatika für die Behandlung entzündlicher Dermatosen jeglicher Genese, wie bei leichten Hautirritationen, Kontaktdermatitis, Exanthenen und Verbrennungen, sowie als Schleimhautphlogistatika 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 Erfindung betrifft in erster Linie Verbindungen der Formel I, worin R^1 Niederalkyl oder Mono-, Di- oder Polyfluorniederalkyl bedeutet, R_2 Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkenyl oder Mono-, Di- oder Polyfluorniederalkyl darstellt, X Niederalkyl, Oxy oder Thio darstellt, alk Niederalkyl, bedeutet, R_3 Polyfluorniederalkyl mit 5 bis 9 Fluoratomen oder chloriertes Polyfluorniederalkyl mit 3 bis 7 Fluoratomen und 2 bis 5 Chloratomen bedeutet, R_4 Carboxy, Niederalcoxycarbonyl, 5-Tetrazolyl, Carbamyl, N-Mono- oder N,N-Diniederalkylcarbamyl oder gegebenenfalls im Phenylteil durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen und/oder Trifluormethyl substituiertes N-(Benzolsulfonyl)carbamyl bedeutet und R_5 für Wasserstoff oder Niederalkyl steht, und ihre Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbare Salze.

Die Erfindung betrifft vorzugsweise solche Verbindungen, worin die Gruppe X in *para*-Stellung zur $R_1-C(=O)$ -Gruppe gebunden ist, d. h. Verbindungen der Formel



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

Die Erfindung betrifft vor allem Verbindungen der Formel I bzw. Ia, worin R_1 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 -Alkyl, wie Methylen, Oxy oder Thio darstellt, alk geradkettiges C_2-C_6 -Alkyl, wie Äthylen, 1,3-Propylen oder 1,4-Butylen, darstellt n für 1 oder 2 steht, R_3 ω,ω,ω -1, ω -1-Pentafluor- C_3-C_7 -Alkyl, wie 2,2,3,3,3-Pentafluorpropyl, 3,3,4,4,4-Pentafluorbutyl, 4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl oder 5,5,6,6,6-Pentafluorhexyl, bzw. ω,ω,ω -Trifluor- ω -1, ω -dichlor- C_2-C_5 -alkyl, wie 1,1-Dichlor-2,2,2-trifluoräthyl, 2,2-Dichlor-3,3,3-trifluorpropyl, 3,3-Dichlor-4,4,4-trifluorbutyl oder 4,4-Dichlor-5,5,5-trifluorpentyl bedeutet, R_4 Carboxy oder N-(Benzolsulfonyl)carbamyl 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.

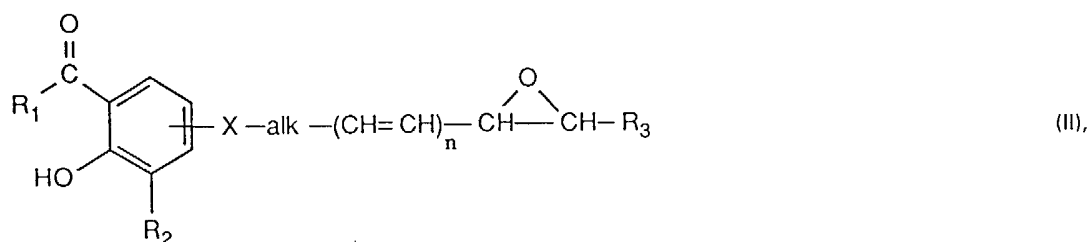
Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel Ia, worin R_1 C_1-C_4 -Alkyl, wie Methyl, bedeutet, R_2 C_1-C_4 -Alkyl, wie Propyl, darstellt, X für Oxy steht, alk C_2-C_6 -Alkyl, wie Äthylen, 1,3-Propylen oder 1,4-Butylen, darstellt, n für 1 oder vorzugsweise 2 steht, R_3 ω,ω,ω -1, ω -1-Pentafluor- C_3-C_7 -alkyl, wie 2,2,3,3,3-Pentafluorpropyl, 3,3,4,4,4-Pentafluorbutyl oder 4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl, bzw. ω -1, ω -1-Dichlor- ω,ω,ω -trifluor- C_2-C_5 -alkyl, wie 1,1-Dichlor-2,2,2-trifluoräthyl, 2,2-Dichlor-3,3,3-trifluorpropyl, 3,3-Dichlor-4,4,4-trifluorbutyl oder 4,4-Dichlor-5,5,5-trifluorpentyl, bedeutet, R_4 Carboxy 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 ihre Salze, insbesondere pharmazeutisch verwendbaren Salze.

Die Erfindung betrifft in allererster Linie 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 -Alkyl, wie Äthylen, 1,3-Propylen oder 1,4-Butylen darstellt, n für 2 steht, R_3 ω,ω,ω -1, ω -1-Pentafluor- C_3-C_5 -alkyl, wie 4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl, oder ω -1, ω -1-Dichlor- ω,ω,ω -trifluor- C_3-C_5 -alkyl, wie 4,4-Dichlor-5,5,5-trifluorpentyl, 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 umgesetzt und gewünschtenfalls eine verfahrensgemäß erhältliche Verbindung in eine andere Verbindung der Formel I umwandelt, ein verfahrensgemäß erhältliches Stereoisomerenmisch in die Komponenten auftrennt und/oder eine verfahrensgemäß erhältliche freie Verbindung in ein Salz oder ein verfahrensgemäß erhältliches Salz in die freie Verbindung oder in ein anderes Salz überführt.

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

In einer bevorzugten Ausführungsform geht man von Komponenten II und III aus, worin R_4 verestertes Carboxy oder Tetrazolyl und R_3 die angegebene Bedeutung haben, hydrolysiert R_4 (gegebenenfalls selektiv) zu Carboxy und überführt dieses gewünschtenfalls in amidiertes Carboxy.

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

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



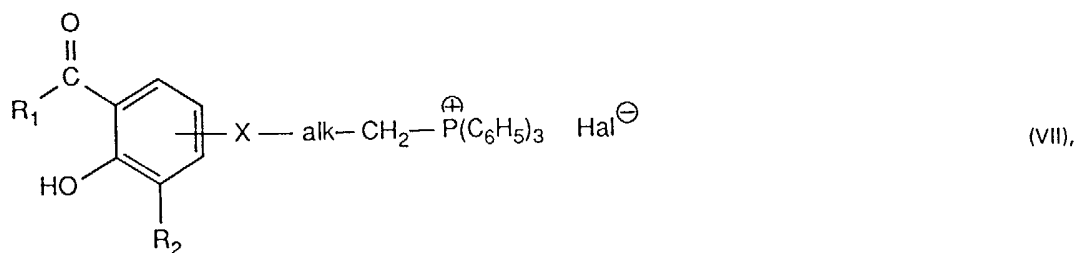
ausgegangen, worin A und R_3 die oben angegebenen Bedeutungen haben. Diese Verbindung wird mit Formylmethyltriphenylphosphoran (oder einem äquivalenten Reagenz) kondensiert, wobei das entsprechende trans-3- R_3 -Prop-2-enal der Formel



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

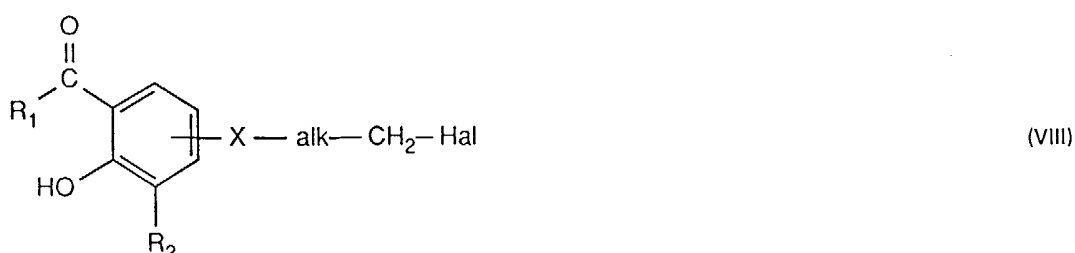


resultiert. Der Epoxyaldehyd VI kann dann durch Kondensation mit einem Phosphoniumhalogenid

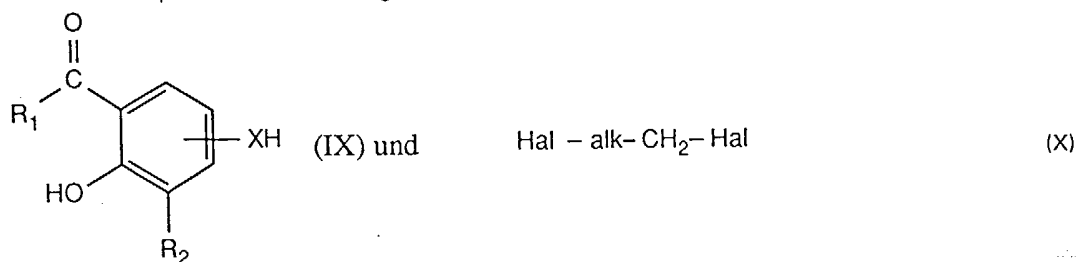


worin R_1 , R_2 und alk die angegebenen Bedeutungen haben und Hal ein Halogenatom vorzugsweise Brom, darstellt, und einer Base, z.B. Natriumamid, in Tetrahydrofuran zu dem entsprechenden Epoxid II, worin R_4 verestertes Carboxy bedeutet und n für 1 steht, umgesetzt werden.

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

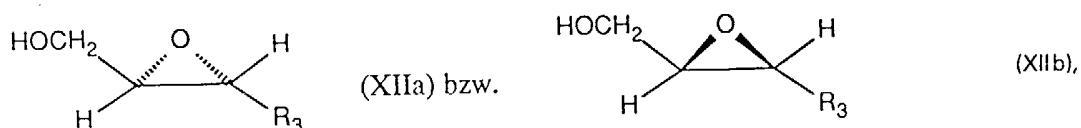


in üblicher Weise miteinander kondensiert.

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

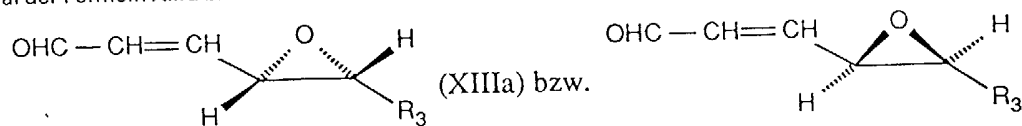


worin R_3 obige Bedeutung hat, beispielsweise mittels Tertiärbuthydroperoxid in Gegenwart von Titantertraisopropanolat und eines D- bzw. L-Weinsäurediniederalkylesters, epoxidiert, bei Verwendung eines D-Weinsäureesters erhält man dabei vorwiegend 2R,3R-Epoxy-3- R_3 -propanol XII a bzw. bei der Verwendung eines L-Weinsäureesters vorwiegend das entsprechende 2S,3S-Epoxy-3- R_3 -propanol XII b



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 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 4R,5R- bzw. 4S,5S-4,5-Epoxy-5-R₃-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 Carboxy hydrolisieren, vorzugsweise unter basischen Bedingungen, z. B. in Gegenwart von Natronlauge, und vorzugsweise in einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, Dioxan oder einem Niederalkanol, wie Methanol oder Äthanol. Umgekehrt kann man Carboxy R₄ in üblicher Weise verestern.

Freies oder verestertes Carboxy R₄ kann ferner in üblicher Weise amidiert werden, beispielsweise durch Behandeln mit Ammoniak oder einem Mono- oder Diniederalkylamin. Beispielsweise kann man Carboxy R₄ in üblicher Weise, z. B. in Gegenwart eines Carbodiimidsalzes, z. B. von N-Äthyl-N-(3-dimethylamino-propyl)-carbodiimid-hydrochlorid, und 4-Dimethylaminopyridin, mit einem gegebenenfalls substituierten Benzolsulfamid in die entsprechenden N-Benzolsulfamidoyl-carbamylgruppen überführen.

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

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

In stereochemischer Hinsicht wird jedoch sowohl die erfindungsgemäße Kondensation der Komponenten II und III, wie auch die Herstellung der Ausgangsstoffe vornehmlich so durchgeführt, daß man jeweils stereotaktisch einheitliche Ausgangsstoffe einsetzt, die Reaktionen nach Möglichkeit stereoselektiv, z. B. durch Einsatz von stereotaktisch einheitlichen, optisch aktiven Reagenzien 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 stereoisomere Epoxid II mit der im Endstoff bevorzugten Stereotaxie der Doppelbindung(en) und zwar in racemischer 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 bevorzugten Konfiguration am (C-S)-C-Atom entgegengesetzter Konfiguration am die Bindung mit dem S-Atom eingehenden Oxiran-C-Atom verwendet.

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

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

Die Erfindung betrifft auch diejenigen Ausführungsformen des Verfahrens, nach denen man von einer auf irgendeiner Stufe des Verfahrens als Zwischenprodukt erhältlichen Verbindung ausgeht und die fehlenden Schritte durchführt oder einen

Ausgangsstoff in Form eines Salzes verwendet oder unter den Reaktionsbedingungen bildet.

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

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

Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls pharmazeutische Zusammensetzungen und Arzneimittel, welche eine der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz davon enthalten. Bei den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen handelt es sich insbesondere um solche, die zur lokalen Verabreichung und vor allem zur Inhalationsverabreichung, z. B. in Form eines Aerosols, mikropulverisierten Pulvers oder einer feinversprühten Lösung, an Säuger, vor allem Menschen, bestimmt sind und den Wirkstoff allein oder zusammen mit einem pharmazeutisch anwendbaren Trägermaterial enthalten.

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

aktive Verbindung in wäßriger oder ölicher 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 Äthanol und Wasser, oder einem Gemisch solcher Lösungsmittel. Sie können nach Bedarf auch andere pharmazeutische Hilfsstoffe, wie nichtionische 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°C und $+10^{\circ}\text{C}$) siedenden Flüssigkeit, wie einem mindestens teilweise fluorierten polyhalogenierten Niederalkan, oder einem Gemisch solcher Flüssigkeiten, vermischt ist. Derartige pharmazeutische Zusammensetzungen, welche vorwiegend als Zwischenprodukte oder Vorratsgemische für die Herstellung der entsprechenden Arzneimittel in fertiger Form verwendet werden, enthalten den Wirkstoff üblicherweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis etwa 10, insbesondere von etwa 0,3 bis etwa 3 Gew.-%. Zur Herstellung von Arzneimitteln in fertiger Form wird eine solche pharmazeutische Zusammensetzung in geeignete Behälter, wie Flakons und Druckflaschen, abgefüllt, welche mit einer für solche Zwecke geeigneten Versprühungseinrichtung bzw. Ventil versehen sind. Das Ventil ist vorzugsweise als ein Dosierventil konstruiert, welches bei der Betätigung eine vorbestimmte Menge der Flüssigkeit, entsprechend einer vorbestimmten Dosis des Wirkstoffs, freigibt. Bei Herstellung der fertigen Arzneimittelform kann man auch so vorgehen, daß entsprechende Mengen der als Vorratslösung vorliegenden pharmazeutischen Zusammensetzung und des Treibmittels separat in die Behälter abgefüllt werden und erst dort zur Vermischung kommen. Die Dosierung des zu verabreichenden Wirkstoffs der Formel I und die Häufigkeit der Verabreichung hängen ab von der jeweiligen Wirksamkeit bzw. der Länge der Wirkung jeder individueller dieser Verbindungen, von der Stärke der zu behandelnden Krankheit bzw. ihrer Symptome sowie vom Geschlecht, Alter, Gewicht und individueller Ansprechbarkeit des zu behandelnden Säugers. Im Durchschnitt dürfte die empfohlene tägliche Dosis einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I bei einem 75 kg schweren Säuger (in erster Linie Menschen) im Bereich von etwa 10 bis etwa 500, vorzugsweise zwischen etwa 25 bis etwa 250 mg liegen, wobei die Verabreichung zweckmäßig nach Bedarf in mehreren Dosen pro Tag erfolgen kann. Die Erfindung betrifft auch die Anwendung der erfindungsgemäßen Wirkstoffe der Formel I zur Linderung oder Behebung krankhafter Zustände und/oder Symptome des Körpers eines Säugers, insbesondere des Menschen, welche auf die Einwirkung von Leukotrienen zurückzuführen sind und insbesondere bei Asthma vorkommen. Diese Anwendung bzw. die entsprechende Heilmethode, ist durch die Behandlung des leidenden Körpers bzw. Körperteils mit einer antiallergisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel I allein oder in Form eines Arzneimittels, insbesondere einer zur Inhalation bestimmten pharmazeutischen Zusammensetzung, charakterisiert. Unter der Bezeichnung „eine antiallergisch wirksame Menge“ ist eine solche Menge des Wirkstoffes zu verstehen, die zu einer signifikanten Inhibition der durch Leukotriene verursachten Kontraktionen ausreicht. Die folgenden Beispiele illustrieren näher die vorliegende Erfindung, ohne sie in ihrem Umfang einzuschränken. Alle Temperaturen sind in Celsiusgraden angegeben.

Beispiel 1

7-[(6R,7S)-15-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-1,1,1,2,2-pentafluor-6-hydroxy-pentadeca-8(E),10(Z)-dien-7-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäuremethylester

Die Lösung von 1,49 g (6R,7S)-15-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-6,7-epoxy-1,1,1,2,2-pentafluor-pentadeca-8(E),10(Z)-dien in 100 ml abs. Methanol wird unter Argon mit 3,3 ml Triäthylamin und 1,05 g 7-Mecaptochromon-2-carbonsäuremethylester 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann eingedampft. Der Rückstand wird in Essigester gelöst und über Kieselgel filtriert. Das Filtrat wird mit 25 ml 1 n-Salzsäure und 4 mal mit je 25 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Reinigung des Rückstandes durch Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Essigester (3:2) als Laufmittel liefert die Titelverbindung als hellgelben Schaum; Smp.: $48-49^{\circ}\text{C}$; Rf (Hexan:Essigester 3:2) = 0,33; $[\alpha]_{\text{D}_{20}}(\text{CHCl}_3, 0,230\%) = 67,4 \pm 4,3^{\circ}$; UV-Spektrum (CHCl_3): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 271 (25120), 285 (22080), 324 (14000)$.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) 5,5,5,4,4-Pentafluor-1-penten

Methode A: In einem 1 l fassenden 3-Halskolben mit Trockeneiskühler und Gaseinleitungsrohr werden bei 20°C innerhalb von 20 Minuten 39,5 g (160 mmol) gasförmiges Pentafluoräthyljodid in eine Suspension von 20,2 g (180 mmol) aktiviertem Cadmiumpulver in 100 ml trockenem Dimethylformamid eingeleitet. Nach 5minütiger Induktionsperiode setzt eine stark exotherme Reaktion ein. Das Reaktionsgemisch wird 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und dann unter Stickstoff über Filterflocken filtriert. Danach wird die hellgrüne, cadmiumorganische Lösung bei 0°C mit 17,2 g (120 mmol) Kupfer(II)-bromid in 100 ml trockenem Hexamethylphosphorsäuretriamid transmetalliert. Nach 10minütigem Rühren bei 0°C tropft man innerhalb von 15 Minuten 12,1 g (100 mmol) Allylbromid zu und rührt 2 Stunden bei 25°C . Dann wird die trübe Reaktionslösung mit 250 ml kalter n-Salzsäure versetzt. Das Produkt wird direkt über eine Vigreuxkolonne aus dem Reaktionskolben destilliert. Beim Sdp. $42-44^{\circ}\text{C}$ geht die Titelverbindung als farblose Flüssigkeit über. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 ; 300 MHz): 5,33 (br.s; 1H); 5,28 (m; 1H); 5,81 (t x d x q; J 16,1; 7,0 $\approx$ 1; 1H); 2,89 (t x d x q; J 17,2; 7,0; $\approx$ 0,5; 2H).

Methode B: Wie unter Methode A beschrieben, werden unter Inertbedingungen 39,5 g (160 mmol) Pentafluoräthyljodid während 20 Minuten bei Raumtemperatur in eine Suspension von 11,8 g (180 mmol) aktiviertem Zinkstaub und 160 ml Dimethoxyäthan eingeleitet. Nach ca. 5 Minuten setzt eine stark exotherme Reaktion ein, und es entsteht eine gelbgrüne Suspension. Das Reaktionsgemisch wird 1 Stunde bei 25°C gerührt und dann unter Inertbedingungen filtriert. Das hellgrüne Filtrat wird zuerst mit 18,6 g (160 mmol) N,N,N',N'-Tetramethyläthylendiamin, dann bei 0°C mit 17,2 g (120 mmol) Kupfer(II)-bromid und anschließend

mit 12,1 g (100 m mol) Allylbromid versetzt. Nach 5 stündigem Rühren bei 50 °C wird die Reaktionslösung bei Raumtemperatur mit 250 ml n-Salzsäure vermischt und das Produkt direkt aus dem Reaktionsgefäß abdestilliert. Beim Sdp. 41–45 °C geht die Titelverbindung als farblose Flüssigkeit über.

b) 6,6,6,5,5-Pentafluor-hexan-1-al

In einem Druckautoklav werden unter Inertbedingungen 1,3 g (3,8 m mol) di-Kobaltoctacarbonyl in 50 ml absolutem Benzol gelöst. Danach werden bei –50 °C 29,0 g (180 m mol) 5,5,5,4,4-Pentafluor-1-penten dazugegeben sowie bei je 60 bar bis zur Sättigung Kohlenmonoxid und Wasserstoff aufgepreßt. Das Reaktionsgemisch wird auf 100 °C aufgeheizt und 5 Stunden bei dieser Temperatur sowie einem Druck von 160 bar gehalten. Danach wird abgekühlt und 10 ml (~20 m mol) der violetten Lösung fraktioniert destilliert. Der Siedepunkt des thermolabilen und luftempfindlichen Aldehydes beträgt 92–93 °C (120 m bar), ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃; 300 MHz): 9,77 (s; 1 H); 2,61 (t; J 7,0; 2 H); 2,19 (m; 2 H), 1,91 (quint; J 7,0; 2 H).

c) 8,8,8,7,7-Pentafluor-2(E)-octensäureäthylester

40 ml (60 m mol) der benzolischen 6,6,6,5,5-Pentafluorhexan-1-al-Lösung (Reaktionslösung der vorhergehenden Stufe) werden mit 17,4 g (50 m mol) Äthoxycarbonyl-methylen-triphenylphosphoran versetzt und 14 Stunden am Rückfluß gehalten. Anschließend wird das Benzol am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand durch Flash-Chromatographie über eine Silicagelsäule (Elutionsmittel Petroläther) vom Triphenylphosphinoxid abgetrennt. Das angefallene Produkt wird fraktioniert destilliert. Beim Sdp. = 103–105 °C (28 m bar) geht trans-Ester als farblose Flüssigkeit über (Die 1. Fraktion enthält geringe Mengen cis-Ester; E/Z-Verhältnis vor der Destillation: 93:7). ¹H-NMR-Spektrum, E-Verbindung (CDCl₃; 60 MHz): 6,70 (d × t; J 15,5; 7; 1 H), 5,67 (d; J 15,5; 1 H), 4,07 (q; J 7; 2 H), 2,2 (m; 2 H), 1,8 (m; 4 H), 1,24 (t; J 7). ¹H-NMR-Spektrum, Z-Verbindung (CDCl₃; 60 MHz): 6,73 (d × t; J 12; 7; 1 H), 5,85 (d; J 12; 1 H), 4,06 (q; J 7; 2 H), 2,6 (m; 2 H), 1,9 (m; 4 H), 1,12 (t; J 7; 3 H).

d) 7,7,8,8,8-Pentafluor-oct-2(E)-enol

Die Lösung von 40,0 g 7,7,8,8,8-Pentafluor-oct-2(E)-en-carbonsäureäthylester in 300 ml Äther wird tropfenweise mit 380 ml Diisobutylaluminiumhydrid (1 molar in Hexan) versetzt und 2 Stunden bei 0–5 °C gerührt. Die entstandene Lösung wird auf ein Gemisch von 480 ml Eis/Wasser und 95 ml konzentrierter Salzsäure gegossen (Kühlen, exotherm!). Man läßt kräftig rühren bis 2 Phasen entstanden sind. Die organische Phase mit 3 mal gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende hellgelbe Öl wird am Wasserstrahlvakuum destilliert. Man erhält die Titelverbindung von Sdp. = 81–86 °C bei (14 mm Hg); Rf (Hexan:Essigester 3:2) = 0,52; IR-Spektrum (CH₂Cl₂): 3600, 2950, 2860, 1450, 1380, 1200, 1130, 1030, 970, 650 cm⁻¹.

e) (2R,3R)-2,3-Epoxy-7,7,8,8,8-pentafluor-octanol

Unter absolut wasserfreien Bedingungen und Argonatmosphäre wird die Lösung von 13,3 ml Tetraisopropylorthotitanat in 100 ml Dichlormethan auf –80 °C gekühlt, mit 9,1 ml D(–)-Weinsäurediäthylester und 14,0 g 7,7,8,8,8-Pentafluor-oct-2(E)-enol in wenig Dichlormethan versetzt. Nach 10 minütigem Rühren bei –80 °C werden 61,7 ml einer 2,7 molaren Tertiärbuthydroperoxidlösung in Toluol zugegeben, wobei die Temperatur auf –68 °C steigt. Nun läßt man die Temperatur innerhalb von 2 Stunden auf 0 °C steigen, gießt die resultierende gelbe Lösung langsam in eine Lösung von 41,5 g Eisen(II)-sulfat und 16,0 g L(+)-Weinsäure in 150 ml Wasser (Kühlen, exotherm!) und rührt 30 Minuten bei 5–10 °C. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und mit 4 mal je 100 ml Äther extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Äther gelöst, auf 0–5 °C gekühlt, mit einer Suspension von 7,0 g Natriumhydroxid in 250 ml gesättigter Kochsalzlösung versetzt und 1 Stunde bei 0–5 °C gerührt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und 4 mal mit je 50 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherphasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird chromatographisch an Kieselgel mit Hexan/Essigester (1:1) als Laufmittel gereinigt. Die Titelverbindung wird als hellgelbes Öl erhalten: [α]_D₂₀ (CHCl₃, 0,49%) = +15,3 ± 2,0 °C; Rf (Hexan:Essigester 1:1) = 0,36; IR-Spektrum (CH₂Cl₂): 3550, 2900, 1440, 1370, 1180, 1130, 1010, 870, 635 cm⁻¹.

f) (4R,5R)-4,5-Epoxy-9,9,10,10,10-pentafluor-dec-2(E)-enal

Die Lösung von 11,0 g (2R,3R)-2,3-Epoxy-7,7,8,8,8-pentafluor-octanol in 200 ml Dimethylsulfoxid wird unter Argon mit 5,6 ml Pyridin, 2,3 ml Trifluoressigsäure und 37,0 g N,N-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 23,6 g Formylmethylen-triphenylphosphoran wird weitere 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit 500 ml Essigester versetzt und nach 10 Minuten auf 1 L gesättigte Kochsalzlösung gegossen. Die entstandene Suspension wird 15 Minuten gerührt und durch eine P4-Fritte filtriert. Im Filtrat wird die wäßrige Phase 3 mal mit je 100 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden 3 mal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird mit Äther/Hexan (4:1 + 1 % Triäthylamin) als Laufmittel über Kieselgel filtriert. Das Filtrat wird eingedampft und der Rückstand zuerst über eine mit 2 kg Kieselgel gefüllte Säule filtriert, dann über eine mit 500 g Kieselgel gefüllte Säule mit Hexan/Essigester (3:2) als Laufmittel chromatographiert. Die Titelverbindung wird so als gelbes Öl erhalten; Rf (Hexan:Essigester 1:1) = 0,61; [α]_D₂₀ (0,21% in CDCl₃) = +19,5 ± 4,8 °C.

g) (6R,7S)-15-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-6,7-epoxy-1,1,1,2,2-pentafluor-pentadeca-8(E),10(Z)-dien

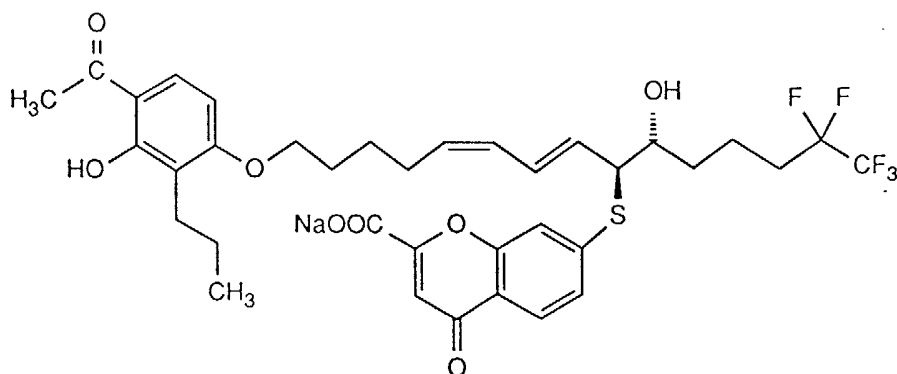
Die Suspension von 4,0 g 5-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)pentyl-triphenylphosphoniumbromid in 150 ml abs. Tetrahydrofuran wird mit 1,0 g (4R,5R)-4,5-Epoxy-9,9,10,10,10-pentafluor-dec-2(E)-enal und 0,54 g Natriumamid unter Argon 2,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die resultierende Suspension wird auf 400 ml Phosphatpuffer (pH 7) gegossen und 4 mal mit je 25 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte werden 2 mal mit 25 ml Phosphatpuffer (pH 7) und 1 mal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird mit Hexan:Essigester (1:1 + 1 % Triäthylamin) aufgenommen und über eine mit diesem Lösungsmittelgemisch vorgewaschene

Kieselgelsäule, filtriert. Das Filtrat wird eingedampft und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Essigester (7:3 + 1% Triäthylamin) gereinigt. Die Titelverbindung wird so als gelbes Öl erhalten; R_f (Hexan:Essigester 1:1) = 0,50; $[\alpha]_{D_{20}}(\text{CHCl}_3, 0,20\%) = +15 \pm 5^\circ\text{C}$.

Beispiel 2

7-[(6R,7S)-15-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-1,1,1,2,2-pentafluor-6-hydroxy-pentadeca-8(E),10(Z)-dien-7-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz

1,3g des entsprechenden Methylesters gemäß Beispiel 1 werden unter Argon in 40 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 9,4 ml 0,2 n-Natronlauge bei 0°C versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Eindampfen und Reinigung des Rückstandes über eine 240 g Merck Lichroprep® RP-8 Säule mit Methanol/Wasser (7:3) als Laufmittel ergibt die Titelverbindung der Formel



vom Smp.: 155–158°C; $[\alpha]_{D_{20}}(0,12\%, \text{MeOH}) = 44,2 \pm 8,3^\circ\text{C}$; UV-Spektrum (MeOH): $\lambda_{\text{max}} = 221$ ($\epsilon = 48080$), 231/sh, ($\epsilon = 24720$), 285 ($\epsilon = 22080$), 325/sh; IR-Spektrum (CH_2Cl_2): 3480, 2920, 1630, 1450, 1420, 1360, 1200, 1120, 810 cm^{-1} ; R_f (MeOH/ H_2O : 3:1): = 0,20.

Beispiel 3

7-[(6R,7S)-14-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-1,1,1,2,2-pentafluor-6-hydroxy-tetradeca-8(E),10(Z)-dien-7-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-methylester

Die Lösung von 0,53 g (6R,7S)-14-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-6,7-epoxy-1,1,1,2,2-pentafluor-tetradeca-8(E),10(Z)-dien in 50 ml abs. Methanol wird unter Argon mit 1,3 ml Triäthylamin und 0,4 g 7-Mercaptochromon-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 25 ml 1-n-Salzsäure und 4 mal mit je 25 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Essigester (7:3) als Laufmittel gereinigt. Die Titelverbindung wird als gelbes Öl erhalten; vom R_f (Hexan:Essigester 3:2) = 0,25 erhalten.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

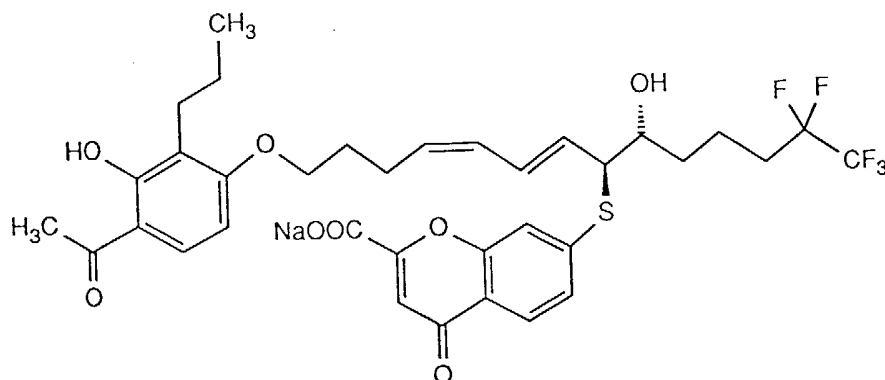
a) (6R,7S)-14-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-6,7-epoxy-1,1,1,2,2-pentafluor-tetradeca-8(E),10(Z)-dien

Die Suspension von 1,2 g 4-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)butyl-triphenyl-phosphoniumbromid in 50 ml abs. Tetrahydrofuran wird unter Rühren bei -70°C unter Argon mit 0,4 g (4R,5R)-4,5-Epoxy-9,9,10,10,10-pentafluor-dec-2-(E)-enal in 10 ml Tetrahydrofuran, 0,156 g Natriumamid und ca. 50 mg Kaliumtertiärbutanolat versetzt. Dann läßt man innerhalb von 2,5 Stunden auf Raumtemperatur erwärmen. Die resultierende Suspension wird auf 200 ml Phosphatpuffer (pH 7) gegossen und mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherphasen werden 1 mal mit Phosphatpuffer (pH 7) und 2 mal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird mit Hexan/Essigester (3:2 + 1% Triäthylamin) aufgenommen und über eine mit diesem Lösungsmittelgemisch vorgewaschene Kieselgelsäule filtriert. Das Filtrat wird eingedampft und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Essigester (7:3 + 1% Triäthylamin) als Laufmittel gereinigt. Die Titelverbindung wird als hellgelbes Öl erhalten; R_f (Hexan/Essigester 3:2) = 0,50; $[\alpha]_{D_{20}}(\text{CHCl}_3, 0,0955\%) = 8,4 \pm 10,5^\circ\text{C}$; UV-Spektrum (CHCl_3): $\lambda_{\text{max}} = 287$ (ϵ 20920), 330/sh.

Beispiel 4

7-[(6R,7S)-14-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-1,1,1,2,2-pentafluor-6-hydroxy-tetradeca-8(E),10(Z)-dien-7-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz

Die Titelverbindung der Formel



wird analog Beispiel 2 aus dem entsprechenden Methylester gemäß Beispiel 3 hergestellt. Smp. 159–160°C; $[\alpha]_{D_{20}}$ (Methanol, 0,087%) = +65,5 ± 11,5°C, UV-Spektrum (Methanol): λ_{max} , (ε), 221 (44480), 231/sh, 267 (22960), 285 (20400), 330/sh; IR-Spektrum (CH₂Cl₂): 3380, 2950, 1630, 1500, 1420, 1360, 1270, 1200, 1120, 810 cm⁻¹.

Beispiel 5

7-[(6R,7S)-15-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-1,1,1,2,2-pentafluor-6-hydroxy-pentadeca-8(E),10(Z)-dien-7-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure

0,87 g des entsprechenden Methylesters gemäß Beispiel 1 werden unter Argon in 30 ml Tetrahydrofuran gelöst, bei 0°C mit 6,3 ml 0,2 n-Natronlauge versetzt und 1 Stunde bei 0 bis 5°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird am Rotationsverdampfer vom Tetrahydrofuran befreit und in 20 ml Wasser und 50 ml Methylenchlorid aufgenommen. Mit 2-n-Salzsäure wird auf pH 1 angesäuert und 3mal mit je 50 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, und eingedampft. Der Eindampfrückstand wird über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (4:1) gereinigt und ergibt die Titelverbindung als zähes Harz.

Beispiel 6

In analoger Weise wie in den Beispielen 1 bis 5 beschrieben können hergestellt werden:

7-[(6R,7S)-13-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-1,1,1,2,2-pentafluor-6-hydroxy-trideca-8(E),10(Z)-dien-7-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure, ihr Methylester und ihr Natriumsalz;
 7-[(5R,6S)-14-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-1,1,1,2,2-pentafluor-5-hydroxy-tetradeca-7(E),9(Z)-dien-6-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure, ihr Methylester und ihr Natriumsalz;
 7-[(5R,6S)-12-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-1,1,1,2,2-pentafluor-5-hydroxy-dodeca-7(E),9(Z)-dien-6-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure, ihr Methylester und ihr Natriumsalz;
 7-[(4R,5S)-13-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-1,1,1,2,2-pentafluor-4-hydroxy-trideca-6(E),8(Z)-dien-5-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure, ihr Methylester und ihr Natriumsalz;
 7-[(4R,5S)-11-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-1,1,1,2,2-pentafluor-4-hydroxy-undeca-6(E),8(Z)-dien-5-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure, ihr Methylester und ihr Natriumsalz;
 7-[(3R,4S)-12-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-2,2-dichlor-1,1,1-trifluor-3-hydroxy-1-dodeca-7(E),9(Z)-dien-4-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure, ihr Methylester und ihr Natriumsalz;
 7-[(5R,6S)-14-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-2,2-dichlor-1,1,1-trifluor-5-hydroxy-tetradeca-7(E),9(Z)-dien-6-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure, ihr Methylester und ihr Natriumsalz;
 7-[(3R,4S)-10-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-2,2-dichlor-1,1,1-trifluor-3-hydroxy-deca-5(E),7(Z)-dien-4-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure, ihr Methylester und ihr Natriumsalz;
 7-[(3R,4S)-11-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-2,2-dichlor-1,1,1-trifluor-3-hydroxy-undeca-5(E),7(Z)-dien-4-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure, ihr Methylester und ihr Natriumsalz;
 7-[(3R,4S)-13-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-2,2-dichlor-1,1,1-trifluor-3-hydroxy-trideca-5(E),7(Z)-dien-4-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure, ihr Methylester und ihr Natriumsalz;
 7-[(3R,4S)-14-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-2,2-dichlor-1,1,1-trifluor-3-hydroxy-tetradeca-5(E),7(Z)-dien-4-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure, ihr Methylester und ihr Natriumsalz;
 7-[(5R,6S)-14-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-2,2-dichlor-1,1,1-trifluor-5-hydroxy-tetradeca-7(E),9(Z)-dien-6-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure, ihr Methylester und ihr Natriumsalz;
 7-[(5R,6S)-13-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-2,2-dichlor-1,1,1-trifluor-5-hydroxy-trideca-7(E),9(Z)-dien-6-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure, ihr Methylester und ihr Natriumsalz sowie
 7-[(5R,6S)-12-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-2,2-dichlor-1,1,1-trifluor-5-hydroxy-dodeca-(7E),9(Z)-dien-6-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure, ihr Methylester und ihr Natriumsalz;

Beispiel 7

Eine treibmittelhaltige, feststoffaerosolbildende Inhalationssuspension enthaltend 0,1 Gew.-% Wirkstoff z. B. 7-[(6R,7S)-15-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-1,1,1,2,2-pentafluor-6-hydroxy-pentadeca-8(E),10(Z)-dien-7-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natriumsalz, kann z. B. folgendermaßen hergestellt werden:

Zusammensetzung:	Gew.-%
Wirkstoff, mikronisiert	0,1
Sorbitantriöleat	0,5
Treibmittel A (Trichlortrifluoräthan)	4,4
Treibmittel B (Dichloridfluormethan und 1,2-Dichlortetrafluoräthan)	15,0 80,0

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

Beispiel 8

Eine zur Inhalation geeignete, etwa 2%ige wäßrige Lösung eines Wirkstoffes in Form dessen Natriumsalzes z. B. von 7-[(6R,7S)-15-(4-Acetyl-3-hydroxy-2-propyl-phenoxy)-1,1,1,2,2-pentafluor-6-hydroxy-pentadeca-8(E),10(Z)-dien-7-ylthio]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-carbonsäure-Natrium Salz, kann z. B. folgendermaßen hergestellt werden:

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

Herstellung: Der Wirkstoff wird mit etwa 60 ml frisch destilliertem Wasser gelöst und der Stabilisator (Äthylendiamintetraessigsäure-Dinatrium Salz) 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.