



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8001318**

Nederland

⑲ NL

- ⑤4 **Tromboxaananaloga.**
- ⑤1 Int.Cl³: C07D319/06, C07D405/00, A61K31/335, A61K31/395.
- ⑦1 Aanvrager: The Upjohn Company te Kalamazoo, Michigan, Ver. St. v. Am.
- ⑦4 Gem.: Ir. C.M.R. Davidson c.s.
Octrooibureau Vriesendorp & Gaade
Dr. Kuiperstraat 6
2514 BB 's-Gravenhage.

-
- ②1 Aanvraag Nr. 8001318.
- ②2 Ingediend 5 maart 1980..
- ③2 Voorrang vanaf 12 maart 1979.
- ③3 Land van voorrang: Ver. St. v. Am. (US).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 19752 .
- ②3 --
- ⑥1 --
- ⑥2 --

-
- ④3 Ter inzage gelegd 16 september 1980.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Tromboxaananaloga.

De uitvinding heeft betrekking op nieuwe analoga van thromboxaan en in het bijzonder van thromboxaan B_2 of TXB_2 . De structuur van TXB_2 (11a-homo-11a-oxa-PGF $_{2\alpha}$) is weergegeven in formule 1 waarin de nummering van de koolstofatomen is aangegeven.

5 Bij wijze van referentie is in formule 2 de structuur weergegeven van PGF $_{2\alpha}$. Blijkens deze formules bezitten TXB_2 en PGF $_{2\alpha}$ centra van asymmetrie. De structuur van TXB_2 en PGF $_{2\alpha}$, zoals weergegeven in formules 1 en 2, is die van het natuurlijke optische isomeer. Waar in het hiernavolgende sprake is van thromboxaan B_2 (TXB_2),

10 thromboxaanverbindingen, verbindingen van het thromboxaantype etc. en voor de bereiding daarvan geschikte tussenproducten, wordt op dit isomeer en op mengsels daarvan en het enantiomeer gedomd.

Het verkrijgen van TXB_2 langs biologische weg is beschreven in Proceedings of the National Academy of Sciences, USA, 71, 3400 - 3404 (1974) en de synthetische bereiding van TXB_2

15 in het Amerikaanse octrooischrift 4.070.384. Voor een bespreking van verwante prostaglandines, zoals PGF $_{2\alpha}$ wordt verwezen naar Pharmacological Review 20, 1 (1960), het Belgische octrooischrift 830.423 of Derwent Farmdoc CPI No. 01971X en Tetrahedron Letters

20 43, 3715 - 3718 (1975) (verbindingen van het 11-oxa prostaglandine-type), de Amerikaanse octrooischriften 3.950.363 en 4.028.354 (andere heterocyclische analoga zoals verbindingen van het 9 α , 11 α -

of 11 α ,9 α -epoxymethaan-9,11-dideoxy-PGF-type) en het Amerikaanse octrooischrift 4.112.224 (verwante azo- en epoxy-imineverbindingen).

De nieuwe thromboxaananaloga volgens de uitvinding hebben de formule 3, waarin Y_1

- 5
- (1) trans-CH=CH-,
 - (2) cis-CH=CH-,
 - (3) -CH₂CH₂-, of
 - (4) -C=C- is.

10 M_1 α -R₅: β -OH, α -OH: β -R₅ of α -H: β -H is, waarin R₅ waterstof methyl is;

L_1 α -R₃: β -R₄, α -R₄: β -R₃ is of een mengsel daarvan, waarin R₃ en R₄ waterstof, methyl of fluor voorstellen en al of niet gelijk zijn, met dien verstande, dat één van de groepen R₃ en R₄ alleen

15 fluor is wanneer de andere waterstof of fluor voorstelt;

Z_1 is

- (1) cis-CH=CH-CH₂-(CH₂)_g-CH₂-,
- (2) cis-CH=CH-CH₂-(CH₂)_g-CF₂-,
- (3) cis-CH₂-CH=CH-(CH₂)_g-CH₂-,
- 20 (4) -(CH₂)₃-(CH₂)_g-CH₂-,
- (5) -(CH₂)₃-(CH₂)_g-CF₂-,
- (6) -CH₂-O-CH₂-(CH₂)_g-CH₂-,
- (7) -(CH₂)₂-O-(CH₂)_g-CH₂-, of
- (8) trans-CH₂-(CH₂)_g-CH₂-CH=CH-;

25

waarin g 1, 2 of 3 is

R₇

- (1) -(CH₂)_m-CH₃, waarin m 1, 2, 3, 4 of 5 is;
- (2) fenoxo;
- 30 (3) fenoxo, gesubstitueerd door 1, 2 of 3 chloor of fluoratomen, trifluormethyl- of alkylgroepen met 1 t/m 3 koolstofatomen of alkoxygroepen met 1 t/m 3 koolstofatomen, met dien verstande, dat ten hoogste 2 substituenten geen alkyl
- 35 voorstellen;

- (4) fenyl;
- (5) fenyl, gesubstitueerd door 1, 2 of 3 chloor- of fluoratomen, trifluormethyl of alkylgroepen met 1 t/m 3 koolstofatomen of alkoxygroepen met 1 t/m 3 koolstofatomen, met dien verstande, dat ten hoogste twee substituenten geen alkyl zijn;
- (6) fenylmethyl, fenylethyl of fenylpropyl of
- (7) fenylmethyl, fenylethyl of fenylpropyl, gesubstitueerd door 1, 2 of 3 chloor- of fluoratomen, trifluormethyl- of alkylgroepen met 1 t/m 3 koolstofatomen of alkoxygroepen met 1 t/m 3 koolstofatomen, met dien verstande, dat ten hoogste 2 substituenten geen alkyl zijn en verder met dien verstande, dat R_7 alleen al of niet gesubstitueerde fenoxyl voorstelt, wanneer R_3 en R_4 al of niet gelijk zijn en waterstof of methyl voorstellen, is
- X_1
- (1) $-COOR_1$, dat in R_1 is
- (a) waterstof;
- (b) alkyl met 1 t/m 12 koolstofatomen,
- (c) cycloalkyl met 3 t/m 10 koolstofatomen,
- (d) aralkyl met 7 t/m 12 koolstofatomen,
- (e) fenyl,
- (f) fenyl gesubstitueerd door 1, 2 of 3 chlooratomen of alkylgroepen met 1 t/m 3 koolstofatomen,
- (g) fenyl gesubstitueerd op de para plaats door
- (i) $-NH-CO-R_{25}$
- (ii) $-CO-R_{26}$
- (iii) $-O-CO-R_{27}$
- (iv) $-CH=N-NH-CO-NH_2$

waarin R_{25} methyl, fenyl, aceetamidofenyl, benzamidofenyl of $-NH_2$ is;
 R_{26} methyl, fenyl, $-NH_2$ of methoxy is en
 R_{27} fenyl of aceetamidofenyl is inclusief of een farmacologisch aanvaardbaar zout daarvan wanneer R_1 waterstof is;

- 5 (2) $-CH_2OH$;
- (3) $-COL_4$, waarin L_4
 (a) amino met de formule $-NR_{21}R_{22}$ is,
 waarin R_{21} en R_{22}
 (i) waterstof
 10 (ii) alkyl met 1 t/m 12 koolstofatomen,
 (iii) cycloalkyl met 3 t/m 10 koolstofatomen,
 (iv) aralkyl met 7 t/m 12 koolstofatomen,
 (v) fenyl,
 (vi) fenyl gesubstitueerd door 1, 2 of 3
 15 chlooratomen, alkylgroepen met 1 t/m 3
 koolstofatomen, hydroxyl, carboxy,
 alkoxy-carbonyl met 1 t/m 4 koolstof-
 atomen of nitro,
 (vii) carboxylalkyl met 2 t/m 5 koolstof-
 20 atomen,
 (viii) carbamoylalkyl met 2 t/m 5 koolstof-
 atomen,
 (ix) cyanoalkyl met 2 t/m 5 koolstofatomen,
 (x) acetylalkyl met 3 t/m 6 koolstofatomen,
 25 (xi) benzoylalkyl met 7 t/m 11 koolstof-
 atomen,
 (xii) benzoylalkyl gesubstitueerd door 1,
 2 of 3 chlooratomen, alkylgroepen
 met 1 t/m 3 koolstofatomen, hydroxyl,
 30 alkoxy met 1 t/m 3 koolstofatomen,
 carboxy, alkoxy-carbonyl met 1 t/m 4
 koolstofatomen, of nitro,
 (xiii) pyridyl,
 (xiv) pyridyl gesubstitueerd door 1, 2 of 3
 35 chlooratomen, alkylgroepen met 1 t/m

- 3 koolstofatomen of alkoxy met 1 t/m 3 koolstofatomen,
- (xv) pyridylalkyl met 6 t/m 9 koolstofatomen,
- 5 (xvi) pyridylalkyl gesubstitueerd door 1, 2 of 3 chlooratomen, alkylgroepen met 1 t/m 3 koolstofatomen, hydroxy of alkoxy met 1 t/m 3 koolstofatomen,
- 10 (xvii) hydroxyalkyl met 1 t/m 4 koolstofatomen,
- (xviii) dihydroxyalkyl met 1 t/m 4 koolstofatomen of
- (xix) trihydroxyalkyl met 1 t/m 4 koolstofatomen
- 15 met dien verstande, dat ten hoogste één van de groepen R_{21} en R_{22} geen waterstof of alkyl is;

- (b) cycloamino bestaande uit
- (i) pyrrolidino,
- 20 (ii) piperidino,
- (iii) morfolino,
- (iv) piperazino,
- (v) hexamethyleenimino,
- (vi) pyrrolino,
- 25 (vii) 3,4-didehydropiperidinyll of
- (viii) pyrrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, hexamethyleenimino, pyrrolino- of 3,4-didehydropiperidinyll gesubstitueerd door 1 of 2 alkylgroepen met 1
- 30 t/m 12 koolstofatomen

- (c) carbonylamino met de formule $-NR_{23}COR_{21}$, waarin R_{23} waterstof of alkyl met 14 koolstofatomen en R_{21} geen waterstof is maar verder
- 35 de hoger aangegeven betekenis hebben of

(d) sulfonylamino met de formule $-\text{NR}_{23}\text{SO}_2\text{R}_{21}$,
 waarin R_{21} en R_{23} de in (c) aangegeven
 betekenis hebben;

- 5 (4) $-\text{CH}_2\text{NL}_2\text{L}_3$ is, waarin L_2 en L_3 waterstof of
 alkyl met 1 t/m 4 koolstofatomen voorstellen
 en al of niet gelijk zijn, of een farmacolo-
 gisch aanvaardbaar zuuradditiezout daarvan,
 waarin X_1 $-\text{CH}_2\text{NL}_2\text{L}_3$ is;
- 10 De uitvinding heeft verder betrekking op tussen-
 producten voor de bereiding van de verbindingen met de formule 3.
 Deze tussenproducten hebben de formules 4 - 8, waarin
- n 1 of 2 en g 1, 2 of 3 is;
- M_7 $\alpha\text{-R}_5:\beta\text{-OR}_{10}$, $\alpha\text{-OR}_{10}:\beta\text{-R}_5$ of $\alpha\text{-H}:\beta\text{-H}$ is;
- 15 waarin R_{10} een stabiele met zuur hydrolyseerbare
 beschermende groep is;
- R_2 waterstof of fluor is;
- R_{12} alkyl, met 1 t/m 12 koolstofatomen, alkaryl met
 7 t/m 12 koolstofatomen, aralkyl met 7 t/m 12 kool-
 stofatomen, fenyl of fenyl, gesubstitueerd door
- 20 1, 2 of 3 chlooratomen of alkylgroepen met 1 t/m
 3 koolstofatomen is en
- R_{34} een stabiele hydrolyseerbare beschermende
 groep is.
- 25 De hoger beschreven divalente substituenten
 (bijvoorbeeld L_1 en M_1) worden gedefinieerd als $\alpha\text{-R}_i:\beta\text{-R}_j$, waarin
 R_i de substituent van de tweewaardige rest in α -configuratie ten
 opzichte van de ring en R_j de substituenten van de tweewaardige
 rest in de β -configuratie ten opzichte van de ring voorstellen.
- 30 Daarom staat, wanneer M_1 wordt gedefinieerd als $\alpha\text{-OH}:\beta\text{-R}_5$, de hydro-
 xyl van de M_1 rest in de α -configuratie dat wil zeggen zoals in
 RXB_2 , en de R_5 substituent staat in de β -configuratie. Niet alle
 koolstofatomen, waaraan dergelijke divalente resten zijn gebonden
 stellen asymmetrische centra voor. Wanneer beide valentiebindingen
- 35 bijvoorbeeld aan waterstof zijn (bijvoorbeeld L_1 of M_1 is $\alpha\text{-H}:\beta\text{-H}$),

dan is geen asymmetrisch centrum aanwezig.

Alle hier genoemde thromboxaananaloga worden als 9,11-dideoxy-10-oxa-TXB verbindingen benoemd door de substitutie van oxa in plaats van methyleen aan C-10 (zie formule 1) en de afwezigheid van hydroxylgroepen aan C-9 en C-11, die zich in thromboxaan B₂ bevinden. Wanneer boven M₁ α -H: β -H is, worden de thromboxaananaloga verder beschreven als 9,11,15-trideoxy-10-oxa-TXB verbindingen, daar bij dergelijke verbindingen de C-15 hydroxyl van thromboxaan B₂ eveneens afwezig is.

Wanneer R₅ methyl is, worden de thromboxaananaloga allen 15-methyl-TXB verbindingen genoemd. Verder worden, met uitzondering van verbindingen, waarin Y₁ cis-CH=CH- is, verbindingen waarin de M₁ rest een hydroxyl in β -configuratie bevat, bovendien 15-epi-TXB verbindingen genoemd. Bij de verbindingen, waarin Y₁ cis-CH=CH- is, worden alleen verbindingen, waarin de M₁ rest in hydroxyl in α -configuratie bevat 15-epi-TXB verbindingen genoemd. Voor een beschrijving van deze nomenclatuurregel van C-15 epimeren, zie het Amerikaanse octrooischrift 4.016.184, in het bijzonder de kolommen 24 - 27 daarvan.

De TXB analoga, waarin Z₁ cis-CH=CH-CH₂(CH₂)_g-CH₂- of cis-CH=CH-CH₂-(CH₂)_g-CF₂- is, worden TXB verbindingen genoemd. Deze laatstgenoemde verbindingen worden verder gekarakteriseerd als verbindingen van het 2,2-difluor-TXB₂-type. Wanneer g 2 of 3 is, zijn de aldus beschreven prostaglandine-analoga 2a-homo- of 2a,2b-dihomoverbindingen, daar in dit geval de zijketen met eindstandig X₁ 8 of 9 koolstofatomen bevat in plaats van de 7 koolstofatomen, die in PGF_{2 α} aanwezig zijn. Deze verdere koolstofatomen worden gezien als te zijn ingevoegd tussen de C-2 en de C-3 plaats. Daarom worden deze verdere koolstofatomen als C-2a en C-2b aangeduid, gerekend van de C-2 naar de C-3 plaats.

Wanneer verder Z₁ -(CH₂)₃-(CH₂)_g-CH₂- of -(CH₂)₃-(CH₂)_g-CF₂ is, waarin g de hoger aangegeven betekenis heeft, zijn de aldus beschreven verbindingen TXB₁ verbindingen. Wanneer g 2 of 3 is, hebben de 2a-homo en 2a,2b-dihomoverbindingen de in de vorige alinea besproken betekenis.

Wanneer $Z_1 -CH_2-O-CH_2-(CH_2)-$ is, worden de aldus beschreven verbindingen 5-oxa-TXB₁ verbindingen genoemd. Wanneer g 2 of 3 is, worden deze verbindingen verder beschreven als 2a-homo of 2a,2b-dihomoverbindingen als hierboven besproken.

5 Wanneer $Z_1 \text{ cis-}CH_2CH=CH-(CH_2)_g-CH_2-$ is, waarin g de hoger aangegeven betekenis heeft, dan worden deze verbindingen cis-4,5-didehydro-TXB₁ verbindingen genoemd. Wanneer g 2 of 3 is worden de aldus beschreven verbindingen verder gekarakteriseerd als 2a-homo of 2a,2b-dihomoverbindingen als boven.

10 Wanneer $Z_1 -(CH_2)_2-O-(CH_2)_g-CH_2$ is, worden deze verbindingen 4-oxa-TXB₁ verbindingen genoemd. Op dezelfde wijze zijn verbindingen, waarin $Z_1 \text{ trans-}CH_2-(CH_2)_g-XH_2-CH=CH-$ is trans-2,3-didehydro-TXB₁ verbindingen.

De onderhavige prostaglandine-analoga, die
15 $-(CH_2)_2-$, cis-CH=CH- of -C=C- als Y₁ rest bevatten, worden daarom 13,14-dihydro, cis-13, respectievelijk 13,14-didehydro verbindingen genoemd.

Wanneer $R_7 -(CH_2)_m-CH_3$ is, waarin m de hoger aangegeven betekenis heeft, worden de aldus beschreven verbindingen
20 19,20-dinor-, 20-dinor-, 20-methyl- of 20-ethylverbindingen genoemd, wanneer m 1,2,4 of 5 is.

Wanneer R_7 fenyl is en de groepen R_3 of R_4 geen van beide methyl voorstellen, worden de aldus beschreven verbindingen 16-fenyl-17,18,19,20-tetranor verbindingen genoemd, wanneer
25 s is 0. Wanneer R_7 gesubstitueerd fenyl is, worden de overeenkomstige verbindingen 16-(gesubstitueerd fenyl)-17,18,19,20-tetranor verbindingen genoemd. Wanneer slechts één van de groepen R_3 en R_4 methyl is of beide groepen R_3 en R_4 methyl voorstellen, worden de overeenkomstige verbindingen, waarin R_7 de hier aangegeven betekenis heeft, 16-fenyl- of 16-(gesubstitueerd fenyl)-18,19,20-trinor
30 verbindingen, respectievelijk 16-methyl-16-fenyl- of 16-(gesubstitueerd fenyl)-18,19,20-trinorverbindingen genoemd.

Wanneer R_7 fenylmethyl is, worden de aldus beschreven verbindingen 17-fenyl-18,19,20-trinorverbindingen genoemd.
35 Wanneer R_7 gesubstitueerd fenylmethyl is worden de overeenkomstige

verbindingen 17-(gesubstitueerd fenyl)-18,19,20-trinorverbindingen genoemd.

Wanneer R_7 fenylethyl is worden de verbindingen 18-fenyl-19,20-dinorverbindingen genoemd wanneer s is 0. Wanneer s is 1,2 of 3 worden de overeenkomstige verbindingen 18-(gesubstitueerd fenyl)-19,20-dinorverbindingen genoemd.

Wanneer R_7 fenylpropyl is, worden de verbindingen 19-fenyl-20-norverbindingen genoemd. Wanneer R_7 gesubstitueerd fenylpropyl is worden de overeenkomstige verbindingen 18-(gesubstitueerd fenyl)-20-norverbindingen genoemd.

Wanneer R_7 fenoxo is en geen van de groepen R_3 en R_4 methyl is, worden de verbindingen 16-fenoxo-17,18,19,20-tetranorverbindingen genoemd. Wanneer R_7 gesubstitueerd fenoxo is, worden de overeenkomstige verbindingen 16-(gesubstitueerd fenoxo)-17,18,19,20-tetranorverbindingen genoemd. Wanneer slechts één van de groepen R_3 en R_4 methyl is of beide groepen methyl voorstellen, worden de overeenkomstige verbindingen, waarin R_7 de hier aangegeven betekenis heeft 16-fenoxo- of 16-(gesubstitueerd fenoxo)-18,19,20-trinorverbindingen, respectievelijk 16-methyl-16-fenoxo- of 16-(gesubstitueerd fenoxo)-18,19,20-trinorverbindingen genoemd.

Wanneer ten minste één van de groepen R_3 en R_4 geen waterstof is (met uitzondering van de 16-fenoxo- of 16-fenylverbindingen) gaat het om 16 methyl- (slechts één van de groepen R_3 en R_4 is methyl), 16,16-dimethyl (R_3 en R_4 stellen beide methyl voor), 16-fluor- (slechts één van de groepen R_3 en R_4 is fluor) en 16,16-difluorverbindingen (R_3 en R_4 stellen beide fluor voor). Bij die verbindingen, waarin R_3 en R_4 verschillend zijn, bevatten de aldus weergegeven prostaglandine-analoga een asymmetrisch koolstofatoom aan C-16. Daarom zijn twee epimere configuraties mogelijk: (16S) en (16R). Verder omvat de uitvinding het C-16 epimere mengsel (16RS).

Wanneer X_1 $-\text{CH}_2\text{OH}$ is, worden de verbindingen 2-decarboxy-2-hydroxymethyl-verbindingen genoemd.

Wanneer X_1 $-\text{CH}_2\text{NL}_2\text{L}_3$ is, worden de verbindingen 2-decarboxy-2-aminomethyl of 2-(gesubstitueerd amino)methylverbindingen

genoemd.

Wanneer $X_1 -COL_4$ is worden de verbindinge amiden van het TXB-type genoemd. Wanneer verder $X_1 -COOR_1$ is worden de verbindingen esters en zouten van het TXB type genoemd.

5 Voorbeelden van fenylesters, die op de para plaats zijn gesubstitueerd (dat wil zeggen X_1 is $-COOR_1$, R_1 is p-gesubstitueerd fenyl) zijn onder andere de

p-aceetamidofenylester,
p-benzamidofenylester,
10 p-(p-aceetamidobenzamido)fenylester,
p-amidocarbonylaminofenylester,
p-acetylphenylester,
p-benzylphenylester,
p-amidocarbonylphenylester,
15 p-methoxycarbonylphenylester,
p-benzoyloxyphenylester,
p-(p-aceetamidobenzoyloxy)fenyl en
p-hydroxybenzaldehyde semicarbazonester.

20 Voorbeelden van onderhavige amiden (dat wil zeggen X_1 is $-COL_4$) zijn onder andere:

(1) Amiden binnen het kader van alkylaminogroepen met de fomule $-NR_{21}R_{22}$: methylamide, ethylamide, n-propylamide,
25 n-butylamide, n-pentylamide, n-hexylamide, n-heptylamide, n-octylamide, n-nonylamide, n-decylamide, n-undecylamide en n-dodecylamide en isomere vormen daarvan. Vereder voorbeelden zijn di-methylamide, diethylamide, di-n-propylamide, di-n-butylamide, methylethylamide, methylpropylamide, methylbutylamide, ethylpropylamide, ethylbutylamide en propylbutylamide.

Amiden binnen het kader van cycloalkylamino:
cyclopropylamide, cyclobutylamide, cyclopentylamide, 2,3-dimethylcyclopentylamide, 2,2-dimethyl cyclopentylamide, 2-methylcyclopentylamide, 3-tert-butylcyclopentylamide, cyclohexylamide,
35 4-tert-butylcyclohexylamide, 3-isopropylcyclohexylamide,

2,2-dimethylcyclohexylamide, cycloheptylamide, cyclo-octrylamide, cyclononylamide, cyclodecylamide, N-methyl-N-cyclobutylamide, N-methyl-N-cyclopentylamide, N-methyl-N-cyclohexylamide, N-ethyl-N-cyclopentylamide en N-ethyl-N-cyclohexylamide.

5 Amiden binnen het kader van aralkylamino:

benzylamide, 2-fenylethylamiden, 2-fenylethylamide, en van N-methyl-N-benzylamide. Amiden binnen het kader van gesubstitueerd fenylamido: p-chlooranilide, m-chlooranilide, 2,4-dichlooranilide, 2,4,6-trichlooranilide, m-nitroanilide, p-nitroanilide, p-methoxyanilide, 3,4-dimethoxyanilide, 3,4,5-trimethoxyanilide, p-hydroxymethylanilide, p-methylanilide, m-methylanilide, p-ethylanilide, t-butylanilide, p-carboxyanilide, p-methoxycarbonylanilide, o-carboxyanilide en o-hydroxyanilide.

Amiden binnen het kader van carboxyalkylamino:

15 carboxymethylamide, carboxyethylamide, carboxypropylamide en carboxybutylamide.

Amiden binnen het kader van carbamoylalkylamino:

carbamoylmethylamide, carbamoylethylamide, carbamoylpropylamide en carbamoylbutylamide.

20 Amiden binnen het kader van cyanoalkylamino:

cyanomethylamide, cyanoethylamide, cyanopropylamide en cyanobutylamide.

Amiden binnen het kader van acetylalkylamino:

25 acetylmethylamide, acetylethylamide, acetylpropylamide en acetylbutylamide.

Amiden binnen het kader van benzoylalkylamino:

benzoylmethylamide, benzoylethylamide, benzoylpropylamide en benzoylbutylamide.

Amiden binnen het kader van gesubstitueerd benzoylalkylamino:

30 p-chloorbenzoylmethylamide, m-chloorbenzoylmethylamide, 2,4-dichloorbenzoylmethylamide, 2,4,6-trichloorbenzoylmethylamide, m-nitrobenzoylmethylamide, p-nitrobenzoylmethylamide, p-methoxybenzoylmethylamide, 35 2,4-dimethoxybenzoylmethylamide,

- 3,4,5-trimethoxybenzoylmethylamide,
 p-hydroxymethylbenzoylmethylamide,
 p-methylbenzoylmethylamide,
 m-methylbenzoylmethylamide,
 5 p-ethylbenzoylmethylamide,
 t-butylbenzoylmethylamide,
 p-carboxybenzoylmethylamide,
 m-methoxycarbonylbenzoylmethylamide,
 o-carboxybenzoylmethylamide,
 10 o-hydroxybenzoylmethylamide,
 p-chloorbenzoylethylamide,
 m-chloorbenzoylethylamide,
 2,4-dichloorbenzoylethylamide,
 2,4,6-trichloorbenzoylethylamide,
 15 m-nitrobenzoylethylamide,
 p-nitrobenzoylethylamide,
 p-methoxybenzoylethylamide,
 p-methoxybenzoylethylamide,
 2,4-dimethoxybenzoylethylamide,
 20 3,4,5-trimethoxybenzoylethylamide,
 p-hydroxymethylbenzoylethylamide,
 p-methylbenzoylethylamide,
 m-methylbenzoylethylamide,
 p-ethylbenzoylethylamide,
 25 t-butylbenzoylethylamide,
 p-carboxybenzoylethylamide,
 m-methoxycarbonylbenzoylethylamide,
 o-carboxybenzoylethylamide,
 o-hydroxybenzoylethylamide,
 30 p-chloorbenzoylpropylamide,
 m-chloorbenzoylpropylamide,
 2,4-dichloorbenzoylpropylamide,
 2,4,6-trichloorbenzoylpropylamide,
 m-nitrobenzoylpropylamide,
 35 p-nitrobenzoylpropylamide,

- p-methoxybenzoylpropylamide,
 2,4-dimethoxybenzoylpropylamide,
 3,4,5-trimethoxybenzoylpropylamide,
 plhydroxymethylbenzoylpropylamide,
 5 p-methylbenzoylpropylamide,
 m-methylbenzoylpropylamide,
 p-ethylbenzoylpropylamide,
 t-butylbenzoylpropylamide,
 p-carboxybenzoylpropylamide,
 10 m-methoxycarbonylbenzoylpropylamide,
 o-carboxybenzoylpropylamide,
 o-hydroxybenzoylpropylamide,
 p-chloorbenzoylbutylamide,
 m-chloorbenzoylbutylamide,
 15 2,4-dichloorbenzoylbutylamide,
 2,4,6-trichloorbenzoylbutylamide,
 m-nitrobenzoylmethylamide,
 p-nitrobenzoylbutylamide,
 p-methoxybenzoylbutylamide,
 20 2,4-dimethoxybenzoylbutylamide,
 3,4,5-trimethoxybenzoylbutylamide,
 p-hydroxymethylbenzoylbutylamide,
 p-methylbenzoylbutylamide,
 m-methylbenzoylbutylamide,
 25 p-ethylbenzoylbutylamide,
 m-methylbenzoylbutylamide,
 p-ethylbenzoylbutylamide,
 t-butylbenzoylbutylamide,
 p-carboxybenzoylbutylamide,
 30 m-methoxycarbonaylbenzoylbutylamide,
 o-carboxybenzoylbutylamide,
 o-hydroxybenzoylmethylamide.
- Amiden binnen het kader van pyridylamino:
- α -pyridylamide, β -pyridylamide en γ -pyridylamide.

Amiden binnen het kader van gesubstitueerd pyridylamino:

4-methyl- α -pyridylamide,
 4-methyl- β -pyridylamide,
 4-chloor- α -pyridylamide en
 5 4-chloor- β -pyridylamide

Amiden binnen het kader van pyridylalkylamino:

α -pyridylmethanamide,
 β -pyridylmethanamide,
 γ -pyridylmethanamide,
 10 α -pyridylethanamide,
 β -pyridylethanamide,
 γ -pyridylethanamide,
 α -pyridylpropanamide,
 β -pyridylpropanamide,
 15 γ -pyridylpropanamide,
 α -pyridylbutanamide,
 β -pyridylbutanamide en
 γ -pyridylbutanamide.

Amiden binnen het kader van gesubstitueerd pyridylalkylamide:

20 4-methyl- α -pyridylmethanamide,
 4-methyl- β -pyridylmethanamide,
 4-chloor- α -pyridylmethanamide,
 4-chloor- β -pyridylmethanamide,
 4-methyl- α -pyridylpropanamide,
 25 4-methyl- β -pyridylpropanamide,
 4-chloor- α -pyridylpropanamide,
 4-chloor- β -pyridylpropanamide,
 4-methyl- α -pyridylbutanamide,
 4-methyl- β -pyridylbutanamide,
 30 4-chloor- α -pyridylbutanamide,
 4-chloor- β -pyridylbutanamide,
 4-methyl- β -pyridylbutanamide.

Amiden binnen het kader van hydroxyalkylamino:

hydroxymethanamide,
 35 α -hydroxyethanamide,

- β -hydroxyethylamide,
 α -hydroxypropylamide,
 β -hydroxypropylamide,
 γ -hydroxypropylamide,
5 1-(hydroxymethyl)ethylamide,
1-(hydroxymethyl)propylamide,
(2-hydroxymethyl)propylamide en
 α,α -dimethyl- β -hydroxyethylamide.
Amiden binnen het kader van dihydroxyalkylamino:
- 10 dihydroxymethylamide,
 α,α -dihydroxyethylamide,
 α,β -dihydroxyethylamide,
 β,β -dihydroxyethylamide,
 α,α -dihydroxypropylamide,
15 α,β -dihydroxypropylamide,
 α,γ -dihydroxypropylamide,
 β,β -dihydroxypropylamide,
 β,γ -dihydroxypropylamide,
 γ,γ -dihydroxypropylamide,
20 1-(hydroxymethyl)2-hydroxymethylamide,
1-(hydroxymethyl)-1-hydroxyethylamide,
 α,α -dihydroxybutylamide,
 α,β -dihydroxybutylamide,
 α,γ -dihydroxybutylamide,
25 α,δ -dihydroxybutylamide,
 β,β -dihydroxybutylamide,
 β,γ -dihydroxybutylamide,
 β,δ -dihydroxybutylamide,
 γ,γ -dihydroxybutylamide,
30 γ,δ -dihydroxybutylamide, δ,δ -dihydroxybutylamide
1,1-bis(hydroxymethyl)ethylamide.
Amiden binnen het kader van trihydroxyalkylamino:
tris(hydroxymethyl)methylamide en
1,3-dihydroxy-2-hydroxymethylpropylamide.

(2) Amiden binnen het kader van cycloaminogroepen zijn pyrrolidylamide, piperidylamide, morpholinyllamide, hexamethyleeniminylamide, piperazinyllamide, pyrrolinyllamide en 3,4-didehydropiperidinyllamide.

5 (3) Amiden binnen het kader van carbonylamino met de formule $-NR_{23}COR_{21}$ zijn methylcarbonyllamide, ethylcarbonyllamide, fenylcarbonyllamide en benzylcarbonyllamide.

(4) Amiden binnen het kader van sulfonylamino met de formule $-NR_{23}SO_2R_{21}$ zijn methylsulfonyllamide, 10 ethylsulfonyllamide, fenylsulfonyllamide, p-tolylsulfonyllamide en benzylsulfonyllamide.

Voorbeelden van alkyl met 1 t/m 12 koolstofatomen zijn: methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, decyl, undecyl, dodecyl en isomeer vormen daarvan.

15 Voorbeelden van cycloalkyl met 3 t/m 10 koolstofatomen, met inbegrip van door alkylgesubstitueerd cycloalkyl zijn cyclopropyl, 2-methylcyclopropyl, 2,2-dimethylcyclopropyl, 2,3-diethylcyclopropyl, 2-butylcyclopropyl, cyclobutyl, 2-methylcyclobutyl, 20 3-propylcyclobutyl, 2,3,4-triethylcyclobutyl, cyclopentyl, 2,2-dimethylcyclopentyl, 2-pentylcyclopentyl, 3-tert-butylcyclopentyl, cyclohexyl, 4-tert-butylcyclohexyl, 3-isopropylcyclohexyl, 2,2-dimethylcyclohexyl, cycloheptyl, cyclo-octyl, 25 cyclononyl en cyclodecyl.

Voorbeelden van aralkyl met 7 t/m 12 koolstofatomen zijn benzyl, 2-fenyethyl, 1-fenyleethyl, 2-fenylpropyl, 4-fenylbutyl, 3-fenylbutyl, 2-(1-naft-yleethyl) en 1-(2-napthylmethyl).

30 Voorbeelden van fenyl gesubstitueerde door 1 - 3 chlooratomen of alkylgroepen met 1 t/m 4 koolstofatomen zijn: p-chloorfenyl, m-chloorfenyl, 2,4-dichloorfenyl, 2,4,6-trichloorfenyl, p-tolyl, m-tolyl, o-tolyl, p-ethylfenyl, p-tertbutylfenyl, 2,5-dimethylfenyl, 35 4-chloor-2-methylfenyl en 2,4-dichloor-3-methylfenyl.

- Voorbeelden van gesubstitueerd fenoxo, fenyl-
methyl, fenylethyl of fenylpropyl van de R₇ rest zijn
- (o-, m-, of p-)tolyl, (o-, m- of p-)ethylfenyl,
2-ethyltolyl, 4-ethyl-o-tolyl, 5-ethyl-m-tolyl,
- 5 (o-, m- of p-)propylfenyl, 2-propyl-(o-, m-, of p-)tolyl,
4-isopropyl-2,6-xylyl, 3-propyl-4-ethylfenyl,
(2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6- of 2,4,5-)trimethylfenyl,
(o-, m- of p-)fluorfenyl, 2-fluor-(o-, m- of p-)tolyl,
4-fluor-2,5-xylyl, (2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- of 3,5-)difluorfenyl,
- 10 (o-, m- of p-)chloorfenyl, 2-chloor-p-tolyl,
(3-, 4-, 5- of 6-)chloor-o-tolyl, 4-chloor-2-propylfenyl,
2-isopropyl-4-chloorfenyl, 4-chloor-3,5-xylyl,
(2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- of 3,5-)dichloorfenyl,
4-chloor-3-fluorfenyl, (3- of 4-)chloor-2-fluorfenyl,
- 15 (o-, m- of p-)trifluormethylfenyl,
(o-, m- of p-)methoxyfenyl, (o-, m- of p-)ethoxyfenyl,
(4- of 5-)chloor-2-methoxyfenyl, 2,4-dichloor-(4- of 6-)methyl-
fenyl, (o-, m- of p-)tolylloxy, (o-, m- of p-)ethylfenylloxy,
2-ethyltolylloxy, 4-ethyl-o-tolylloxy, 5-ethyl-m-tolylloxy,
- 20 (o-, m- of p-)propylfenoxo, 2-propyl-(o-, m- of p-)tolylloxy,
4-isopropyl-2,6-xylyloxy, 3-propyl-4-ethylfenylloxy,
(2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6- of 2,4,5-)trimethylfenoxo,
(o-, m- of p-)fluorfenoxo, 2-fluor-(o-, m- of p-)tolylloxy,
4-fluor-2,5-xylyloxy, (2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- of 3,5-)difluorfenoxo,
- 25 (o-, m- of p-)chloorfenoxo, 2-chloor-p-tolylloxy,
(3,4,5, of 6-)chloor-o-tolylloxy, 4-chloor-2-propylfenoxo,
2-isopropyl-4-chloorfenoxo, 4-chloor-3,5-xylyloxy,
(2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4 of 3,5-)dichloorfenylloxy,
4-chloor-3-fluorfenoxo, (3- of 4-)chloor-2-fluorfenoxo,
- 30 (o-, m- of p-)trifluormethylfenoxo,
o-, m- of p-)methoxyfenoxo, o-, m- of p-)ethoxyfenoxo,
(4- of 5-)chloor-2-methoxyfenoxo, 2,4-dichloor-(5- of 6-)methyl-
fenoxo, (o-, m- of p-)tolylmethyl,
(o-, m- of p-)ethylfenylmethyl, 2-ethyltolylmethyl,
- 35 4-ethyl-o-tolylmethyl, 5-ethyl-m-tolylmethyl,

(o-, m- of p-)(propylfenylmethyl, 2-propyl-(o-, m- of p)-tolylmethyl, 4-isopropyl-2,6-xylylmethyl, 3-propyl-4-ethylfenylmethyl, (2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6- of 2,4,5-)-trimethylfenylmethyl, (o-, m- of p-)fluorfenylmethyl,
 5 2-fluor-(o-, m- of p-)tolylmethyl, 4-fluor-2,5-xylylmethyl, (2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- of 3,5-)-difluorfenyl, (o-, m- of p-)chloorfenylmethyl, 2-chloor-p-tolylmethyl, (3,4,5- of 6-)chloor-o-tolylmethyl, 4-chloor-2-propylfenylmethyl, 2-isopropyl-4-chloorfenylmethyl,
 10 4-chloor-3,5-xylylmethyl, (2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- of 3,5-)dichloorfenylmethyl, 4-chloor-3-fluorfenylmethyl, (3- of 4-)chloor-2-fluorfenylmethyl, (o-, m- of p-)trifluormethylfenylmethyl,
 15 (o-, m- of p-)methoxyfenylmethyl, (o-, m- of p-)ethoxyfenylmethyl, (4- of 5-)chloor-2-methoxyfenylmethyl en 2,4-dichloor-(4- of 6-)methoxyfenylmethyl.

20 De TXB analoga volgens de uitvinding zijn sterk actief als inhibitoren van het thromboxaansynthetase-enzymstelsel. De verbindingen zijn nuttig als anti-inflammatoire middelen voor mens en dier en worden systemisch en bij voorkeur oraal toegediend. Voor orale toediening wordt een dosistraject van
 25 0,05 - 50 mg/kg lichaamsgewicht van de mens aangehouden om verlichting te geven van de pijn, waarmee die inflammatoire aandoeningen, zoals rheumatoide artritis gepaard gaan. Zij worden ook intraveneus toegediend bij ernstige ontstekingen, bij voorkeur in een dosis van 0,01 - 100 µg/kg/minuut totdat een verlichting van pijn is bereikt. De verbinding volgens de uitvinding
 30 vertonen minder en geringere ongewenste nevenwerkingen dan de bekende synthetaseinhibitoren, die worden gebruikt voor het behandelen van ontsteking, bijvoorbeeld aspirine en indomethacine. Orale preparaten omvatten tabletten, capsules of vloeibare preparaten met de gebruikelijke farmaceutische dragers, bindmiddelen
 35

en dergelijke. Voor intraveneuze toepassing wordt de voorkeur gegeven aan isotone oplossingen.

De verbindingen zijn ook geschikt voor het behandelen van asthma, bijvoorbeeld voor het verwijden van de
 5 brochiën of als inhibitoren of mediators, zoals SRS-A en histamine, die vrijkomen uit cellen, die zijn geactiveerd door een antigeen - antilichaamcomplex. Zo gaan deze verbindingen krampen tegen en vergemakkelijken zij de ademhaling bij aandoeningen, zoals
 10 bronchiale asthma, bronchitis, bronchiectase, longontsteking en emfyseem. Voor deze doeleinden worden de verbindingen in verschillende doseringsvormen toegediend, bijvoorbeeld oraal in de vorm van tabletten, capsules, of vloeistoffen, rectaal in de vorm van zetpillen, parenteraal, subcutaan of intramusculair, waarbij in
 15 noodsituaties aan intraveneuze toediening de voorkeur wordt gegeven; door inhaler en in de vorm van aerosolen of oplossingen voor verstuivers of door inblazen in de vorm van poeder. Doses tussen ca. 0,1 en 5 mg/kg lichaamsgewicht worden 1 - 4 maal daags aangehouden. De verbindingen kunnen worden gecombineerd met andere
 20 anti-asthmamiddelen, zoals sympathomimetica (isoproterenol, fenylefrine, epinefrine, enz.), xanthinederivaten (theofylline en aminofylline) en corticosteroiden (ACTH en prednisolon). (zie het Amerikaanse octrooischrift 3.644.638).

Verder zijn de verbindingen geschikt voor het opheffen van neusverstoppingen waartoe zij worden gebruikt in een
 25 dosis tussen ca 10 μ g en 10 mg/ml van een farmacologisch geschikte vloeibare drager of als aerosol sproeimiddel, beide voor plaatselijke toediening.

Daarnaast zijn de verbindingen geschikt om de aggregatie van bloedplaatjes te verhinderen, de kleverige aard
 30 van bloedplaatjes te verminderen, en thrombi te verwijderen en de vorming ervan te voorkomen. Daarom zijn zij geschikt voor het behandelen en voorkomen van myocardiale infarcten, voor het behandelen en voorkomen van post-operatieve thrombose, voor het bevorderen van de hechting van vasculaire entingen na operaties en voor
 35 het behandelen van aandoeningen zoals atherosclerose, arteriosclerose,

bloedstollingsdefecten ten gevolge van lipemia en andere klinische aandoeningen waarvan de eraan ten grondslag liggende etiologie gepaard gaat met een verstoring van het lipideevenwicht of hyperlipidemia. Voor deze doeleinden worden de verbindingen systemisch, bijvoorbeeld intraveneus, subcutaan, intramusculair en in de vorm van steriele implantaties met verlengde werking toegediend. Voor een snelle respons, in het bijzonder in nood-situaties, wordt aan de intraveneuze toediening voorkeur gegeven. Doses tussen ca. 0,005 en 20 mg/kg lichaamsgewicht/dag worden aangehouden.

Een andere toepassing van de verbindingen is het toevoegen aan bloed, bloedproducten, bloedvervangingsmiddelen of andere vloeistoffen, die worden gebruikt bij kunstmatige circulatie buiten het lichaam om of bij perfusie van lichaamsdelen. Tijdens deze omlopen en perfusies hebben geaggregeerde bloedplaatjes de neiging de bloedvaten en delen van het circulatie-apparaat te verstoppem. Dit kan door de aanwezigheid van deze verbindingen worden vermeden. Hiertoe worden zij geleidelijk of in enkel- of veelvoudige doses toegevoegd aan het circulerende bloed, aan donorbloed of het geperfuseerde deel van het lichaam in een totale constante dosis van ca 0,001 - 10 mg/l circulerende vloeistof. De verbindingen zijn bij uitstek geschikt voor proeven met dieren, zoals katten, honden, konijnen, apen en ratten om nieuwe methoden en technieken voor de transplantatie van ledematen en organen te ontwikkelen.

Wanneer $X_1 - COOR_1$ kunnen de verbindingen worden gebruikt als het vrije zuur, de ester of een farmacologisch aanvaardbare zout. De esters zijn gewoonlijk alkylesters met 1 - 12 koolstofatomen, bij voorkeur de methyl- en ethylester en in het bijzonder de onvertakte octyl, nonyl, undecyl- en dodecyl-esters voor een verlengde werking.

Farmacologisch aanvaardbare zouten omvatten metaal-, ammonium-, amino- en kwaternaire ammoniumzouten.

Metaalkationen, die voorkeur verdienen, zijn die afgeleid van alkalimetalen, bijvoorbeeld lithium, natrium en

kalium en van de aardalkalimetalen, bijvoorbeeld magnesium en calcium, hoewel de uitvinding ook de kationen van andere metalen, bijvoorbeeld aluminium, zink en ijzer in aanmerking komen.

- Farmacologisch aanvaardbare aminekationen afgeleid van primaire, secundaire of tertiaire aminen. Voorbeelden van geschikte aminen zijn
- methyllamine, dimethylamine, trimethylamine, ethylamine, dibutylamine, triisopropylamine, N-methylhexylamine, decylamine, dodecylamine, allylamine, crotylamine,
- cyclopentylamine, dicyclohexylamine, benzylamine, dibenzylamine, α -fenylethylamine, β -fenylethylamine, ethyleendiamine, diethyleentriamine en dergelijke alifatische, cycloalifatische, aralfatischeaminen met t/m ca 18 koolstofatomen ev enals heterocyclische aminen, bijvoorbeeld
- piperidine, morfoline, pyrrolidine, piperazine en lageralkylderivaten daarvan, bijvoorbeeld
- 1-methylpiperidine, 4-ethylmorfoline, 1-isopropylpyrrolidine, 2-methylpyrrolidine, 1,4-dimethylpiperazine, 2-methylpiperidine en dergelijke evenals aminen, die in wateroplosbaar makende of hydrofiele groepen bevatten, bijvoorbeeld,
- mono-, di- en tri-ethanolamine, ethyldiethanolamine, N-butylethanolamine, 2-amino-1-butanol, 2-amino-2-ethyl-1,3-propaandiol, 2-amino-2-methyl-1-propanol, tris(hydroxymethyl)aminomethaan, N-fenylethanolamine, N-(p-tert-amylfenyl)-diethanolamine, galactamine, N-methylglycamine, N-methylglycosamine, efedrine, fenylefrine, epinefrine, procaine en dergelijke.
- Andere geschikte aminozouten zijn die van lysine en arginine.

Voorbeelden van geschikte farmacologisch aanvaardbare kwaternaire ammoniumzouten zijn tetramethylammonium-, tetra-ethylammonium-, benzyltrimethylammonium- en fenyltriethylammonium-zouten.

- Wanneer $X_1 - CH_2NH_2L_3$ is, kunnen de verbindingen

worden gebruikt in hetzij de vorm van de vrije base, hetzij die van het farmacologisch aanvaardbare zuuradditiezout.

Zuuradditiezouten omvatten hydrochloriden, hydrobrominden, hydrojodiden, sulfaten, fosfaten, cyclohexaansulfamaten, methaan-
 5 sulfonaten, ethaansulfonaten, benzeensulfonaten en tolueensulfonaten en worden bereid door reactie van het TXB analogon met de stoechiometrische hoeveelheid van het zuur overeenkomend met het farmacologisch aanvaardbare zuuradditiezout.

Voor het bereiken van de optimale combinatie van biologische responsspecificiteit, vermogen en werkingsduur wordt
 10 aan bepaalde verbindingen binnen het kader van de uitvinding de voorkeur gegeven.

Het verdient de voorkeur, dat in de 8α -zijketen g 1 of 3, in het bijzonder 1 is, dat wil zeggen de natuurlijke
 15 ketenlengte van $-(CH_2)_m-CH_3$; verder verdient het de voorkeur, dat de C-12 zijketen $-(CH_2)_m-CH_3$ bevat en dat m 3 of 4 in het bijzonder 3 is. Bovendien verdient het de voorkeur, dat wanneer R_7 een aromaat is, deze groep fenoxo, fenyl of fenylmethyl is met inbegrip van gesubstitueerde vormen daarvan. Bij de verbin-
 20 dingen, waarin de groep R_7 gesubstitueerd fenoxo of fenylalkyl is, verdient het de voorkeur, dat er slechts 1 of 2 chloor-, fluor- of trifluormethylsubstituenten zijn. Bij de verbindingen waarin R_7 een aromatische groep is, verdient het verder de voorkeur, dat de groepen R_3 en R_4 beide waterstof zijn.

Daarnaast wordt voorkeur gegeven aan de verbin-
 25 dingen waarin M_1 α -H: β -H is. Bijzondere voorkeur hebben verbin- dingen met een combinatie van deze voorkeursgroep.

De bijgaande schema's geven methoden weer waar- mede de prostaglandine-analoga de uitvinding worden bereid.

In deze schema's hebben n, g, L_1 , M_1 , M_7 , R_7 ,
 30 R_{12} , R_{34} , Y_1 en X_1 de hoger aangegeven betekenis. Z_4 is n-butyl- boronyl; R_{26} is alkyl, bij voorkeur methyl en p is het gehele getal 2-n.

De stabiele met zuur hydrolyseerbare beschermende
 35 groepen binnen het kader van R_{10} van de M_7 rest zijn een wille-

keurige groep, die een hydroxylwaterstof vervangt en niet, zoals hydroxyl, wordt aangetast door of reactief is ten opzichte van de reagentia gebruikt bij de onderhavige omzettingen en vervolgens door waterstof kan worden vervangen bij de bereiding van de ver-
 5 bindingen van het prostaglandine-type. Verscheidene beschermende groepen zijn bekend, bijvoorbeeld tetrahydropyranyl en gesubstitueerd tetrahydropyranyl. Zie E.G. Corey, Proceedings of the Robert A. Welch Foundation Conferences on Chemical Research, 12, Organic Synthesis, blz. 51 - 79 (1969). De beschermende groepen,
 10 die nuttig zijn gebleken zijn onder andere:

- (a) tetrahydropyranyl;
- (b) tetrahydrofuranyl;
- (c) $-C(OR_{21})(R_{22})-CH(R_{23})(R_{24})$ en
- (d) $-Si R_{25}R_{26}R_{27}$

15 waarin

R_{21} alkyl met 1 t/m 18 koolstofatomen, cycloalkyl met 3 t/m 10 koolstofatomen, aralkyl met 7 t/m 12 koolstofatomen of al of niet met 1 - 3 alkylgroepen met 1 t/m 4 koolstofatomen gesubstitueerd fenyl is en waarin

20 R_{22} en R_{23} alkyl met 1 t/m 4 koolstofatomen, een al of niet door 1, 2 of 3 alkylgroepen met 1 t/m 4 koolstofatomen gesubstitueerd fenyl voorstellen, of,

wanneer R_{22} en R_{23} tezamen worden genomen, $-(CH_2)_a$ of $-(CH_2)_b-O-(CH_2)_c$ voorstellen, waarin

25 a 3, 4 of 5

b 1, 2 of 3 en

c 1, 2 of 3 is,

met dien verstande, dat $b + c$ 2, 3 of 4 is en verder met dien verstande, dat R_{22} en R_{23} gelijk of verschillend kunnen zijn,

30 R_{24} waterstof of fenyl is en

R_{25} , R_{26} en R_{27} alkyl met 1 t/m 18 koolstofatomen, cycloalkyl met 3 t/m 10 koolstofatomen, aralkyl met 7 t/m 12 koolstofatomen of al of niet door 1 - 3 alkylgroepen met 1 t/m 4 koolstofatomen gesubstitueerd fenyl voorstellen en al of niet

35 gelijk zijn, waarbij één van de groepen R_{25} , R_{26} en R_{27} tertiair

alkyl (liefst t-butyl) is.

Wanneer de stabiele met zuur hydrolyseerbare beschermende groep R_{10} tetrahydropyranyl is, wordt het tetrahydropyranyletherderivaat van het hydroxyl van de onderhavige
 5 tussenproducten van het TXB type verkregen door reactie van de hydroxylhoudende verbinding met 2,3-dihydropyran in een inert oplosmiddel, bijvoorbeeld dichloormethaan, bij aanwezigheid van een zuur condenserend middel, zoals p-tolueensulfonzuur of pyridinehydrochloride. Het dihydropyran wordt in een grote
 10 stoechiometrische overmaat gebruikt, bij voorkeur 4 - 100 maal de stoechiometrische hoeveelheid. De reactie is normaal in minder dan 1 uur bij 20 - 50°C voltooid.

Wanneer de beschermende groep tetrahydrofuranyl is wordt 2,3-dihydrofuran op de in de bovenstaande alinea be-
 15 schreven wijze gebruikt inplaats van het 2,3-dihydropyran.

Wanneer de beschermende groep de formule $-C(OR_{21})(R_{22})-CH(R_{23})(R_{24})$ bezit, waarin R_{21} , R_{22} , R_{23} en R_{24} de hoger aangegeven betekenis hebben, is een vinyl ether het geschikte reagens, bijvoorbeeld isobutylvinylether
 20 of elke vinyl ether met de formule $C(OR_{21})(R_{22}) = C(R_{23})(R_{24})$, of een onverzadigde cyclische of heterocyclische verbinding, bijvoorbeeld 1-cyclohexen-1-yl methylether of 4,5-dihydro-4-methoxy-2H-pyran. Zie C.B. Reese et al., Journal of the Chemical Society 89, 3366 (1967). De reactieomstandigheden voor dergelijke
 25 vinyl ethers en onverzadigde verbindingen komen overeen met die als hoger beschreven voor dehydropyran. Wanneer ten slotte de stabiele met zuurhydrolyseerbare groep silyl is, zijn de bereidingswijzen bekend; zie Pierce, "Silylation of Organic Compounds", Pierce Chemical Co., Rockford, Ill. (1968).

30 De beschermende groepen R_{10} worden door mild zure hydrolyse verwijderd. Hydrolyse van de beschermende groepen wordt bijvoorbeeld bereikt door reactie met (1) zoutzuur in methanol; (2) een mengsel van azijnzuur, water en tetrahydrofuran of (3) waterig citroenzuur of waterig fosforzuur in
 35 tetrahydrofuran bij temperaturen beneden 55°C. Eventueel worden

de silylgroepen verwijderd met de methoden van Corey, E.G., et al., Jacs 94:6190 (1972), dat wil zeggen tetra-n-butylammoniumfluoride in THF.

5 R_{34} is een stabiele hydrogenolyserbare beschermende groep, die is gedefinieerd als een willekeurige arylmethylgroep, die de hydroxylwaterstof in de tussenproducten bij de bereiding van de verschillende onderhavige thromboxaananaloga vervangt en vervolgens met de onderhavige methoden voor het be-
 10 vervangen en stabiel is ten opzichte van de verschillende reacties waaraan de tussenproducten worden onderworpen en wordt ingevoerd en vervolgens verwijderd door hydrogenolyse onder omstandigheden die praktisch kwantitatieve opbrengsten aan gewenste producten opleveren.

15 Voorbeelden van dergelijke arylmethylgroepen zijn:

- (a) benzyl;
- (b) benzyl, gesubstitueerd door 1 - 5 alkylgroepen met 1 t/m 4 koolstofatomen, chloor, broom, jood, fluor, nitro, fenylalkyl met 7 t/m 12 koolstofatomen, met dien verstande, dat de verschillende substituenten gelijk of verschillend zijn;
- (c) benzhydryl;
- 25 (d) benzhydryl, gesubstitueerd door 1-10 alkylgroepen met 1 t/m 4 koolstofatomen, chloor, broom, jood, fluor, nitro, fenylalkyl met 7 t/m 12 koolstofatomen, met dien verstande, dat de verschillende substituenten gelijk of
 30 verschillend zijn op elk van de aromatische ringen;
- (e) trityl;
- (f) trityl, gesubstitueerd door 1-15 alkylgroepen met 1 t/m 4 koolstofatomen chloor, broom, jood, fluor, nitro, fenylalkyl met 7 t/m 12 kool-
- 35

stofatomen, met dien verstande, dat de verschillende substituenten gelijk of verschillend zijn op elk van de aromatische ringen.

Het invoeren van dergelijke etherbindingen in de
5 hydroxylhoudende voorlopers wordt uitgevoerd met bekende methoden, bijvoorbeeld door reactie van de hydroxylhoudende verbinding met het benzyl of gesubstitueerd benzylhalogenide (chloride, bromide of jodide), overeenkomend met de gewenste ether. Deze reactie verloopt bij aanwezigheid van een condenseermiddel
10 (bijvoorbeeld zilveroxyde). Het mengsel wordt geroerd en op 50 - 80°C verwarmd. Gewoonlijk is een reactieduur van 4 - 20 uur voldoende.

Deze arylmethylgroepen worden vervolgens verwijderd door hydrogenolyse, bijvoorbeeld door katalytische
15 hydrogenering boven een 5 - 10% palladium-op-koolstofkatalysator. Zie het Amerikaanse octrooischrift 4.070.384 voor voorbeelden van dergelijke groepen en de toepassing ervan bij de synthese van thromboxaananaloga.

De verbindingen in schema A zijn beschreven door
20 R.C. Kelly et al., "Synthesis of Thromoxane B₂, Tetrahedron Letters 37:3279-3282 (1976) en in het Amerikaanse octrooischrift 4.070.384.

De verbinding met de formule 22 wordt uit die met de formule 21 bereid met gebruikelijke veresteringsmethoden.
25 Bijvoorbeeld methoden, die bekend zijn voor het veresteren van prostaglandinen (zie bijvoorbeeld het Amerikaanse octrooischrift 4.016,184). Zo worden diazoalkanen in ether gebruikt, wanneer R₁ alkyl is. Voor het meeste gemak bij de synthese van schema A zijn esters, die de voorkeur verdienen, eenvoudige alkylesters,
30 liefst methyl.

Daarna wordt de verbinding met de formule 23 uit die met de formule 22 bereid door glycolisatie. Bijzonder geschikte reagentia hiervoor zijn osmiumtetraoxyde in een geschikt oplosmiddel (bijvoorbeeld alcohol) en N-methylmorfoline
35 N-oxydedihydraat. Deze glycolisatie wordt uitgevoerd met methoden

als beschreven in het Amerikaanse octrooischrift 4.020.173, zie in het bijzonder kolom 18 daarvan.

5 Vervolgens wordt de verbinding met de formule 23 omgezet in die met de formule 24 door oxydatie met loodtetraacetaat, gevolgd door reductie met lithiualuminiumhydride. Deze oxydatie wordt uitgevoerd met bekende methoden, zie in het bijzonder het Amerikaanse octrooischrift 4.070.384, kolom 58 en het Amerikaanse octrooischrift 4.020.173 (voorbeeld 17, kolom 44).

10 De verbinding met de formule 24 wordt door n-butylboronering in die met de formule 25 omgezet. Deze reactie verloopt op bekende wijze, bijvoorbeeld door reactie van de verbinding met de formule 24 met een geringe overmaat n-butylboronzuur bij verhoogde temperaturen. Deze methode is beschreven in het Amerikaanse octrooischrift 4.016.184, kolommen 73 - 74.

15 Daarna wordt de verbinding met de formule 25 door verestering in dit met de formule 26 omgezet. Hiervoor worden gebruikelijke veresteringsmethoden toegepast. Het zuurchloride overeenkomend met de gewenste ester in een tertiair amineoplosmiddel (bijvoorbeeld pyridine) wordt gebruikt. Met het oog op
20 het gemak van de synthese in schema A zijn de esters, die de voorkeur verdienen, de alkanoaten, bijvoorbeeld het pivalaat.

Dan wordt de verbinding met de formule 27 uit die met de formule 26 bereid door decycloboronisering. Bij deze reactie wordt een alkalimetaalhydroxyde, -carbonaat of -bicarbonaat (bijvoorbeeld natriumbicarbonaat of lithium- of kalium-
25 hydroxyde) gecombineerd met de verbinding met de formule 26 in een alcohol. Zie voor een beschrijving van deze decycloboronisering het Amerikaanse octrooischrift 4.016.184.

30 De verbinding met de formule 27 wordt vervolgens in die met de formule 28 omgezet door acetaalcyclisatie. Hiertoe wordt dimethoxymethaan gebruikt met een katalytische hoeveelheid zuur (bijvoorbeeld p-tolueensulfonzuurmonohydraat). De reactie verloopt bij terugvloei temperaturen en is gewoonlijk binnen
35 verscheidene uren voltooid. Organische oplosmiddelen (bijvoorbeeld benzeen of tolueen) worden gebruikt en het product met de formule

28 wordt op gebruikelijke wijze gewonnen.

Ten slotte wordt in schema A de verbinding met de formule 29 uit die met de formule 28 bereid door katalytische hydrogenolyse.

5 In schema B wordt de in schema A bereide verbinding met de formule 31 in omgezet in het tussenproduct 34 met volledige C-12 zijketen vertoont. De reactie volgens schema B wordt op bekende wijze uitgevoerd.

10 Ten eerste wordt de verbinding met de formule 31 omgezet in die met de formule 32 met de methoden uit de Amerikaanse octrooischriften 4.016.184 en 4.112.224. Het eerstgenoemde beschrijft methoden voor het bereiden van de verbinding met de formule 32, waarin M_1 een hydroxylgroep bevat, terwijl het laatstgenoemde methoden beschrijft voor het bereiden van verbindingen, 15 waarin M_1 α -H: β -H is.

Wat het Amerikaanse octrooischrift 4.016.184 betreft, zie de reactievolgorde in schema A daarin waarbij de verbinding met de formule 15 wordt omgezet in de overeenkomstige met de formule 19. Wat het Amerikaanse octrooischrift 4.112.224 20 betreft, zie de reactievolgorde van schema A, waarin de verbinding met de formule 29 op de C-15 plaats wordt gedehydroxyleerd tot de verbinding met de formule 21 van schema B (formules 42-44), waarin de C-12 zijketen wordt ingevoerd zonder dat de hydroxylfunctionaliteit aanwezig is.

25 De thromboxaananaloga met volledige C-12 ketens worden uit overeenkomstige aldehyden van de verbinding met de formule 31 bereid door Wittig oxo-alkylering. Reagentia en methoden, die voor dergelijke oxo-alkyleringen bekend zijn, worden gebruikt. Zie D.H. Wadsworth et al., Journal of Organic 30 Chemistry 30, 680 (1965). Bij het bereiden van dergelijke thromboxaantussenproducten met volledige C-12 zijketens worden bepaalde fosfonaten bij de Wittig reactie gebruikt. Deze fosfonaten bezitten de algemene formule $(R_{15}O)_2-PO-CH_2-CO-C(L_1)-R_7$, waarin L_1 en R_7 de hoger aangegeven betekenis hebben en R_{15} een 35 alkyl met 1 t/m 8 koolstofatomen is.

Fosfonaten met de hoger genoemde algemene formule worden op bekende wijze bereid. Zie Wadsworth et al. loc. cit. Gemakshalve wordt de geschikte alifatische zuurester gecondenseerd met het anion van dimethylmethyلفosfonaat verkregen bij toepas-
 5 sing van n-butyllithium. Hiertoe worden zuren met de algemene formule: $\text{HOOC}(\text{L}_1)\text{-R}_7$ gebruikt in de vorm van de lager alkyl-esters ervan, bij voorkeur methyl of ethyl. De methylesters worden bijvoorbeeld gemakkelijk verkregen door reactie van de overeenkomstige zuren met diazomethaan.

10 Wanneer bijvoorbeeld R_7 fenoxo of gesubstitueerd fenoxo is en R_3 en R_4 van de L_1 rest beide waterstof voorstellen, zijn de overeenkomstige fenoxo- of gesubstitueerde fenoxozijn-zuren bekend of gemakkelijk beschikbaar. De bekende zijn die, waarin de R_7 rest:

15 fenoxo, (o-, m- of p-)tolyloxy-, (o-, m- of p-)ethylfenoxo-,
 4-ethyl-o-tolyloxy-, (o-, m- of p-)propylfenoxo-,
 (o-, m- of p-)t-butylfenoxo-, (o-, m- of p-)fluorfenoxo-,
 4-fluor-2,5-xylyloxy-, (o-, m- of p-)chlorfenoxo-,
 (2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- of 3,5-)dichlorfenoxo-,
 20 (o-, m- of p-)trifluormethyl-fenoxo- of
 (o-, m- of p-)methoxyfenoxo- is.

Verder zijn vele 2-fenoxo- of gesubstitueerd fenoxopropionzuren vlot beschikbaar en daarom nuttig bij de be-
 reiding van de zuren met de hoger staande formule waarin slechts
 25 één van de groepen R_3 en R_4 van de L_1 rest methyl is en R_7 fenoxo of gesubstitueerd fenoxo voorstelt. Deze 2-fenoxo- of 2-gesubsti-
 tueerd fenoxopropionzuren omvatten die, waarin de R_7 rest
 p-fluorfenoxo-, (o-, m- of p-)chlorfenoxo-,
 (2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- of 3,5-)dichlorfenoxo-,
 30 (4- of 6-)chlor-o-tolyloxy-, fenoxo-,
 (o-, m- of p-)tolyloxy-,
 3,5-xylyloxy-, of m-trifluormethylfenoxo- is.

Ten slotte zijn vele 2-methyl-, 2-fenoxo- of
 (2-gesubstitueerd)fenoxopropionzuren beschikbaar, die nuttig zijn
 35 bij de bereiding van deze zuren, waarin de groepen R_3 en R_4 van

de L_1 rest beide methyl voorstellen en R_7 fenoxo of gesubstitueerd fenoxo is. Deze 2-methyl-2-fenoxo- of (2-gesubstitueerd)fenoxo-propionzuren omvatten die, waarin R_7 : fenoxo-,
(o-, m- of p-)chlorofenoxo-,

5 (2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- of 3,5-)dichlorofenoxo- is.

Andere met fenoxo gesubstitueerde zuren zijn gemakkelijk verkrijgbaar met bekende methoden, bijvoorbeeld de Williamson synthese van ethers onder toepassing van een α -halogeen alifatisch zuur of ester met natriumfenoxyde of een gesubstitueerd
10 natriumfenoxyde. Het gesubstitueerde natriumfenoxyde wordt bijvoorbeeld in reactie gebracht met het α -chlor alifatische zuur of het alkylesterderivaat daarvan, onder verwarmen, waarbij men het zuur met de hoger genoemde algemene formule verkrijgt, dat met gebruikelijke zuiveringstechnieken uit het reactiemengsel
15 wordt gewonnen.

Verder zijn met fenyl gesubstitueerde zuren met de hoger genoemde formule beschikbaar, waarin R_7 fenyl, fenylalkyl, gesubstitueerd fenyl of fenylalkyl is.

Wanneer R_7 bijvoorbeeld fenylmethyl of gesubstitueerd fenyl is en R_3 en R_4 van de L_1 rest beide waterstof voorstellen, zijn de volgende fenyl- of gesubstitueerd fenylpropionzuren beschikbaar:

(o-, m- of p-)chlorofenyl-, p-fluorfenyl-,
m-trifluormethylfenyl-, (o-, m- of p-)methylfenyl,
25 (o-, m- of p-)methoxyfenyl-, (2,4-, 2,5- of 3,4-)dichlorofenyl-, (2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6- of 3,4-)dimethylfenyl-, of (2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- of 3,5-)dimethoxyfenyl-.

Wanneer van de groepen R_3 en R_4 van de L_1 rest slechts één methyl is en R_7 fenylmethyl of gesubstitueerd fenylmethyl is, zijn bijvoorbeeld de volgende 2-methyl-3-fenyl- of gesubstitueerd fenylpropionzuren beschikbaar:

fenyl, o-chlorofenyl-, (o- of p-)methylfenyl-,
(o-, m- of p-)methoxyfenyl-, (2,4- of 3,4-)difluorfenyl-,
2,3-dimethylfenyl- en (2,3-, 3,4- of 4,5-)dimethoxyfenyl-.

35 Wanneer beide groepen R_3 en R_4 methyl voorstellen

en R_7 fenylmethyl of gesubstitueerd methylfenyl is, zijn bijvoorbeeld de volgende 2,2-dimethyl-3-fenyl- of gesubstitueerd fenylpropionzuren beschikbaar: fenyl en p-methylfenyl.

5 Wanneer slechts één van de groepen R_3 en R_4 fluor is en R_7 fenylmethyl of gesubstitueerd fenylmethyl is, is bijvoorbeeld 2-fluor-3-fenylpropionzuur beschikbaar.

Door fenyl gesubstitueerde zuren (als boven, waarin R_7 aralkyl is) worden op bekende wijzen bereid, bijvoorbeeld door reactie van een mengsel van het met methyl of fluor gesubstitueerde azijnzuur met een oplossing van een secundair amine (bijvoorbeeld di-isopropylamine) en n-butyllithium in een organisch verdunningsmiddel (bijvoorbeeld tetrahydrofuran), met het geschikt gesubstitueerd benzylchloride.

Deze reactie verloopt vlot, doorgaans bij 0°C .
15 Het zuurproduct wordt op gebruikelijke wijzen gewonnen.

Als zuren met de hoger genoemde formule, waarin R_7 n-alkyl is, zijn vele dergelijke zuren vlot beschikbaar.

Wanneer bijvoorbeeld R_3 en R_4 van de L_1 rest beide waterstof zijn, zijn boterzuur, pentaanzuur, hexaanzuur, heptaanzuur en octaanzuur beschikbaar.
20

Wanneer slechts één van de groepen R_3 en R_4 van de L_1 rest methyl is, zijn de volgende 2-methylalkaanzuren beschikbaar: boterzuur, pentaanzuur, hexaanzuur, heptaanzuur en octaanzuur.

25 Wanneer één van de groepen R_3 en R_4 van de L_1 rest fluor is, zijn de volgende 2-fluoralkaanzuren beschikbaar: boterzuur, pentaanzuur, hexaanzuur, heptaanzuur en octaanzuur.

De zuren met de hoger genoemde algemene formule, waarin R_7 alkyl is en R_3 en R_4 van de L_1 rest fluor zijn, kunnen goed worden bereid uit de overeenkomstige 2-oxo-alkaanzuren, dat wil zeggen boterzuur, pentaanzuur, hexaanzuur, heptaanzuur en octaanzuur. De omzetting van deze 2-oxo-alkaanzuren in de overeenkomstige 2,2-difluoralkaanzuren verloopt volgens bekende methoden onder toepassing van bekende ketonische fluoreringsreagentia. MoF_6 , BF_3 wordt bijvoorbeeld met voordeel bij de fluore-
35

ring gebruikt.

Het trans-enon esterproduct van de Wittig reactie kan daarna katalytisch worden gehydrogeneerd (Y_1 is $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), foto-geïsomiseerd (Y_1 is cis- $\text{CHCH}-$) of gedihalogeneerd-di-
 5 dehydrohalogeneerd (Y_1 is $-\text{C}\equiv\text{C}-$), afhankelijk van het gewenste product met de formule 32.

De door Wittig oxo-alkylering ingevoerde oxogroep wordt vervolgens met bekende methoden tot de M_1 rest gereduceerd.

De bovengenoemde 3-oxoverbinding wordt omgezet
 10 in het overeenkomstige 3' α - of 3' β -hydroxyl cyclische acetal-lacton, waarin M_5 $\alpha\text{-H}:\beta\text{-OH}$ of $\alpha\text{-OH}:\beta\text{-H}$ is door reductie van de 3'-oxorest, gevolgd door eventuele afscheiding van de 3' α - en 3' β -hydroxylepimeren. Voor deze reductie worden de bekende keto-
 15 nische carbonyl reducerende middelen, die geen ester- of zuur-groepen of dubbele koolstof aan koolstofbindingen reduceren (wanneer dit ongewenst is) gebruikt. Voorbeelden van deze mid-
 delen, zijn de metaalboorhydriden, in het bijzonder natrium-, kalium- en zinkboorhydriden, lithium (tri-*t*-butoxy)aluminium-
 20 hydride, metaal tri-alkylboorhydriden, bijvoorbeeld natrium-trimethoxyboorhydride, lithiumboorhydride en dergelijke. In de gevallen, waarin een reductie van de dubbele koolstof aan koolstof binding niet behoeft te worden vermeden, kunnen ook de boranen, bijvoorbeeld disiamylboraan (bis-3-methyl-2-butylboraan) worden gebruikt.

25 Voor het bereiden van C_{15} epimeer zuivere thromboxaananaloga wordt de 15-epiverbinding op bekende wijze uit het mengsel afgescheiden. Met voordeel wordt bijvoorbeeld chromatografie over silicagel toegepast.

De 3'-oxoverbinding wordt omgezet in de
 30 (3'RS)-3'-methyl cyclische acetalester, waarin M_1 een mengsel is van $\alpha\text{-CH}_3:\beta\text{-OH}$ en $\alpha\text{-OH}:\beta\text{-CH}_3$ door reactie van de 3-oxoverbinding met een Grignardreagens, CH_3MgHal , waarin Hal chloor, broom of jood is. Het Grignard complex wordt vervolgens gehydrolyseerd, bijvoorbeeld door op bekende wijze toepassen van ver-
 35 zadigd waterig ammoniumchloride. Een andere methode voor het om-

zetten van de 3-oxo verbinding in een (3'RS)-3'-methylverbinding bestaat uit het laten reageren van de 3'-oxoverbinding met trimethylaluminium.

De methode, die voor het scheiden van deze (3'RS)-3'-methylepimeren de voorkeur verdient, bestaat uit het scheiden van de overeenkomstige C-15 epimeren van het TXB type, methylesters onder toepassing van chromatografie over silicagel of vloeistofchromatografie onder hoge druk (VCHD).

Wanneer ten slotte M_1 α -H: β -H is, wordt de 3' α - of 3' β -hydroxylverbinding gedeoxygeneerd door eerst af te leiden (bijvoorbeeld tot een silyether) en daarna reductief te deoxygeneren (bijvoorbeeld lithiummetaal) bij aanwezigheid van een primair amine. Zie voor gedetailleerde methoden het Amerikaanse octrooischrift 4.112.224.

Daarna wordt de verbinding met de formule 32 in die met de formule 33 omgezet door verethering. De gewenste etherfunctionaliteit wordt met hoger beschreven methoden ingevoerd.

Daarna wordt de verbinding met de formule 33 in die met de formule 34 omgezet door verzeppen van de ester onder basische omstandigheden. De methoden, die worden toegepast, zijn bekend voor het verzeppen van acyl beschermende groepen, bijvoorbeeld een alkalimetaalcarbonaat of -hydroxyde (kaliumcarbonaat of -hydroxyde in methanol) of methanolisch natriummethoxyde worden gebruikt.

De alcohol met de formule 34 wordt op bekende wijzen in de verbinding met de formule 35 omgezet, bijvoorbeeld door Moffatt oxydatie of Collins oxydatie in situ. Ten slotte wordt de verbinding met de formule 36 bereid door hydrolyse als hoger beschreven (wanneer M_1 geen α -H: β -H is) van de verbinding met de formule 35

Schema C geeft een methode weer waarmee de verbinding met de formule 41 wordt omgezet in de producten met de formule 43, waarin Z_1 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_g-\text{CH}_2$ is. Hierbij wordt de verbinding met de formule 41 omgezet in die met de formule 42

omgezet, waarin X_1 $-\text{COOR}_1$ is met veretheringsmethoden, die zijn beschreven in het Amerikaanse octrooischrift 3.931.279. Daarna worden de overeenkomstige alcoholen (X_1 is $-\text{CH}_2\text{OH}$) bereid door lithiualuminiumhydridereductie (met de methoden beschreven in het Amerikaanse octrooischrift 4.028.419), aminen (X_1 is $-\text{CH}_2\text{NL}_2\text{L}_3$) door aminerings methoden beschreven in het Amerikaanse octrooischrift 4.073.808 of amiden (X_1 is $-\text{COL}_4$) met methoden beschreven in het Amerikaanse octrooischrift 4.100.192.

Vervolgens wordt het product met de formule 43 op de hoger beschreven wijze uit de verbinding met de formule 42 bereid door hydrolyse van de eventuele R_{10} ether.

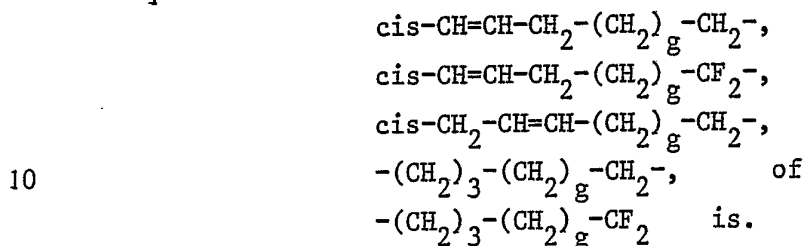
Schema D geeft een methode weer, waarmee de verbinding met de formule 51 uit schema A wordt omgezet in de thromboxaananaloga met de formule 55, waarin Z_1 $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_g-\text{CH}_2-$ is. In schema D wordt de enolether met de formule 52 uit die met de formule 51 bereid met een Wittig-alkylering op bekende wijze. In schema D is R_{26} bij voorkeur een eenvoudige etherbinding, bijvoorbeeld lage alkyl. Bij het uitvoeren van deze Wittigalkylering wordt de verbinding eerst op bekende wijze geoxydeerd tot het overeenkomstige aldehy (bijvoorbeeld een oxydatie volgens Collins of Moffatt) en daarna in reactie gebracht met het Wittigreagens, alkoxymethyleentrifenyfosforan. De methodologie voor deze reactie is beschreven in het Amerikaanse octrooischrift 4.016.184, kolom 61. Daarna wordt de enolether op bekende wijze, bijvoorbeeld door behandeling met sterk anorganisch zuur, gehydrolyseerd tot de aldehydvorm ervan met de formule 53.

Daarna wordt de verbinding met de formule 53 in die met de formule 54 omgezet door R_{10} veretheringsmethoden (wanneer M_1 geen $\alpha\text{-H}:\beta\text{-H}$ is) analoog aan die beschreven in schema B voor de omzetting van de verbinding met de formule 32 in die met de formule 33. Deze verbinding met de formule 54 wordt vervolgens op bekende wijze gereduceerd tot de overeenkomstige primaire alcohol ervan (formule 54 bijvoorbeeld natriumboorhydride)

en dan met methoden analoog aan die uit schema C in het product met de formule 55 omgezet.

In schema E wordt het in schema D bereide aldehyd met de formule 61 omgezet in de producten met de formule 63 of verbindingen met de formule 3, waarin

Z_1



De reactievolgorde van schema E wordt met bekende methoden uitgevoerd. De verbinding met de formule 62, waarin X_1 een carbonzuur is, wordt bereid met bekende Wittigalkylerings-
15 methoden. Voor een algemene beschrijving van de bereiding van dergelijke carbonzuren, zie het Amerikaanse octrooischrift 4.073.808, in het bijzonder de bereiding van de verbinding met de formule 44 in schema A van dit octrooischrift.

Daarna wordt de verbinding met de formule 63, weer
20 onder toepassing van bekende methoden, uit die met de formule 62 bereid door selectieve katalytische hydrogenering. Wat dit betreft, is de reactie analoog aan die beschreven bij de bereiding van de verbinding met de formule 35 uit die met de formule 34 in schema A van het Amerikaanse octrooischrift 4.073.808.

Schema F geeft een methode weer, die de voorkeur verdient, waarmede de verbindingen met de formule 63 uit schema E worden bereid. In schema F wordt de op hoger beschreven wijze bereide verbinding met de formule 71 op hoger beschreven wijze verzeept tot de verbinding met de formule 72. Daarna wordt de
30 alcohol met de formule 72 geoxydeerd tot het overeenkomstige aldehyd en daarna ω -carboxygealkyleerd op de wijze van Wittig, katalytisch gehydrogeneerd en gehydrogenolyseerd tot de verbinding met de formule 73. De reactievolgorde is praktisch identiek aan die in schema A (Part V) van het Amerikaanse octrooischrift
35 4.070.384, waarin de verbinding met de formule 35 op de wijze van

Wittig wordt gealkyleerd en katalytisch gehydrogeneerd en gehydrogenolysed tot de verbinding met de formule 37 in dat os.

De aldus bereide verbinding met de formule 73 wordt daarna in de verbinding met de formule 74 omgezet met
5 methoden, die in schema B zijn beschreven voor het bereiden van de verbinding met de formule 32 uit die met de formule 31.

Ten slotte geeft schema G een methode weer waarmee de hoger bereide verbinding met de formule 81 wordt omgezet in de overeenkomstige trans-2,3-didehydroverbindingen met de
10 formule 84.

De verbinding met de formule 82 wordt uit die met de formule 81 bereid door α -fenylselenidisatie. Dienovereenkomstig wordt bij de bereiding van dit fenylselenidyl derivaat met de formule 82 eerst de verbinding met de formule 81 in reactie ge-
15 bracht met een lithio-N-isopropylcyclohexylamide, waarbij het C-2 anion, overeenkomend met de formule 82 wordt ontwikkeld. Daarna wordt dit anion in reactie gebracht met difenylselenide, waarbij de verbinding met de formule 82 wordt verkregen.

Vervolgens wordt de verbinding met de formule 82
20 onder toepassing van hoger beschreven methoden, dat wil zeggen zure omstandigheden, gehydrolyseerd tot de verbinding met de formule 83. Deze verbinding wordt vervolgens door dehydrofenylselenidisatie in die met de formule 84 omgezet, waarbij het trans-2,3-didehydroproduct wordt verkregen. Daarna wordt de carboxyl-
25 houdende verbinding op bekende wijze in de X_1 -houdende verbinding met de formule 85 omgezet.

De verschillende verbindingen volgens de uitvinding worden aldus alle bereid met de in de hoger genoemde schema's weergegeven methoden.
30

Voorbeeld I

4 β -Hydroxymethyl-5 α -(2'-hydroxymethyl-1,3-dioxaan,2'-pivalaat
(formule 29: R₁₂ is t-butyl). Zie schema A

5

A. 5 α -Carbomethoxymethyl-6 β -benzyloxymethyl-5,6-
dihydro-1,2-pyron (formule 22: R₁ is methyl en
R₃₄ benzyl).

10

Een oplossing van 8,92 g 5 α -carboxymethyl-6 β -
benzyloxymethyl-5,6-dihydro-1,2-pyron (formule 21: R₃₄ is benzyl)
in 200 ml acetonitril wordt behandeld met 12,4 ml di-isopropyl-
ethylamine in 17,7 ml methyljodide. Daarna wordt het reactie-
mengsel 4 uur bij kamertemperatuur geroerd, verdund met brine en
0,5 M waterig kaliumbisulfaat en met ethylacetaat geextraheerd.
De gecombineerde organische extracten worden met brine, verzadigd
waterig natriumbicarbonaat en brine gewassen en boven natrium-
sulfaat gedroogd. Concentreren onder verlaagde druk geeft 9,33 g
ruwe verbinding met de formule 22. Chromatografie over 360 mg
silicagel, (0,210 - 0,062 mm, elutie met ethylacetaat in Skelly-
solve) 2/3 geeft 8,4 g zuiver product met de formule 22.

20

KMR absorptie worden waargenomen bij 2,40 - 2,67, 3,13, 3,68,
3,66 - 3,9, 4,3 - 4,65, 4,57, 5,98, 6,83 en 7,32 dpm
(deuteriochloroform oplosmiddel). Infrarood absorptie worden waar-
genomen bij 1735, 1605, 1585, 1495, 1250, 1235, 1170, 1130,
1100, 1040, 815, 745 en 700 cm⁻¹.

25

Het massa spectrum vertoont een hogere resolutie molecuulair ion bij
290,1160.

30

B. (3RS,4RS)-3,4-dihydroxy-5 α -carbomethoxymethyl-
6 β -benzyloxymethyl-3,4,5,6-tetrahydro-1,2-pyron
(formule 23: R₁ is methyl en R₃₄ benzyl).

35

Een oplossing van 0,95 g van het reactieproduct
uit deel A in 10 ml aceton en 1 ml water wordt behandeld met 4 ml

van een oplossing van osmiumtetraoxyde in t-butanol (20 mg/ml concentratie) en 0,75 g N-methylmorpholine-N-oxydedihydraat. Daarna wordt het reactiemengsel 30 minuten bij kamertemperatuur geroerd. Dan wordt de verkregen oplossing verdund met brine en
 5 geextraheerd met ethylacetaat. De organische extracten worden met brine gewassen, boven natriumsulfaat gedroogd en onder verlaagde druk geconcentreerd, waarbij 1,02 g ruw product met de formule 23 wordt verkregen als een lichtgele olie. Chromatografie over 60 g silicagel, (0,210 - 0,062 mm, elutie met 15% aceton in
 10 methyleenchloride) geeft 0,55 g zuivere verbinding met de formule 23. KMR absorptie worden waargenomen bij 2,1-2,9, 3,6-4,0, 3,66-4,22, 4,53, 4,3-4,65 en 7,29 dmp (deuteriochloroform oplosmiddel). Infrarood absorptie worden waargenomen bij 3460, 1740, 1610, 1585, 1495, 1215, 1175, 1125, 1105, 740 en 700 cm^{-1} .
 15 Het massa spectrum voor het trimethylsilylderivaat vertoont een hoog resolutie moleculair ion bij 468,2001. Silica-gel DLC R_f is 0,25 in 15% aceton in methyleenchloride.

20 C. (2S,3S)-3-hydroxymethyl-1,2,5-trihydroxypentaaan, 1-(benzylethyl) (formule 24: R_{34} is benzyl).

Een oplossing van 0,50 g van het reactieproduct uit deel B in 42 ml benzeen wordt behandeld met 0,685 g loodtetraacetaat. Het reactiemengsel wordt 45 minuten bij kamertemperatuur
 25 geroerd, met brine verdund en met ethylacetaat geextraheerd. De organische extracten worden met water en brine gewassen, boven natriumsulfaat gedroogd en onder verlaagde druk geconcentreerd, waarbij een kleurloze olie wordt verkregen. Deze wordt opgelost in 10 ml tetrahydrofuran en toegevoegd aan een suspensie van
 30 0,175 lithiaaluminiumhydride in 10 ml tetrahydrofuran (gekoeld op 0°C). Het verkregen mengsel wordt 3 uur bij $0-25^{\circ}\text{C}$ geroerd. Daarna wordt overmaat reductiemiddel ontleed door het druppelsgevijs toegevoegen van 0,18 ml water, 0,18 ml 15% waterig natriumhydroxyde en 0,54 ml water. Het verkregen mengsel wordt gefiltreerd
 35 door diatomaëënaarde, gewassen met tetrahydrofuran en geconcentreerd

onder verlaagde druk, waarbij 0,289 g ruwe verbinding met de
 formule 24 wordt verkregen als een kleurloze olie. Chromatografie
 over 25 g silicagel (0,210-0,062 mm, elueren met 50% aceton in
 methyleenchloride) geeft 0,185 g zuiver product met de formule 24
 5 als een kleurloze olie. KMR absorptie worden waargenomen bij
 1,5-2,0, 3,33, 3,45-4,13, 4,57 en 7,33 dpm (deuteriochloro-
 form oplosmiddel). Infrarood absorptie worden waargenomen bij
 3350, 1450, 1366, 1209, 1074, 1054, 1026, 738 en 700 cm^{-1} .
 Het massa spectrum voor het trimethylsilylderivaat vertoont een
 10 hoog resolutie moleculair ion bij 456,2564 en andere pieken bij
 441, 349, 335, 276, 245, 155, 103 en 91. Silicagel DLC R_f is 0,22
 in aceton en methyleenchloride (1:1).

15 D. (2S,3S)-3-hydroxymethyl-1,2,5-trihydroxypentaaan,
1-(benzylether), 5-pivalaat (formule 27: R_{12} is
t-butyl en R_{34} benzyl).

Een mengsel van 0,79 g van het reactieproduct uit
 deel C, 40 ml methyleenchloride en 0,37 g n-butylboorzuur wordt,
 20 onder roeren op $50-55^{\circ}\text{C}$ verwarmd. Gedestilleerd methyleenchloride
 wordt in porties van 2,5 ml vervangen om een constant reactie-
 volume te behouden. Na 2,5 uur wordt het reactiemengsel op -10°C
 gekoeld en behandeld met 1,38 ml triethylamine in 0,61 ml pivaloyl-
 chloride. Het reactiemengsel wordt vervolgens 3,5 uur bij $10-25^{\circ}\text{C}$
 25 en dan 48 uur bij -14°C geroerd. Nog 1,38 ml triethylamine in
 0,61 ml pivaloylchloride wordt toegevoegd en het roeren wordt 3,5
 uur voortgezet bij $0-25^{\circ}\text{C}$. Het verkregen mengsel wordt behandeld
 met 1,4 ml triethylamine en 1,4 ml 85% waterig melkzuur. Na 10-15
 minuten roeren wordt het reactiemengsel verdund met brine en ge-
 30 extraheerd met ethylacetaat. De gecombineerde organische extracten
 worden gewassen met ijskoud 0,5 M waterig kaliumbisulfaat, ver-
 zadigd waterig natriumbicarbonaat en brine, boven natriumsulfaat
 gedroogd en onder verlaagde druk geconcentreerd, waarbij 1,6 g
 taankleurige olie wordt verkregen, ruw product met de formule 26.
 35 Deze olie wordt opgelost in 20 ml methanol, 4,0 ml 30% waterig

waterstofperoxyde en 4,0 ml verzadigd waterig natriumbicarbonaat. Het verkregen mengsel wordt 30 minuten bij kamertemperatuur geroerd, verdund met brine en geextraheerd met ethylacetaat. De organische extracten worden gewassen met water en brine, boven
 5 natriumsulfaat gedroogd en onder verlaagde druk geconcentreerd, waarbij ruw product met de formule 27 wordt verkregen als een lichtgele olie. Chromatografie over 55 g silicagel (0,210-0,062 mm, elueren met 10% aceton in methyleenchloride en met 10-20% aceton in methyleenchloride) geeft 0,652 g zuiver product met de
 10 formule 27 als een kleurloze olie. KMR absorptie worden waargenomen bij 1,18, 1,75, 3,02, 3,48-4,0, 4,14, 4,57 en 7,34 dpm (deuteriochloroform oplosmiddel). Infrarood absorptie worden waargenomen bij 3438, 1727, 1483, 1454, 1401, 1368, 1288, 1167, 1104, 1030, 740 en 703 cm^{-1} . Het masse spectrum voor het trimethyl-
 15 silylderivaat vertoont een hoge resolutie piek bij 257,1530 en andere pieken bij 242, 217, 173, 159, 155, 143, 103, 91 en 57. Silicagel DLC R_f is 0,46 in aceton en methyleenchloride (3:7).

E. 4 β -Benzyloxymethyl-5 α -(2'-hydroxy-ethyl)-1,3-dioxaan, 2'-pivalaat (formule 28: R_{12} is t-butyl en R_{34} benzyl).

Een oplossing van 0,724 g van het reactieproduct uit deel D, 25 ml toluen, 1,97 ml dimethoxymethaan en 0,04 g
 25 p-tolueensulfonzuurmonohydraat wordt 1,5 uur bij 25 °C geroerd. Daarna wordt nog 0,056 g p-tolueensulfonzuurmonohydraat toegevoegd en het roeren nog 2 uur voortgezet. Vervolgens wordt verder dimethoxymethaan (1,97 ml) toegevoegd en het mengsel weer 1,5 uur bij 25 °C geroerd, gevolgd door 2 uur roeren aan de terugvloei-
 30 koeler. Het reactiemengsel wordt gekoeld, verdund met brine en met ethylacetaat geextraheerd. De organische extracten worden met verzadigd waterig natriumbicarbonaat en brine gewassen, boven natriumsulfaat gedroogd en onder verlaagde druk geconcentreerd, waarbij 0,724 g ruw product met de formule 28 als een lichtgele
 35 olie wordt verkregen. Chromatografie over 75 g silicagel,

(0,210-0,062 mm, elueren met 25% ethylacetaat in Skellysolve B) geeft 0,55 g zuiver product met de formule 28 als een kleurloze olie. KMR absorptie worden waargenomen bij 1,18, 1,2-2,5, 3,13-3,73, 4,02, 4,0-4,11, 4,58, 4,64, 5,08 en 7,3 dpm (deuteriochloroform oplosmiddel). Infrarood absorptie worden waargenomen bij 1726, 1481, 1454, 1401, 1365, 1285, 1184, 1156, 1084, 1044, 943, 742 en 704 cm^{-1} . Silicagel DLC R_f is 0,26 in ethylacetaat en Skellysolve B (1:3).

10 F. 4 β -Hydroxymethyl-5 α -(2'-hydroxyethyl)-1,3-dioxaan, 2'-pivalaat (formule 29: R_{12} is t-butyl).

Een mengsel van 0,548 g van het reactieproduct uit deel E, 10 ml 95% waterige ethanol en 0,25 g 10% palladium-op-koolstofkatalysator wordt 1 uur bij normale druk gehydrogeneerd. Na ca 3 uur (als 1 equivalent is opgenomen) wordt het reactiemengsel gefiltreerd door diatomeënaarde, goed met ethylacetaat gewassen en onder verlaagde druk geconcentreerd, waarbij 0,366 g zuiver, in de titel genoemd product, als een kleurloze olie wordt verkregen. KMR absorptie worden waargenomen bij 1,18, 1,2-2,43, 3,13-3,87, 3,87-4,33, 4,04, 4,68 en 5,10 dpm (deuteriochloroform oplosmiddel). Infrarood absorptie worden waargenomen bij 348, 1726, 1483, 1460, 1401, 1368, 1284, 1163, 1076, 1041 en 943 cm^{-1} .

25 Voorbeeld II

4 β -(Trans-1'-octenyl)-5 α -(2'-hydroxyethyl)-1,3-dioxaan (formule 34: Y_1 is trans-CH=CH-, M_7 en L_1 stellen α -H: β -H voor en R_7 is n-butyl). Zie schema B.

30 -----

A. Chroomtrioxyde (4,18 g) wordt in porties bij 20°C toegevoegd aan 6,75 ml pyridine en 70 ml dichloormethaan. Het mengsel wordt 2 uur geroerd onder een argonatmosfeer. Aan dit geroerde mengsel wordt snel 1,05 g van het in de titel van Voorbeeld I genoemde product, opgelost in 7 ml dichloormethaan,

toegevoegd. Na ca 25 minuten wordt het gehele reactiemengsel gechromatografeerd over 100 g silicagel onder elutie met een mengsel van 35% ethylacetaat in n-hexaan. Aldus verkrijgt men het aldehyde overeenkomend met de primaire alcohol met de formule 31.

5 In plaats van met de Collinsoxydatie kan het aldehyde worden verkregen onder toepassing van Moffatt reagens door de in de titel van Voorbeeld I genoemde verbinding (250 mg) op te lossen in 5,0 tolueen en de verkregen oplossing te behandelen met 170 mg dicyclohexylcarbodiimide in 1,5 ml tolueen en 0,5 ml 1 M
10 fosforzuur in dimethylsulfanolaat. Na 120 minuten wordt het reactiemengsel behandeld met 302 mg oxaalzuur, opgelost in 0,60 ml methanol. Nadat de ontwikkeling van kooldioxyde is opgehouden, wordt het reactiemengsel gefiltreerd en het filtraat gechromatografeerd over silicagel (20 g) onder elutie met ethylacetaat en
15 n-hexaan (verhouding 1:4).

B. 48-(3-oxo-trans-1-octenyl)-5 α -(2'-hydroxyethyl)-1,3-dioxaan, 2'-pivalaat.

20 Uit het product van deel A (425 mg) bereidt men een oplossing door het op te lossen in 20 ml diethylether. De verkregen oplossing wordt behandeld met 4,8 ml 0,5 M 2-oxo-heptilidinetri-n-butylfosforan in diethylether. Na 20 minuten wordt het reactiemengsel ingedampt en het residu gechromatografeerd over
25 80 g silicagel. Bij elutie met ethylacetaat in n-hexaan (verhouding 1:1) worden fracties verkregen, die het zuivere product bevatten.

Ook kan een oplossing van 1,309 g dimethyl 2-oxo-heptylfosfonaat en 30ml droog tetrahydrofuran onder roeren onder
30 een stikstofatmosfeer worden toegevoegd aan een koude oplossing van 0,60 g kalium t-butanolaat in 25 ml droog tetrahydrofuran. Na 1,5 uur roeren bij kamertemperatuur wordt een deel van het reactieproduct uit deel A, verdund met 7,0 ml methyleenchloride, toegevoegd. Na 2 uur roeren bij kamertemperatuur wordt 0,35 ml
35 azijnzuur toegevoegd en het verkregen mengsel onder verlaagde druk

geconcentreerd, het residu verdund met ethylacetaat en het verkregen mengsel gewassen met aangezuurde (zoutzuur) brine, basisch gemaakte (natriumbicarbonaat) brine, boven magnesiumsulfaat gedroogd en onder verlaagde druk geconcentreerd. Chromatografie van het residu levert het product van de voorgaande alinea op.

C. 4 β -(3-Hydroxy-trans-1-octenyl)-5 α -(2'-hydroxyethyl)-1,3-dioxaan, 2'-pivalaat (formule 32: R_{12} is t-butyl, Y_1 trans-CH=CH-, M_1 een mengsel van α -H: β -OH en α -OH: β -H, L_1 α -H: β -H en R_7 n-butyl).

Aan een mengsel van 2,18 g watervrij zinkchloride en 15 ml 1,2-dimethoxyethaan onder een stikstofatmosfeer wordt, onder roeren, 0,61 g boronhydride toegevoegd. Het verkregen mengsel wordt 2 uur bij kamertemperatuur geroerd en vervolgens op -15°C gekoeld. Daarna wordt een oplossing van 1,17 g van het reactieproduct uit deel B en 10 ml dimethoxyethaan in 2 minuten druppelsgewijze toegevoegd. Het verkregen mengsel wordt 2 uur bij -15°C en 1 uur bij 0°C geroerd. Vervolgens wordt het gekoeld op 0°C en wordt 4,4 ml water druppelsgewijze toegevoegd (ontwikkeling van waterstofgas). Het verkregen mengsel wordt verdund met 75 ml ethylacetaat en door diatomaënaarde gefiltreerd. Het filtraat wordt met 30 ml brine gewassen en de organische laag wordt boven magnesiumsulfaat gedroogd en onder verlaagde druk geconcentreerd. Het verkregen mengsel wordt gechromatografeerd over silicagel onder elutie met ethylacetaat in hexaan en geeft het epimere alcoholmengsel met de formule 32.

Eventueel kunnen deze epimere alcoholen worden gescheiden door chromatografie over silicagel onder elutie met methanol en chloroform.

D. 5 α -(2'-Hydroxyethyl)-4 β -(3 α - of 3 β -butylmethylsilyloxy-trans-1-octenyl)-1,3-dioxaan, 2'-pivalaat (formule 33: R_{12} is t-butyl, Y_1 trans-CH=CH-, M_7 α -t-butyldimethylsilyloxy, L_1 α -H: β -H en R_7 n-butyl).

Een oplossing van 0,5 g van het reactieproduct uit deel C, 0,83 g imidazool en 0,92 g t-butyldimethylchlorosileen in 2 ml droog dimethylformamide wordt onder stikstofatmosfeer 20 uur bij kamertemperatuur geroerd. De verkregen oplossing wordt in een ijsbad gekoeld en 6 ml water wordt toegevoegd. Na 30 minuten wordt het mengsel in koude brine uitgegoten en met hexaan geextraheerd. Het organische extract wordt gewassen met ijskoud 2 N natriumwatersulfaat, ijskoud verzadigd natriumbicarbonaat en brine en vervolgens boven natriumsulfaat gedroogd en geconcentreerd tot het t-butyldimethylsilylderivaat met de formule 33. Wanneer het 3 α -hydroxyreactiebestanddeel uit Deel C wordt gebruikt, verkrijgt men het overeenkomstige 3 α -t-butyl-dimethylsilyloxyproduct met de formule 33. Op dezelfde wijze geeft het 3 β -hydroxy-reactiebestanddeel het overeenkomstige 3 β -t-butyldimethylsilylproduct.

E. 5 α -(2'-hydroxyethyl)-4 β -(trans-1-octenyl)-1,3-dioxaan-2'-pivalaat (formule 32 of 33 (R₁₂ is t-butyl, Y₁ trans-CH=CH-, M₁ of M₇ en L₁ stellen alle α -H: β -H voor en R₇ is n-butyl)).

Methylamine (15 ml) wordt gecondenseerd en op een temperatuur tussen -30°C en -40°C gehouden terwijl 0,94 g van het reactieproduct uit deel D in 2 ml van een mengsel van t-butanol en tetrahydrofuran (1:10) wordt toegevoegd. Daarna worden 3 stukjes lithiummethaal (ca 1/3 cm lang) met een snelheid van 1 per minuut toegevoegd. 30 Minuten na het toevoegen van de lithium wordt 10 g vast ammoniumchloride toegevoegd en laat men het methylamine bij kamertemperatuur onder een stikstofstroom indampen. Daarna wordt ijskoud 2 N waterig natriumbisulfaat toegevoegd en het verkregen mengsel geextraheerd met 10% ethylacetaat in hexaan. De gecombineerde organische extracten worden met brine gewassen, boven natriumsulfaat gedroogd en geconcentreerd, waarbij het product met de formule 32 of 33 wordt verkregen, waarin M₇ α -H: β -H is.

F. In de titel genoemd product wordt bereid uit een oplossing van 1,0 g van het reactieproduct uit deel E in 222 ml methanol. Dit mengsel wordt met 15 mol 10% waterig kaliumhydroxyde behandeld en na 48 uur wordt de methanol praktisch ingedampt onder verlaagde druk tot een residu, dat wordt verdeeld over hexaan en ijskoud 2 N natriumbisulfaat en brine, boven natriumsulfaat gedroogd en onder verlaagde druk geconcentreerd, waarbij in de titel genoemd product wordt verkregen.

10 Voorbeeld III

5 5α -(2'-Hydroxyethyl)-4 β -(3 α - of 3 β -t-butyl dimethylsilyloxy-trans-1-octenyl)-1,3-dioxaan (formule 34: Y_1 is trans-CH=CH-, M_7 α -t-butyl dimethylsilyloxy: β -waterstof of α -waterstof: β -t-butyl dimethylsilyloxy, L_1 α -H: β -H en R_7 n-butyl) Zie schema B

Met de methode van Voorbeeld II, deel F, worden de reactieproducten uit Voorbeeld II, deel D in het in de titel genoemde product omgezet.

20 Met de methode uit de Voorbeelden II en III en onder toepassing van het geschikte Wittigreagens in Voorbeeld II, deel D, verkrijgt men elk van de verschillende producten met de formule 34 uit schema B.

25 Voorbeeld IV

5-Oxa-9,11,15-trideoxy-10-oxa-TXB₁, methylester (formule 43: X_1 is COOCH₃, g 1, Y_1 trans-CH=CH-, L_1 en M_1 stellen α -H: β -H voor en R_7 is n-butyl). Zie schema C

30 Een oplossing van kalium t-butanolaat (1,77 g) in 30 ml tetrahydrofuran wordt bij 0°C onder roeren toegevoegd aan een oplossing van het in de titel van Voorbeeld II genoemde product met de formule 34 in 30 ml tetrahydrofuran. Het verkregen mengsel wordt 5 minuten bij 0°C geroerd en daarna wordt 5 ml

trimethyl ortho-4-broombutyraat toegevoegd. Het roeren bij 0 °C wordt 2 uur en daarna 16 uur bij ca 25°C voortgezet. Aan dit mengsel worden 30 ml dimethylformamide en 0,5 g kalium t-butanolaat toegevoegd. Het verkregen mengsel wordt 20 uur geroerd Na verwijderen van oplosmiddel onder verlaagde druk wordt het residu opgenomen in water en diethylether en dichloormethaan (verhouding 3:1). De organische fase wordt met water en brine gewassen, gedroogd en tot een residu geconcentreerd. Dit wordt bij 0°C opgelost in 6 ml methanol en behandeld met 15 ml koud water, dat 2 druppels azijnzuur bevat. Het verkregen mengsel wordt 5 minuten bij 0°C geroerd, met 200 ml diethylether, 50 ml dichloormethaan en 200 ml brine geschud. De organische fase wordt met brine gewassen, gedroogd en onder verlaagde druk tot een residu geconcentreerd. Chromatografie hiervan over silicagel geeft zuiver in de titel genoemd product.

Met de methode van Voorbeeld IV, maar onder toepassing van de 3 α -t-butyldimethylsilyloxy- of 3 β -t-butyldimethylsilyloxyverbindingen met de formule 34, verkrijgt men de overeenkomstige t-butyldimethylsilylether met de formule 42. Deze wordt gehydrolyseerd tot de 5-oxa-9,11-dideoxy-10-oxa-TXB₁, methylester door oplossing in tetrahydrofuran gevolgd door 2 uur behandelen bij 65°C met een oplossing van tetra-n-butyllummoniumfluoride in tetrahydrofuran en koelen op 25°C. Het product wordt verkregen door concentreren onder verlaagde druk, verdunnen met brine en concentreren met ethylacetaat, gevolgd door wassen van de organische extracten met kaliumbisulfaat en brine, drogen boven magnesium-sulfaat en concentreren tot een residu.

Met elk van de verschillende onder de Voorbeelden II en III beschreven verbindingen met de formule 34 elk van de verschillende producten met de formule 43 bereid, waarin X₁-CO₂CH₃ is. Het overeenkomstige zuur wordt verkregen door verzeppen van de ester, dat wil zeggen zie Voorbeeld II, Deel F, en daaruit door neutralisatie bereide zouten. Andere esters, de overeenkomstige primaire alcoholen de verschillende hoger beschreven amiden en de verschillende aminen worden alle op bekende wijzen

bereid. Zie bijvoorbeeld de methodologie beschreven in de Amerikaanse octrooischriften: 4.109.082, 4.112.224, 4.070.384, 4.073.808, 4.028.419 en 4.100.192 waarvan de relevante facetten als hier ingelast worden beschouwd.

5

Voorbeeld V

4-Oxa-9,11,15-trideoxy-10-oxa-TXB₁, methylester (formule 55: X₁, g, Y₁, M₁, L₁ en R₇ hebben de in Voorbeeld IV aangegeven betekenis). Zie schema D

10

A. Het in de titel van Voorbeeld II genoemde product wordt geoxydeerd tot het aldehyde overeenkomend met de primaire alcohol met de formule 51 door oxydatie als beschreven in Voorbeeld II, deel A.

15

B. 4β-(Trans-1'-octenyl)-5α-(3'-methoxy-cis-2'-propenyl)-1,3-dioxaan (formule 52: R₂₆ is methyl en Y₁, M₁, L₁ en R₇ hebben de in Voorbeeld IV aangegeven betekenis.

20

Een suspensie van methoxymethyltrifenylfosfonium-chloride (32,4 g) in 150 ml tetrahydrofuran wordt op -15°C gekoeld. Aan deze suspensie wordt 69,4 ml n-butyl-lithium en hexaan (1,6 M) in 45 ml tetrahydrofuran toegevoegd. Na 30 minuten wordt het reactieproduct uit deel A in 90 ml tetrahydrofuran toegevoegd en het verkregen mengsel 1,5 uur geroerd, terwijl het wordt verwarmd op kamertemperatuur. Daarna wordt de verkregen oplossing onder verlaagde druk geconcentreerd en het residu verdeeld over dichloormethaan en water. De organische fase wordt gedroogd en geconcentreerd en het residu wordt gechromatografeerd over silica-gel waarbij de verbinding wordt verkregen met de formule 52 waarin R₂₆ methyl is.

25

30

C. 4 β -(Trans-1'-octenyl)-5 α -(3'-oxo-propyl)-1,3-dioxaan (formule 53: Y₁, M₁, L₁ en R₇ hebben de in Voorbeeld IV aangegeven betekenis.

5 Het reactieproduct uit deel B in 20 ml tetrahydrofuran wordt bij ca 55°C 2,5 uur met 50 ml 66% waterig azijnzuur behandeld. Het verkregen mengsel wordt onder verlaagde druk geconcentreerd. Tolueen wordt aan het residu toegevoegd en de oplossing wordt weer geconcentreerd en gechromatografeerd over
10 silicagel onder elutie met chloroform en methanol (6:1), waarbij het product met de formule 53 wordt verkregen.

D. 4 β -(Trans-1'-octenyl)-5 α -(3'-hydroxypropyl)-1,3-dioxaan (formule 54: Y₁, M₁, L₁ en R₇
15 hebben de in Voorbeeld IV aangegeven betekenis.

Een oplossing van het reactieproduct uit hogestaand deel C in 20 ml tolueen wordt op -78°C gekoeld en daarna behandeld met 10 ml 10% di-isobutylaluminiumhydride in tolueen.
20 Het reactiemengsel wordt geroerd totdat uit DLC analyse blijkt, dat de reductie tot de alcohol voltooid is. Daarna wordt het koelbad verwijderd en een mengsel van tetrahydrofuran en water langzaam toegevoegd. Het reactiemengsel wordt geroerd, waarbij men de temperatuur tot kamertemperatuur laat oplopen, en door di-
25 atomaeënaarde gefiltreerd. De filterkoek wordt met tolueen gewassen en de gecombineerde organische extracten worden boven magesiumsulfaat gedroogd en geconcentreerd, waarbij men het product met de formule 54 verkrijgt.

30 E. Het in de titel genoemde product wordt uit de verbinding met de formule 54 bereid door behandeling met trimethyl ortho-3-broompropionaat onder toepassing van de methode uit Voorbeeld IV.

Bij toepassing van de verschillende methoden beschreven onder Voorbeeld IV worden uit de verbinding met de formule
35

51 elk van de verschillende producten met de formule 55 bereid, met inbegrip van overeenkomstige esters, zouten, primaire alcoholen, aminen en amiden.

5 Voorbeeld VI

4 β -(Trans-1'-octenyl)-5 α -(2'-oxoethyl)-1,3-dioxaan (formule 36: Y₁ is trans -CH=CH-, L₁ en M₁ stellen α -H: β -H voor en R₁ is n-butyl). Zie schema B.

10

Met de methode uit Voorbeeld II, deel A wordt het in de titel van Voorbeeld II genoemde product geoxydeerd tot de verbinding met de formule 36.

15

Voorbeeld VII

4 β -(3 α - of 3 β -hydroxy-trans-1-octenyl)-5 α -(2'-oxoethyl)-1,3-dioxaan (formule 36: Y₁ is trans-CH=CH-, L₁ α -waterstof: β -waterstof, M₁ α -hydroxy: β -waterstof of α -waterstof: β -hydroxy en R₇ is n-butyl). Zie schema B

20

A. 4 β -(3 α - of 3 β -t-butyldimethylsilyloxy-trans-1'-octenyl)-5 α -(2'-oxoethyl)-1,3-dioxaan (formule 35: Y₁ is trans-CH=CH-, M₁ α -trimethylsilyloxy: β -waterstof of α -waterstof: β -trimethylsilyloxy, L₁ α -waterstof: β -waterstof en R₇ is n-butyl).

25

Met de methode uit Voorbeeld II, deel A wordt het in de titel van Voorbeeld II genoemde product omgezet in de verbinding met de formule 35.

30

B. Een oplossing van het reactieproduct uit deel A in een mengsel van azijnzuur, water en tetrahydrofuran wordt 18 uur onder een stikstofatmosfeer bij 25°C geroerd. Het verkregen mengsel

35

wordt uitgegoten in brine en met ethylacetaat geëxtraheerd. De gecombineerde organische extracten worden met natriumbicarbonaat-oplossing en brine gewassen, boven natriumsulfaat gedroogd en onder verlaagde druk geconcentreerd, waarbij het ruwe product met de formule 36 wordt verkregen. Chromatografie over silicagel geeft zuiver in de titel genoemde verbinding met de formule 36.

Voorbeeld VIII

9,11,15-Trideoxy-10-oxa-TXB₂ (formule 62: X₁ is -COOH, R₂ waterstof, g is 1, n is 1, Y₁ trans-CH=CH-, L₁ en M₁ stellen α-H:β-H voor en R₇ is n-butyl) Zie schema E.

4-Carboxybutyltrifenylfosfoniumbromide in benzeen, 1,06 g, wordt toegevoegd aan een mengsel van natriumhydride (0,208 g, 57% dispersie in olie) in 30 ml dimethylsulfanolaat. Daarna wordt het verkregen Wittigreagens gecombineerd met het in de titel van Voorbeeld VI genoemde product (1 eq.) in 20 ml dimethylsulfanolaat. Het mengsel wordt 12 uur geroerd, verdund met 200 ml toluen en met kaliumsulfaat gewassen. De onderste 2 lagen worden met dichloormethaan gewassen en de organische fase wordt gecombineerd, met brine gewassen, gedroogd en onder verlaagde druk geconcentreerd. Bij chromatografie van het residu over silicagel verkrijgt men zuiver product met de formule 62.

Met de methode uit de Voorbeelden VI en VII bereidt men uit de verschillende verbindingen met de formule 34, genoemd onder de Voorbeelden II en III elk van de verschillende aldehyden met de formule 61, waarin n 1 is. De aldus bereide aldehyden worden alle omgezet in de verbinding met de formule 62, waarin n is 1 door toepassing van het geschikte Wittigreagens, bijvoorbeeld 4-carboxybutyltrifenylfosfoniumbromide, 5-carboxybromotrifenyfosfoniumbromide, 6-carboxyboxyhexyltrifenylfosfoniumbromide, of 4,4-difluor-4-carboxybutyltrifenylfosfoniumbromide.

Eveneens worden met de methode uit Voorbeeld VIII, maar onder toepassing van elk van de verschillende verbindinge met de formule 61, waarin n is 2, als beschreven in Voorbeeld V deel C of anders bereid met de methoden uit Voorbeeld V uit het geschikte uitgangsmateriaal met de formule 51, elk van de verschillende carbonzuren met de formule 62 bereid, waarin n is 2 en p is 0.

Voorbeels IX

10

9,11,15-Tridelxy-10-oxa-TXB₁ (formule 63: X₁, R₂, g, Y₁, L₁, M₁ en R₇ hebben de in Voorbeeld VIII aangegeven betekenis).
Zie schema E.

15

Het in de titel van Voorbeeld VIII genoemde product, een 5% rhodium-op-aluminiumdioxidekatalysator en ethylacetaat worden onder 1 at waterstof bij 0°C geroerd totdat 1 eq waterstof is opgenomen. De katalysator wordt uit het verkregen mengsel afgefiltreerd en het filtraat onder verlaagde druk geconcentreerd.

20

Het aldus verkregen residu wordt gechromatografeerd over silicagel en fracties, die zuiver product met de formule 53 bevatten, worden verkregen.

25

Met de methode van Voorbeeld IX wordt elk van de verschillende met de formule 62, waarvan de bereiding hierboven is beschreven, omgezet in de overeenkomstige verbinding met de formule 63.

30

De verschillende in en onder de Voorbeelden VIII en IX beschreven producten worden verder met de hoger beschreven methoden omgezet in overeenkomstige esters, zouten, amiden, aminen of primaire alcoholen.

Voorbeeld X

35

trans-2,3-Didehydro-9,11,15-trideoxy-10-oxa-TXB₁, methylester(formule 85: X₁ is -COOCH₃, g is 1, Y₁ trans-CH=CH-, L₁ en M₁ stellen

α -H: β -H voor en R_7 is n-butyl). Zie schema G.

5 A. 2-Fenylselenidyl-9,11,15-trideoxy-10-oxa-TXB₂,
methylester (formule 82: R_{12} is methyl en g, Y_1 ,
 L_1 , M_1 en R_7 hebben de bij de titelverbinding
aangegeven betekenis).

10 Een mengsel van N-isopropylcyclohexylamine in 30 ml
tetrahydrofuran wordt 15 minuten op -28°C gekoeld en vervolgens
wordt 2,4 g 9,11,15-trideoxy-10-oxa-TXB₁, methylester in 20 ml
tetrahydrofuran toegevoegd. Daarna wordt 1,6 M n-butyllithium in
hexaan (4,7 ml) toegevoegd en het verkregen mengsel wordt 30 mi-
nuten geroerd. Difenylselenide (1,76 g) in 15 ml tetrahydrofuran
wordt bij -78°C toegevoegd. Het roeren wordt nog 1 uur voortgezet
15 en men laat het verkregen mengsel opwarmen tot 0°C , giet het uit
in ammoniumchloride (150 ml) en diethylether (150 ml), extraheert
het met diethylether en wast de etherextracten met water en brine.
Na drogen boven natriumsulfaat en concentreren onder verlaagde
druk verkrijgt men het ruwe product met de formule 82.

20 B. 30% waterig waterstofperoxyde (3,29 g) wordt bij
kamertemperatuur toegevoegd aan het reactieproduct van deel A in
65 ml methyleenchloride. Krachtig roeren wordt 1 uur ingeleid,
waarna de lagen worden gescheiden en de waterige laag gewassen met
25 5% waterig natriumbicarbonaat, verzadigd natriumbicarbonaat en
brine. De waterige wasvloeistoffen worden geextraheerd met methyleen-
chloride en de gecombineerde organische extracten worden gedroogd,
waarbij het ruwe in de titel genoemde product wordt verkregen.
Chromatografie over silicagel geeft het zuivere in de titel ge-
30 noemde product.

Met de methode van Voorbeeld X, maar onder toepas-
sing van elk van de verschillende TXB₁ verbindingen met de formule
81 verkrijgt men elk van de verschillende trans-2,3-didehydro-carbon-
zuren, -esters en -zouten. Verder worden, als hoger beschreven der-
35 gelijke carbonzuren, -esters en -zouten met bekende en hoger be-

schreven methoden omgezet in de overeenkomstige amiden, aminen en
primaire alcoholen.

C O N C L U S I E S

1. Thromboxaananalogon gekenmerkt door de formule 3,

waarin Y_1

- 5
- (1) trans-CH=CH-,
 - (2) cis-CH=CH-,
 - (3) -CH₂CH₂ of
 - (4) -C=C- is.

10 M_1 α -R₅: β -OH, α -OH: β -R₅ of α -H: β -H voorstelt, waarin R₅ waterstof of methyl is;

L_1 α -R₃: β -R₄, α -R₄: β -R₃ of een mengsel daarvan is, waarin R₃ en R₄ waterstof, methyl of fluor voorstellen en al of niet gelijk zijn, met dien verstande dat één van de groepen R₃ en R₄ alleen fluor is, wanneer de andere waterstof of fluor voorstelt;

15 Z_1

- (1) cis-CH=CH-CH₂-(CH₂)_g-CH₂-,
- (2) cis-CH=CH-CH₂-(CH₂)_g-CF₂-,
- (3) cis-CH₂-CH=CH-(CH₂)_g-CH₂-,
- (4) -(CH₂)₃-(CH₂)_g-CH₂-,
- 20 (5) -(CH₂)₃-(CH₂)_g-CF₂-,
- (6) -CH₂-O-CH₂-(CH₂)_g-CH₂-,
- (7) -CH₂)₂-O-(CH₂)_g-CH₂-, of
- (8) trans-CH₂-(CH₂)_g-CH₂-CH=CH is,

waarin g 1, 2 of 3 is;

25 R_7

- (1) -(CH₂)_m-CH₃, waarin m 1, 2, 3, 4 of 5 is;
- (2) fenoxo;
- (3) fenoxo, gesubstitueerd door 1, 2 of 3 chloor- of fluoratomen, trifluormethylgroepen, alkyl-
30 groepen met 1 t/m 3 koolstofatomen of alkoxy-
groepen met 1 t/m 3 koolstofatomen, met dien verstande, dat ten hoogste 2 substituenten geen alkyl voorstellen;
- (4) fenyl;
- 35 (5) fenyl, gesubstitueerd door 1, 2 of 3 chloor- of

fluoriatomen, trifluormethylgroepen, alkyl-
groepen met 1 t/m 3 koolstofatomen of alkoxy-
groepen met 1 t/m 3 koolstofatomen, met dien
verstande, dat ten hoogste twee substituenten
geen alkyl zijn;

(6) fenylmethyl, fenylethyl of fenylpropyl of

(7) fenylmethyl, fenylethyl of fenylpropyl, gesub-
stitueerd door 1, 2 of 3 chloor- of fluoriatomen,
trifluormethylgroepen, alkylgroepen met 1 t/m 3
koolstofatomen of alkoxygroepen met 1 t/m 3 kool-
stofatomen, met dien verstande, dat ten hoogste
2 substituenten geen alkyl zijn en verder met
dien verstande, dat R_7 alleen dan al of niet
gesubstitueerd fenoxi voorstelt wanneer R_3 en
 R_4 , al dan gelijk, waterstof of methyl voor-
stellen is,

X_1

(1) $-COOR_1$, waarin R_1 is

(a) waterstof;

(b) alkyl met 1 t/m 12 koolstofatomen;

(c) cycloalkyl met 3 t/m 10 koolstofatomen;

(d) aralkyl met 7 t/m 12 koolstofatomen;

(e) fenyl;

(f) fenyl gesubstitueerd door 1, 2 of 3 chloor-
alkyl
atomen of /groepen met 1 t/m 3 koolstofatomen;

(g) fenyl gesubstitueerd op de para plaats door

(i) $-NH-CO-R_{25}$

(ii) $-CO-R_{26}$

(iii) $-O-CO-R_{27}$

(iv) $-CH=N-NH-CO-NH_2$

waarin R_{25} methyl, fenyl, aceetamidofenyl, benzamidofenyl of
 $-NH_2$ is; R_{26} methyl, fenyl, $-NH_2$ of methoxy is en

R_{27} fenyl of aceetamidofenyl is of een farmacologisch aanvaardbaar
zout ervan wanneer R_1 waterstof is,

(2) $-CH_2OH$;

(3) $-\text{COL}_4$, waarin L_4 is

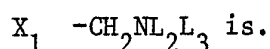
(a) amino met de formule $-\text{NR}_{21}\text{R}_{22}$, waarin

R_{21} en R_{22}

- (i) waterstof,
- 5 (ii) alkyl met 1 t/m 12 koolstofatomen,
- (iii) cycloalkyl met 3 t/m 10 koolstof-
atomen,
- (iv) aralkyl met 7 t/m 12 koolstofatomen,
- (v) fenyl,
- 10 (vi) fenyl gesubstitueerd door 1, 2 of 3
chlooratomen, alkylgroepen met 1 t/m
3 koolstofatomen, hydroxyl, carboxy,
alkoxycarbonylgroepen met 1 t/m 4
koolstofatomen of nitro,
- 15 (vii) carboxyalkyl met 2 t/m 5 koolstofatomen,
- (viii) carbamoylalkyl met 2 t/m 5 koolstof-
atomen,
- (ix) cyanoalkyl met 2 t/m 5 koolstofatomen,
- (x) acetylalkyl met 3 t/m 6 koolstofatomen,
- 20 (xi) benzoylalkyl met 7 t/m 11 koolstof-
atomen,
- (xii) benzoylalkyl gesubstitueerd door 1,
2 of 3 chlooratomen, alkylgroepen met
1 t/m 3 koolstofatomen, hydroxyl,
- 25 alkoxy met 1 t/m 3 koolstofatomen,
carboxy, alkoxycarbonyl met 1 t/m 4
koolstofatomen of nitro,
- (xiii) pyridyl;
- (xiv) pyridyl gesubstitueerd door 1, 2 of 3
30 chlooratomen, alkylgroepen met 1 t/m
3 koolstofatomen, of alkoxygroepen
met 1 t/m 3 koolstofatomen,
- (xv) pyridylalkyl met 6 t/m 9 koolstof-
atomen,
- 35 (xvi) pyridylalkyl gesubstitueerd door 1,

- 2 of 3 chlooratomen, alkylgroepen met 1 t/m 3 koolstofatomen, hydroxy of alkoxy met 1 t/m 3 koolstofatomen,
- (xvii) hydroxyalkyl met 1 t/m 4 koolstofatomen,
- (xviii) dihydroxyalkyl met 1 t/m 4 koolstofatomen of
- (xix) trihydroxyalkyl met 1 t/m 4 koolstofatomen,
- met dien verstande, dat ten hoogste één van de groepen R_{21} en R_{22} geen waterstof of alkyl is
- (b) cycloamino bestaande uit
- (i) pyrrolidino,
- (ii) piperidino,
- (iii) morfolino,
- (iv) piperazino,
- (v) hexamethyleenimino,
- (vi) pyrrolino,
- (vii) 3,4-didehydropiperidinyll of
- (viii) pyrrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, hexamethyleenimino, pyrrolino of 3,4-didehydropiperidinyll gesubstitueerd door 1 of 2 alkylgroepen met 1 t/m 12 koolatomen,
- (c) carbonylamino met de formule $-NR_{23}COR_{21}$, waarin R_{23} waterstof of alkyl met 1 t/m 4 koolstofatomen is en R_{21} geen waterstof is maar overigens de hoger aangegeven betekenis heeft of
- (d) sulfonylamino met de formule $-NR_{12}SO_2R_{21}$, waarin R_{21} en R_{23} de in (c) aangegeven betekenis hebben,
- (4) $-\text{CH}_2\text{NL}_2\text{L}_3$ is, waarin L_2 en L_3 waterstof of alkyl met 1 t/m 4 koolstofatomen voorstellen en al of niet gelijk zijn of een farmacologisch

aanvaardbaar zuuradditiezout daarvan, waarin



2. 9,11-Dideoxy-10-oxa-TXB₂, thromboxaananalogon
5 volgens conclusie 1.

3. 9,11,15-Trideoxy-10-oxa-TXB₂, thromboxaananalogon
volgens conclusie 1.

10 4. Thromboxaantussenproduct, gekenmerkt door de
formule 4, 5, 6 of 7, waarin n 1 of 2 is;
M₇ α-R₅:β-OR₁₀, α-OR₁₀:β-R₅ of α-H:β-H voorstelt, waarin R₁₀
een stabiele met zuur hydrolyseerbare beschermende groep is;
R₂ waterstof of fluor voorstelt;
15 R₁₂ alkyl met 1 t/m 12 koolstofatomen, aralkyl met 7 t/m 12 kool-
stofatomen, alkaryl met 7 t/m 12 koolstofatomen of een al of niet
door 1, 2 of 3 chlooratomen of alkylgroepen met 1 t/m 3 koolstof-
atomen gesubstitueerde fenylgroep voorstelt en
R₃₄ een stabiele hydrogenolyseerbare beschermende groep is, waarin
20 Y₁

(1) trans-CH=CH-,

(2) cis-CH=CH-,

(3) -CH₂CH₂ of

(4) -C=C- is,

25 M₁ α-R₅:β-OH, α-OH:β-R₅ of α-H:β-H is, waarin
R₅ waterstof of methyl voorstelt;
L₁ α-R₃:β-R₄, α-R₄:β-R₃ of een mengsel daarvan is, waarin
R₃ en R₄ waterstof, methyl of fluor voorstellen en al of niet
gelijk zijn, met dien verstande, dat één van de groepen R₃ en R₄
30 alleen dan fluor is wanneer de andere waterstof of fluor voorstelt;
g 1, 2 of 3 is;

R₇

(1) -(CH₂)_m-CH₃, waarin m 1, 2, 3, 4 of 5 is;

(2) fenoxo;

35 (3) fenoxo, gesubstitueerd door 1, 2 of 3 chloor-

- of fluoratomen, trifluormethylgroepen, alkyl-
groepen met 1 t/m 3 koolstofatomen of alkoxy-
groepen met 1 t/m 3 koolstofatomen, met dien
verstande, dat ten hoogste 2 substituenten
5 geen alkyl voorstellen;
- (4) fenyl;
- (5) fenyl, gesubstitueerd door 1, 2 of 3 chloor-
of fluoratomen, trifluormethylgroepen, alkyl-
groepen met 1 t/m 3 koolstofatomen, met dien
10 verstande, dat ten hoogste twee substituenten
geen alkyl zijn;
- (6) fenylmethyl, fenylethyl of fenylpropyl of
(7) fenylmethyl, fenylethyl of fenylpropyl, ge-
substitueerd door 1, 2 of 3 chloor- of fluor-
15 atomen, trifluormethylgroepen, alkylgroepen
met 1 t/m 3 koolstofatomen of alkoxygroepen
met 1 t/m 3 koolstofatomen, met dien verstande,
dat ten hoogste 2 substituenten geen alkyl
zijn en verder met dien verstand, dat R_7 alleen
20 dan al of niet gesubstitueerd fenoxyl voorstelt,
wanneer R_3 en R_4 , al of niet gelijk, water-
stof of methyl voorstellen, is;
- X_1
- (1) $-COOR_1$, waarin R_1
- 25 (a) waterstof;
(b) alkylgroep met 1 t/m 12 koolstofatomen;
(c) cycloalkylgroep met 3 t/m 10 koolstofatomen;
(d) aralkylgroep met 7 t/m 12 koolstofatomen;
(e) fenylgroep;
- 30 (f) fenylgroep, gesubstitueerd door 1, 2 of 3
chlooratomen of alkylgroepen met 1 t/m 3
koolstofatomen;
- (g) fenylgroep, gesubstitueerd op de para-plaats
door
- 35 (i) $-NH-CO-R_{25}$

- (ii) $-\text{CO}-\text{R}_{26}$
- (iii) $-\text{O}-\text{CO}-\text{R}_{27}$
- (iv) $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}_2$

waarin R_{25} methyl, fenyl, aceetamidofenyl, benzamidofenyl of
 5 $-\text{NH}_2$ voorstelt; R_{26} methyl, fenyl, $-\text{NH}_2$ of methoxy is en
 R_{27} fenyl of aceetamidofenyl is, of een farmacologisch zout
 daarvan wanneer R_1 waterstof is;

(2) $-\text{CH}_2\text{OH}$;

(3) $-\text{COL}_4$, waarin L_4

10 (a) amino met de formule $-\text{NR}_{21}\text{R}_{22}$ is,

waarin R_{21} en R_{22}

- (i) waterstof,
- (ii) alkyl met 1 t/m 12 koolstofatomen,
- (iii) cycloalkyl met 3 t/m 10 koolstofatomen,
- 15 (iv) aralkyl met 7 t/m 12 koolstofatomen,
- (v) fenyl,
- (vi) fenyl gesubstitueerd door 1, 2 of 3
 chlooratomen, alkylgroepen met 1 t/m
 3 koolstofatomen, hydroxyl, carboxy,
 20 alkoxy-carbonyl met 1 t/m 4 koolstof-
 atomen, of nitro;
- (vii) carboxyalkyl met 2 t/m 5 koolstofatomen,
- (viii) carbamoylalkyl met 2 t/m 5 koolstof-
 atomen,
- 25 (ix) cyanoalkyl met 2 t/m 5 koolstofatomen,
- (x) acetylalkyl met 3 t/m 6 koolstofatomen,
- (xi) benzoylalkyl met 7 t/m 11 koolstof-
 atomen,
- (xii) benzoylalkyl gesubstitueerd door 1,
 30 2 of 3 chlooratomen, alkylgroepen
 met 1 t/m 3 koolstofatomen, hydroxyl,
 alkoxy met 1 t/m 3 koolstofatomen,
 carboxy, alkoxy-carbonyl met 1 t/m 4
 koolstofatomen of nitro,
- 35 (xiii) pyridyl,

- (xiv) pyridyl gesubstitueerd bij 1, 2 of 3 chlooratomen, alkylgroepen met 1 t/m 3 koolstofatomen, of alkoxy met 1 t/m 3 koolstofatomen,
- 5 (xv) pyridylalkyl met 6 t/m 9 koolstofatomen,
- (xvi) pyridylalkyl gesubstitueerd door 1, 2 of 3 chlooratomen, alkylgroepen met 1 t/m 3 koolstofatomen, hydroxyl, of alkoxy met 1 t/m 3 koolstofatomen,
- 10 (xvii) hydroxyalkyl met 1 t/m 4 koolstofatomen,
- (xviii) dihydroxyalkyl met 1 t/m 4 koolstofatomen of
- 15 (xix) trihydroxyalkyl met 1 t/m 4 koolstofatomen is,

met dien verstande, dat ten hoogste één van de groepen R_{21} en R_{22} geen waterstof of alkyl is;

(b) cycloamino bestaande uit

- 20 (i) pyrrolidino,
- (ii) piperidino,
- (iii) morfolino,
- (iv) piperazino,
- (v) hexamethyleenimino,
- 25 (vi) pyrrolino,
- (vii) 3,4-didehydropiperdiny1 of
- (viii) pyrrolidino, piperidino, morfolino, piperzino, hexamethyleenimino, pyrrolino of 3,4-didehydropiperidiny1 gesubstitueerd door 1 of 2 alkylgroepen met 1 t/m 12 koolstofatomen,
- 30

(c) carbonylamino met de formule $-NR_{23}^{COR_{21}}$, waarin R_{23} waterstof of alkyl met 1 t/m 4 koolstofatomen is en

35 R_{21} geen waterstof is, maar verder de hoger aangegeven betekenis

heeft of

(d) sulfonylamino met de formule $-\text{NR}_{23}\text{SO}_2\text{R}_{21}$, waarin R_{21} en R_{23} de in (c) aangegeven betekenis hebben;

5 (4) $-\text{CH}_2\text{NL}_2\text{L}_3$, waarin L_2 en L_3 waterstof of een alkylgroep met 1 t/m 4 koolstofatomen voorstellen en al of niet gelijk zijn of een farmacologisch aanvaardbaar zuuradditiezuur daarvan, waarin

10 X_1 $-\text{CH}_2\text{NL}_2\text{L}_3$ is;
n 1 of 2 is,

M_7 $\alpha\text{-R}_5:\beta\text{-OR}_{10}$, $\gamma\text{-OR}_{10}:\beta\text{-R}_5$ of $\alpha\text{-H}:\beta\text{-H}$ voorstelt, waarin R_{10} een stabiele met zuur hydrolyseerbare beschermende groep is; R_2 waterstof of fluor is;

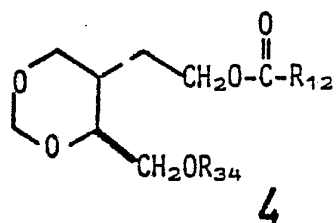
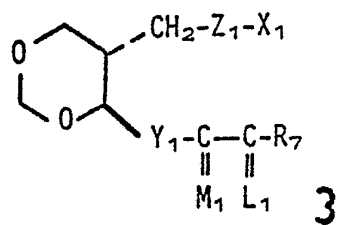
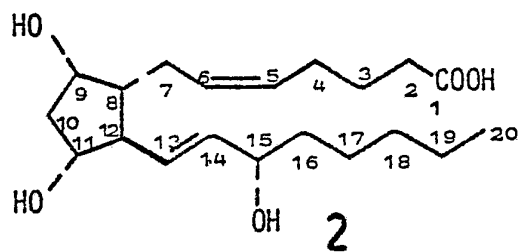
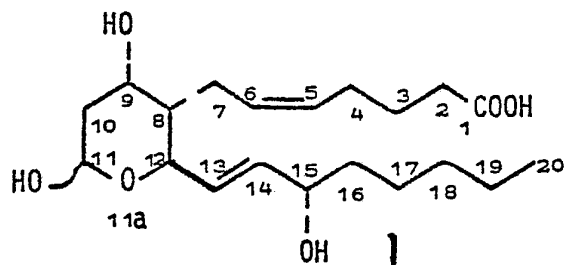
15 R_{12} alkyl met 1 t/m 12 koolstofatomen, alkaryl met 7 t/m 12 koolstofatomen, aralkyl met 7 t/m 12 koolstofatomen, een al of niet met 1, 2 of 3 chlooratomen of alkylgroepen met 1 t/m 3 koolstofatomen gesubstitueerde fenylgroep voorstelt en R_{34} een stabiele hydrolyseerbare beschermende groep is.

20

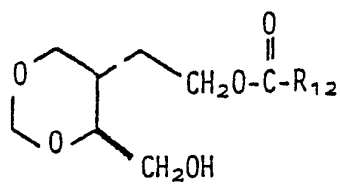
5. Farmaceutische preparaten, al dan niet gevormd, met het kenmerk, dat het preparaat als werkzaam bestanddeel een verbinding bevat zoals omschreven in conclusie 1 - 3.

25

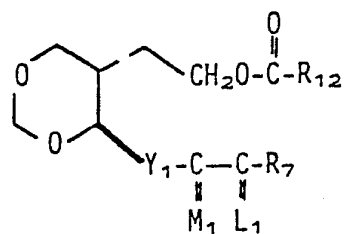
6. Verbindingen, werkwijzen en verbindingen verkrijgbaar met deze werkwijzen alsmede farmaceutische preparaten zoals beschreven in de beschrijving en de voorbeelden.



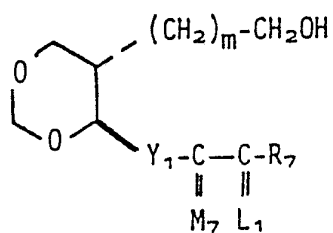
800 13 18



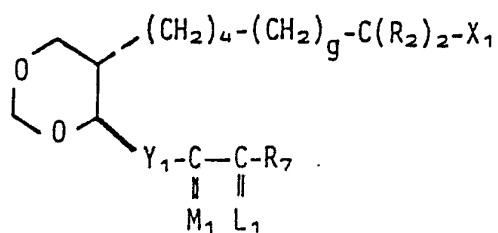
5



6



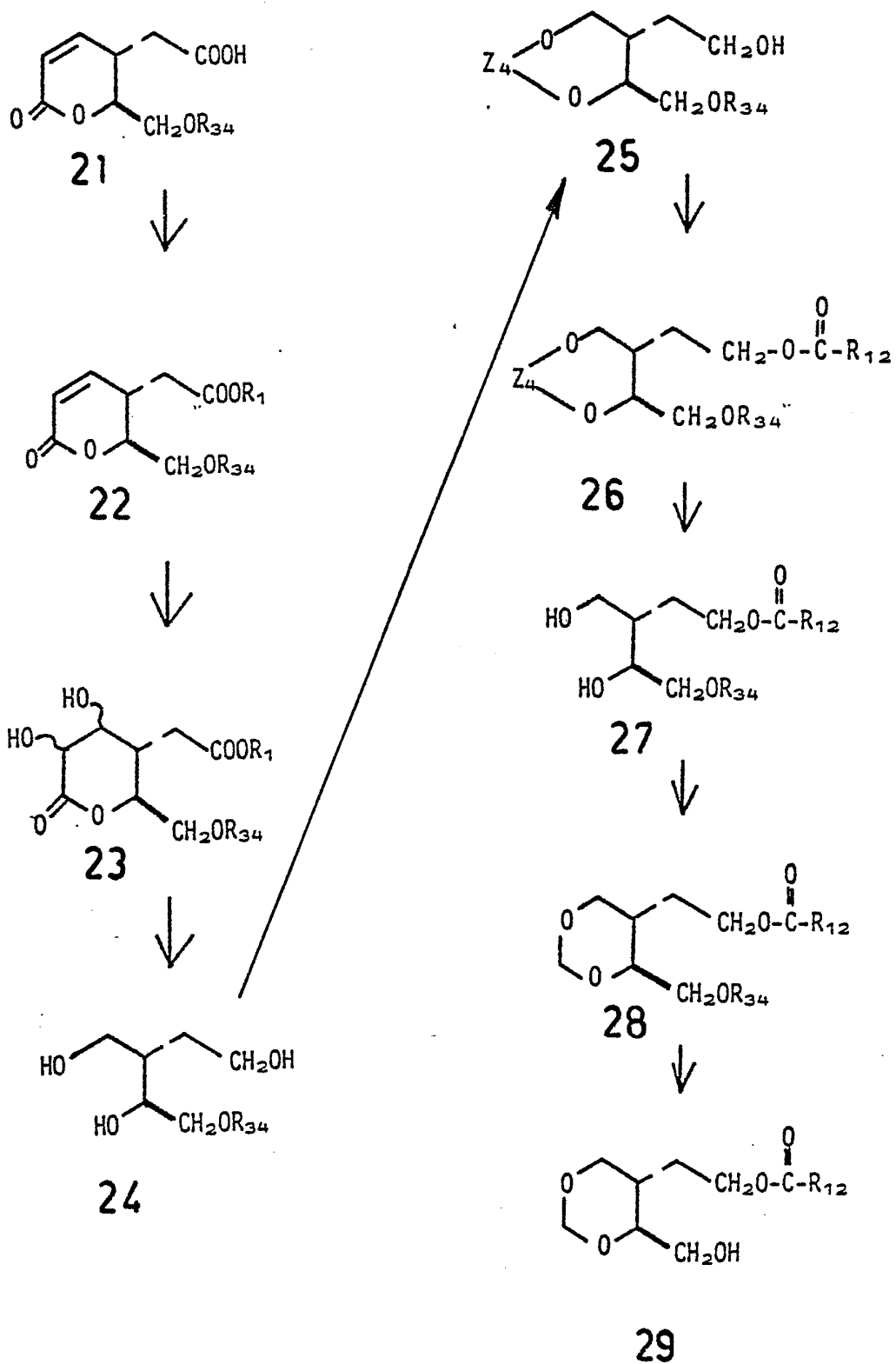
7



8

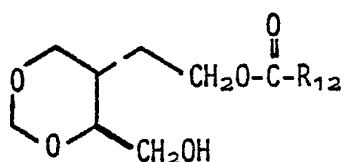
800 13 18

SCHEMA _A_

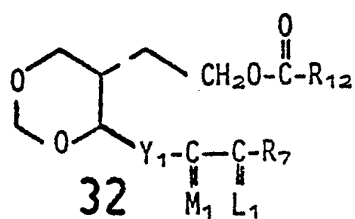


800 13 18

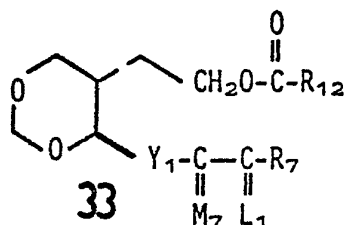
SCHEMA_B_



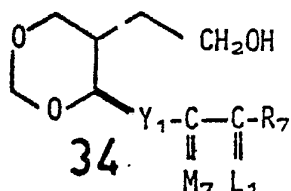
31



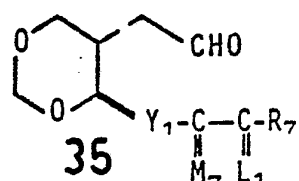
32



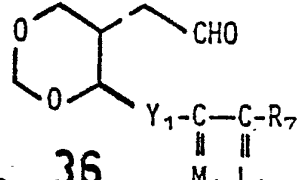
33



34

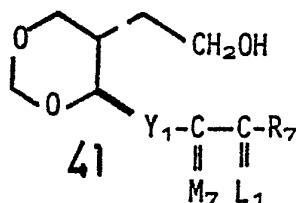


35

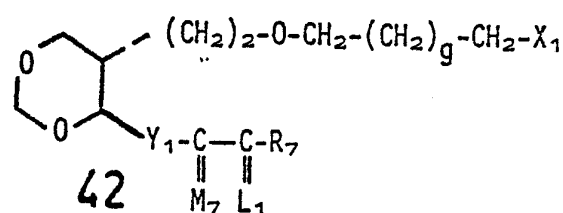


36

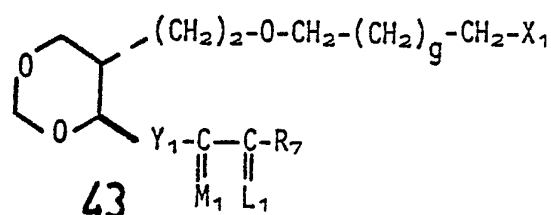
SCHEMA_C_



41



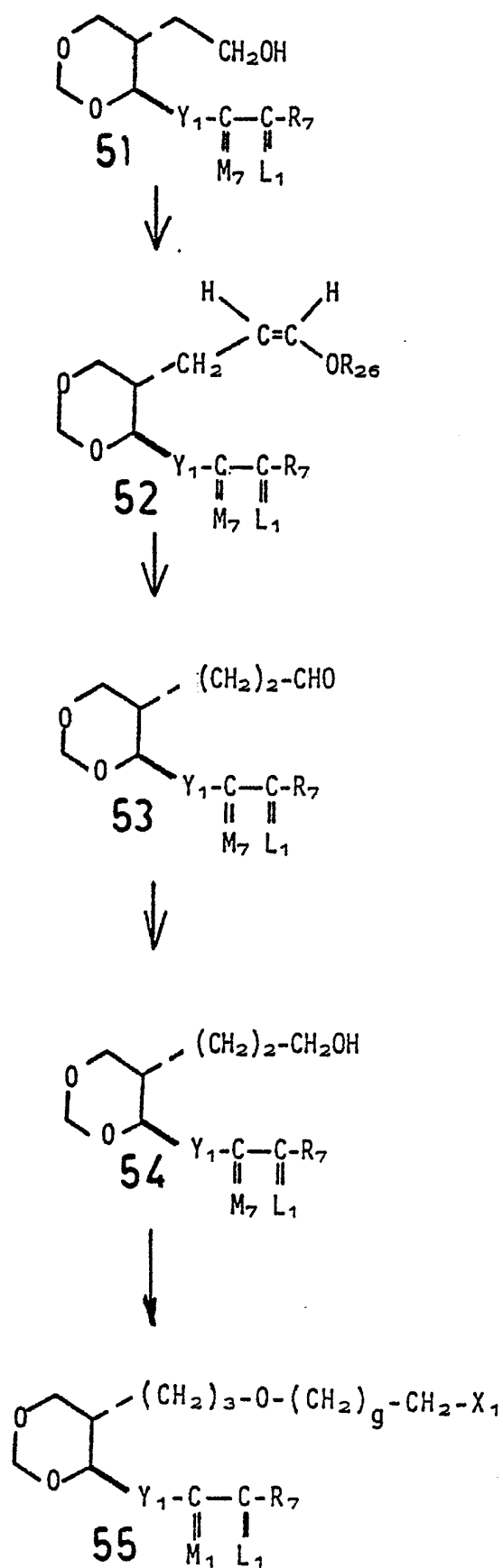
42



43

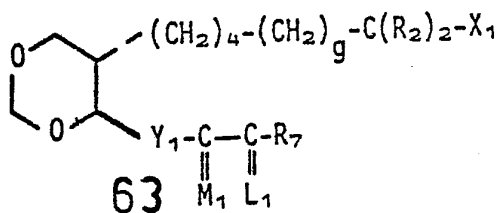
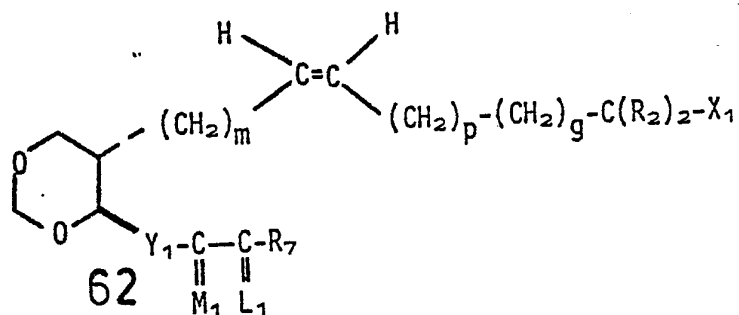
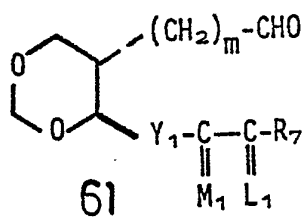
800 13 18

SCHEMA _D_

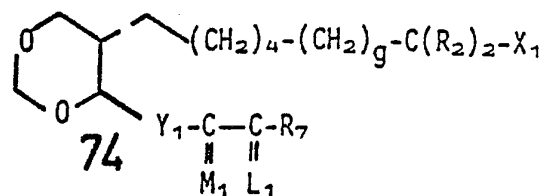
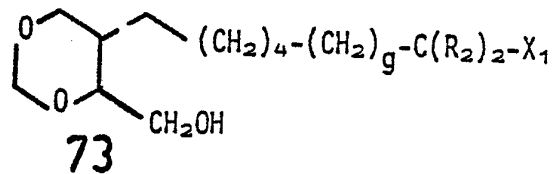
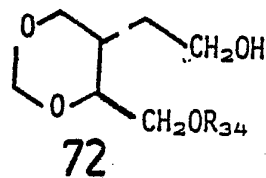
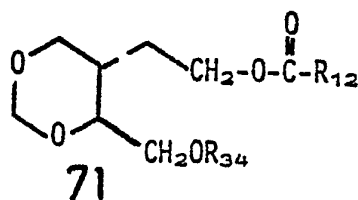


800 13 18

SCHEMA_E

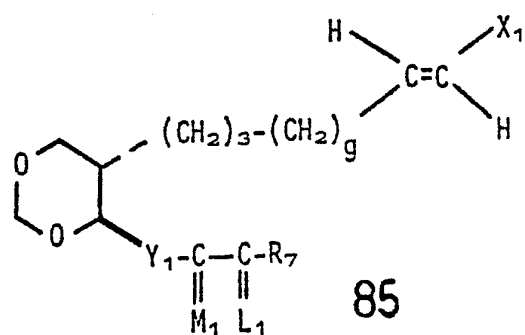
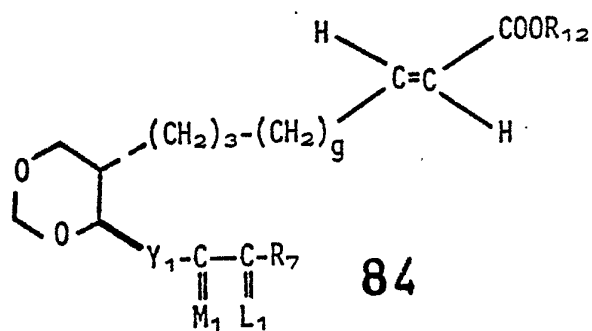
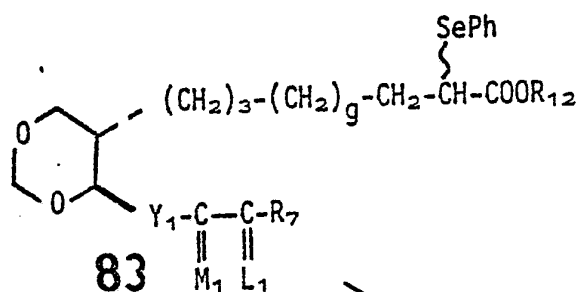
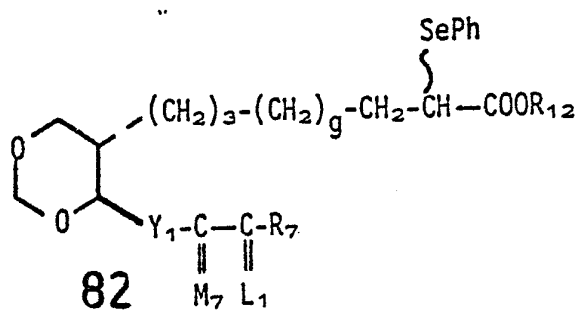
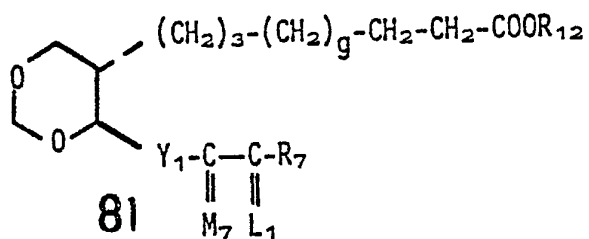


SCHEMA_F



800 13 18

SCHEMA _G_



800 13 18