
Octrooiraad



Nederland

⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8103199**

⑲ NL

- ⑤4 **Aminocyclopentanonamiden, werkwijze ter bereiding daarvan en farmaceutische preparaten, die deze verbindingen bevatten.**
- ⑤1 Int.Cl.: C07D 295/04, C07D 409/08, A61K 31/33, A61K 31/395.
- ⑦1 Aanvrager: Glaxo Group Limited te Londen.
- ⑦4 Gem.: Ir. C.M.R. Davidson c.s.
Octrooibureau Vriesendorp & Gaade
Dr. Kuiperstraat 6
2514 BB 's-Gravenhage.

-
- ②1 Aanvraag Nr. 8103199.
- ②2 Ingediend 3 juli 1981.
- ③2 Voorrang vanaf 4 juli 1980.
- ③3 Land van voorrang: Groot-Brittannië (GB).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 8022048 .
- ⑥2 - -

-
- ④3 Ter inzage gelegd 1 februari 1982.

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

Aminocyclopentanonamiden, werkwijze ter bereiding daarvan en farmaceutische preparaten, die deze verbindingen bevatten.

5 De endoperoxyden prostaglandinen G_2 en H_2 en
thromboxan A_2 zijn in de natuur voorkomende, reactieve meta-
holieten van arachidonzuur in menselijke bloedplaatjes. Zij
zijn niet alleen sterke aggregerende middelen, maar zij ver-
tonen eveneens een samentrekkende werking op de vasculaire en
10 bronchiale gladde spier, en daarom zijn stoffen, die de ef-
fecten daarvan antagoniseren, van groot belang in de mense-
lijke geneeskunde.

Gevonden werd nu een nieuwe groep van verbindin-
gen die een endoperoxyde- en thromboxan-antagonistische acti-
viteit vertonen, en die daarom van belang zijn bij de behande-
15 ling van asthma en cardiovasculaire ziekten. De verbindingen
van deze groep vertonen eveneens een goede chemische besten-
digheid in vergelijking met de verwante carbonzuren.

De uitvinding voorziet aldus in verbindingen met
de algemene formule I, waarin R^1 voorstelt (i) recht of ver-
20 takt C_{1-5} alkyl, gesubstitueerd door (a) fenyl [eventueel ge-
substitueerd door C_{1-6} alkyl, C_{5-7} cycloalkyl, fenylalkyl met
een C_{1-3} alkylgedeelte, thienyl of fenyl (eventueel gesubsti-
tueerd door C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy of fenyl)], (b) thienyl
[eventueel gesubstitueerd door C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{5-7}
25 cycloalkyl of fenyl (eventueel gesubstitueerd door C_{1-3} alkyl,
 C_{1-3} alkoxy of halogeen)], of (c) naftyl (eventueel gesubsti-
tueerd door C_{1-4} alkyl of C_{1-4} alkoxy), of (ii) cinnamyl, R^2
voorstelt een waterstofatoom, een methylgroep, $-(CH_2)_nOR^3$
(waarin m 2-5 is en R^3 voorstelt C_{1-4} alkyl) of $-CHR^4(CH_2)_m$
30 $COOH$ (waarin R^4 voorstelt een waterstofatoom of een methyl-
groep en m 0-2 is), W voorstelt recht of vertakt C_{1-7} alkyleen,
 X voorstelt cis of trans $-CH=CH$ of $-CH_2CH_2-$, Y voorstelt een
verzadigde heterocyclische aminogroep (vastgehecht aan de cy-
clopentaanring via het stikstofatoom), die 5-8 ring-leden
35 bevat en (a) eventueel in de ring bevat $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$, of

$-NR^5$ (waarin R^5 voorstelt een waterstofatoom, C_{1-7} alkyl of aralkyl met een C_{1-4} alkylgedeelte), en/of (b) eventueel is gesubstitueerd door één of meer C_{1-4} alkylgroepen, en de fysiologische aanvaardbare zouten en solvaten daarvan.

5 De in deze beschrijving genoemde structuurformules omvatten de enantiomeren van elk van de betreffende verbindingen, zowel als mengsels van de enantiomeren, waaronder racematen, zelfs indien de aangegeven exacte structuur slechts betrekking heeft op één enantiomeer.

10 De aminogroep Y maakt het mogelijk dat de verbindingen zouten vormen met organische zuren, bijvoorbeeld maleaten. Ook kunnen wanneer de groep R^2 voorstelt $-CHR^4(CH_2)_mCOOH$, zouten worden gevormd met basen. Voorbeelden van dergelijke zouten zijn alkalimetaal (bijvoorbeeld natrium)-, 15 aardalkalimetaal (bijvoorbeeld calcium)- en amine (bijvoorbeeld piperazine)-zouten.

Voorbeelden van groepen R^2 van de types $-(CH_2)_nOR^3$ en $-CHR^4(CH_2)_mCOOH$ zijn $-(CH_2)_2OCH_3$, $-(CH_2)_3OCH_3$ en $-CH_2COOH$. R^2 is bij voorkeur een waterstofatoom.

20 De groep W is bij voorkeur $-CH_2CH_2CH_2-$.

X is bij voorkeur een cis $-CH=CH-$ groep.

De heterocyclische aminogroep Y kan bijvoorbeeld een 5-, 6- of 7-ring omvatten, bijvoorbeeld pyrrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, thiamorfolino, 1,1-dioxo- 25 thiamorfolino, homomorfolino en hexamethyleenimino. Voorbeelden van eventuele substituenten, die aanwezig kunnen zijn aan een tweede stikstofatoom in de ring, zijn methyl, ethyl en benzyl. De koolstofatomen van de heterocyclische ringen kunnen bijvoorbeeld gesubstitueerd zijn door methyl of ethyl.

30 Verbindingen, waarin Y een morfolino- of piperidino-groep voorstelt, genieten de voorkeur.

Wanneer R^1 een gesubstitueerde alkylgroep is kan het alkyleen-gedeelte bijvoorbeeld 1-3 koolstofatomen bevatten en is deze bij voorkeur een methyleengroep.

35 R^1 is bij voorkeur een fenylalkylgroep waarin het

alkylgedeelte 1-3 koolstofatomen bevat en de fenylgroep is gesubstitueerd door thienyl of fenyl (welke fenylgroep op zichzelf eventueel gesubstitueerd kan zijn door C_{1-4} alkyl of C_{1-4} alkoxy), of is een fenylthienylalkylgroep, waarin het alkylgedeelte 1-3 koolstofatomen bevat.

Groepen R^1 , die in het bijzonder de voorkeur genieten, zijn benzylgroepen, waarin de fenylgroep (bij voorkeur op de para-plaats) een fenyl-, tolyl- of methoxyfenyl-substituent draagt.

Een groep van verbindingen, die in het bijzonder de voorkeur geniet, bezit aldus de formule I, waarin W voorstelt $-CH_2CH_2CH_2-$, X voorstelt cis $-CH=CH-$, Y voorstelt morfolino of piperidino, R^1 voorstelt benzyl, waarbij de fenylgroep is gesubstitueerd door fenyl, tolyl of methoxyfenyl, en R^2 voorstelt een waterstofatoom, en de fysiologische aanvaardbare zouten en solvaten daarvan.

De verbindingen met de formule I remmen de bloedplaatjes-aggregatie en de broncho-vernauwing. Teneinde de remming van de bloedplaatjes-aggregatie te bepalen wordt aan guinese biggetjes, die men heeft laten vasten, oraal de te onderzoeken verbinding in een geschikt vehicle toegediend. Bloedplaatjes-rijk plasma wordt bereid uit elk dier en de aggregatie voor een traject van collageen-concentraties wordt gemeten volgens de methode van Born, Nature 194, 927-929, (1962). De collageen-concentraties-effect-curven voor elk monster van plasma worden berekend en de resultaten worden uitgedrukt via de verschuiving van de curven na de behandeling met de verbinding.

Het vermogen van de verbindingen volgens de uitvinding de broncho-vernauwing te remmen wordt bepaald bij verdoofde guinese biggetjes door meting van het effect daarvan op de dosis-responsie-curve van de broncho-vernauwende stof $[1R-[1\alpha, 4\alpha, 5\beta(Z), 6\alpha(1E, 3S^*)]]-7-[6-(3\text{-hydroxy-1-octenyl})-2\text{-oxabicyclo } 2,2,1 \text{ hept-5-yl}]-5\text{-heptienzuur (U-46619)}$.

De verbindingen zijn dus van belang bij de behan-

deling van asthma en als remmers van de bloedplaatjes-aggregatie en thrombose ten gebruike bij de nier-dialyse en de behandeling en voorkoming van vasculaire verstoppingsziekten, zoals arteriosclerosis, atherosclerosis, perifere vasculaire ziekten, cerebrale vasculaire ziekten, waaronder voorbijgaande ischaemische aanvallen, beroerten, longemboly, diabetische retinopatie, na-operatieve thrombose, angina en myocardinale infarcten. Zij kunnen op een gebruikelijke wijze worden gerecepteerd voor het gebruik met één of meer farmaceutische dragers.

10 Voor de orale toediening kan het farmaceutische preparaat in de vorm worden gebracht van bijvoorbeeld tabletten, capsules, poeders, oplossingen, stropen of suspensies, die bereid worden onder toepassing van gebruikelijke middelen met aanvaardbare excipiëntia.

15 De verbindingen kunnen voor de parenterale toediening worden gerecepteerd door bolus-injecties of continue infusie. Preparaten voor injecties kunnen worden bereid in eenheidsdoseringsvorm in ampullen of in multi-dosis-houders met een toegevoegd conserveermiddel. De preparaten kunnen in
20 de vorm zijn van bijvoorbeeld suspensies, oplossingen of emulsies in olieachtige of waterige vehikels en kunnen recepteermiddelen bevatten, zoals suspendeer-, stabiliseer- en/of dispergeermiddelen. Anderzijds kan het actieve bestanddeel in
25 poedervorm zijn voor de reconstitutie daarvan, alvorens te worden gebruikt, met een geschikt vehikel, bijvoorbeeld steriel pyrogeen-vrij water.

 De verbindingen worden bij voorkeur oraal toegediend, bij-voorbeeld in hoeveelheden van 0,05-10 mg/kg lichaamsgewicht, 1-4 maal dagelijks. Ten gebruike bij de behandeling
30 van asthma kunnen de verbindingen worden gebruikt in combinatie met andere anti-asthmatische middelen. De toegediende exacte dosis zal natuurlijk afhangen van de leeftijd en de conditie van de patiënt.

 Geschikte methodes voor de bereiding van de verbindingen met formule I zijn hieronder beschreven, waarbij de
35

de groepen R^1 , R^2 , W, X en Y de boven aangegeven betekenissen bezitten, tenzij anders is aangegeven.

(a) De verbindingen met de formule I kunnen worden bereid door oxydatie van een overeenkomstige hydroxy-verbinding, bijvoorbeeld een verbinding met de formule II.

Geschikte oxydatie-methodes omvatten de toepassing van een Cr^{VI} oxydatiereagens in een geschikt oplosmiddel, bijvoorbeeld chroomzuur in aceton (bijvoorbeeld Jones reagens, bij voorkeur gebruikt in tegenwoordigheid van een diatomeënachtig siliciumoxyde, zoals celiet) of CrO_3 in pyridine. Deze reagentia worden bijvoorbeeld gebruikt bij temperaturen van $-20^\circ C$ tot kamertemperatuur.

Andere belangrijke methodes omvatten de toepassing van een geactiveerd zwavel-reagens, bijvoorbeeld (i) N-chloorsuccinimide-dimethylsulfide-complex in een geschikt oplosmiddel (bijvoorbeeld tolueen of dichloormetaan) bij temperaturen van bijvoorbeeld -25 tot $+25^\circ C$, bij voorkeur bij $0-5^\circ C$, (ii) een dialkylsulfoxyde (bijvoorbeeld dimethylsulfoxyde), geactiveerd door een geschikt electroofiel reagens (zoals oxalylchloride, acetylchloride of thionylchloride) in een geschikt oplosmiddel (bijvoorbeeld tolueen of dichloormetaan), bijvoorbeeld bij -70 tot $-20^\circ C$; dicyclohexylcarbodiimide kan eveneens worden gebruikt als het electroofiele reagens (bij voorkeur in tegenwoordigheid van CF_3COOH of het pyridiniumzout daarvan) bij bijvoorbeeld $-10^\circ C$ tot kamertemperatuur onder gebruikmaking van dezelfde oplosmiddelen, of (iii) pyridine- SO_3 complex in dimethylsulfoxyde, bij voorkeur bij $0^\circ C$ tot kamertemperatuur. Methode (ii) moet niet worden toegepast wanneer R^2 een waterstofatoom is.

Wanneer Y in de α -configuratie is moeten omstandigheden worden gekozen, die na de oxydatie een epimerisatie bewerkstelligen, bijvoorbeeld door toepassing van een Cr^{VI} -oxydatiemiddel.

De uitgangsmaterialen met de formule II kunnen worden bereid uit de moeder-carbonzuren met de formule III (of een C_{1-6} alkylester daarvan) onder toepassing van gebrui-

kelijke methodes voor de omzetting van zuren in amiden.

Bijvoorbeeld kan een reactief derivaat van een zuur met de formule III worden behandeld met ammonia of een amine H_2NR^2 in een geschikt oplosmiddel, bijvoorbeeld aceton of acetonitril. Het reactieve derivaat is op geschikte wijze
5 een gemengd anhydride van het zuur (III), bijvoorbeeld verkregen door behandeling van het zuur (III) met een chloorformiaat in tegenwoordigheid van een geschikte base, bijvoorbeeld triethylamine of pyridine.

10 Het chloorformiaat kan bijvoorbeeld zijn een C_{1-6} alkyl (bijvoorbeeld methyl, ethyl, isobutyl, sec.-butyl, t-butyl, isopropyl of isoamyl)-, aryl (bijvoorbeeld fenyl)- of aralkyl (bijvoorbeeld benzyl)-chloorformiaat.

Anderzijds kan het reactieve derivaat een imidazolidine, bijvoorbeeld verkregen door behandeling van het zuur (III) met 1,1'-carbonyldiimidazol, zijn. De ring-hydroxygroep moet worden beschermd gedurende deze laatste reactie, bijvoorbeeld in de vorm van een tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy- of t-butyltrimethylsilyloxygroep. Deze beschermingsgroepen kunnen
20 daarna worden verwijderd door zuurhydrolyse.

Volgens een andere methode kan een ester van een zuur met de formule III bijvoorbeeld worden verhit (bijvoorbeeld op $100-130^\circ C$) met ammonia of een amine H_2NR^2 , eventueel onder gebruikmaking van een oplosmiddel, zoals een alcohol.

25 De bereiding van vele van de zuren met de formule III en esters daarvan, waarin Y aanwezig is op de β -plaats en de ring-hydroxygroep op de α -plaats, is beschreven in het Britse octrooischrift 2.028.805A. Dezelfde algemene methodes kunnen worden toegepast voor de bereiding van al deze verbindingen onder gebruikmaking van uitgangsmaterialen, die de vereiste groep R^1 bevatten,
30

De zuren met de formule III en esters daarvan, waarin Y en de ring-hydroxygroep beide aanwezig zijn in de α -configuratie, kunnen eveneens worden bereid volgens de in
35 het Britse octrooischrift 2.028.805A beschreven methodes onder

gebruikmaking van een norbornanon met de formule IV als uitgangsmateriaal.

De norbornanonen met de formule IV kunnen worden bereid volgens reactieschema A, waarin R^h een hydroxyl-beschermingsgroep voorstelt. Aldus wordt het norbornanon (V) eerst
5 gereduceerd (bijvoorbeeld met $NaBH_4$) tot de alcohol (VI), waarin de groep R^1 vervolgens wordt ingevoerd (bijvoorbeeld door reactie met R^1L , waarin L een verdwijnende groep is, bijvoorbeeld halogeen of tosylaat) onder vorming van de verbinding
10 (VII). De beschermingsgroep R^h wordt vervolgens verwijderd en de hydroxygroep geoxydeerd (bijvoorbeeld als beschreven voor proces (a)) onder vorming van het norbornanon (IV).

De norbornanonen (V) kunnen worden bereid volgens de algemene methode, die beschreven is in het Britse octrooi-
15 schrift 2.028.805A.

De verbindingen met de formule (III) en de esters daarvan, waarin Y aanwezig is in de α -configuratie en de ringhydroxygroep in de β -configuratie, kunnen worden bereid door epimerisering van de overeenkomstige verbinding, waarin de
20 ringhydroxygroep aanwezig is op de α -plaats. Dit kan bijvoorbeeld worden bewerkstelligd met trifenyfosfine in tegenwoordigheid van een zuur (bijvoorbeeld mierzuur of benzoeenzuur) en $(C_2H_5OOC.N)_2$ bij kamertemperatuur, gevolgd door behandeling met een base (bijvoorbeeld K_2CO_3) in een oplosmiddel, zoals
25 methanol.

De zuren met de formule (III) en esters daarvan, waarin zowel Y als de ringhydroxygroep aanwezig zijn op de β -plaats, kunnen worden bereid uit de overeenkomstige verbinding met de formule (III) waarin de hydroxygroep aanwezig is
30 op de α -plaats, door oxydatie van de hydroxygroep (bijvoorbeeld volgens de methode van proces (a)), gevolgd door reductie (bijvoorbeeld met lithium-tri-sec.-butylborhydride).

(b) De verbindingen met de formule (I) kunnen eveneens worden bereid door selectieve reductie van een overeenkomstige verbinding met de formule I, waarin X een ethyn-
35

groep is. Geschikte reductiemethodes omvatten de toepassing van waterstof in tegenwoordigheid van een katalysator, bijvoorbeeld palladium op een drager (bijvoorbeeld CaCO_3 of BaSO_4) en vergiftigd door bijvoorbeeld lood of pyridine. Geschikte oplosmiddelen zijn onder andere ethylacetaat of methanol.

De voor deze reactie als uitgangsmaterialen benodigde ethynen kunnen worden bereid uit een amide met de formule VIII, waarin X voorstelt $-\text{CH}=\text{CH}-$.

Het hydrochloride van een amide (VIII) wordt eerst gebromeerd onder vorming van de overeenkomstige verbinding, waarin X voorstelt $-\text{CHBr}-\text{CHBr}-$, bijvoorbeeld onder gebruikmaking van broom in CH_2Cl_2 bij 0°C .

De dibroomverbinding wordt vervolgens gedehydrobromeerd onder vorming van de ethyngroep, bijvoorbeeld in twee trappen, onder gebruikmaking van kalium-t-butoxyde, eerst bij 0°C en vervolgens bij kamertemperatuur. Oxydatie, bijvoorbeeld zoals beschreven voor proces (a), geeft vervolgens het benodigde uitgangsmateriaal.

(c) De verbindingen met de formule I kunnen eveneens worden bereid door amidering van een reactief derivaat van het overeenkomstige carbonzuur. Deze reactie kan worden uitgevoerd op de hierboven voor de bereiding van amiden met de formule II uit zuren met formule III beschreven wijze. Aldus kan bijvoorbeeld een reactief derivaat van een zuur (IX) (bijvoorbeeld een anhyride of imidazolide als hierboven beschreven) in reactie worden gebracht met ammonia of een amine H_2NR^2 .

De zuren met de formule IX kunnen worden bereid door oxydatie van het overeenkomstige zuur met de formule III of een beschermd derivaat daarvan, bijvoorbeeld een trialkylsilylester, bijvoorbeeld als beschreven voor proces (a).

(d) De verbindingen met de formule (I), waarin X voorstelt $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, kunnen worden bereid door katalytische hydrogenering van een overeenkomstige verbinding, waarin X voorstelt $-\text{CH}=\text{CH}-$, onder gebruikmaking van een katalysator,

zoals palladiumoxyde.

(e) De zouten van de verbindingen met de formule I kunnen worden bereid door behandeling van een amide met de formule I met een zuur of, wanneer de groep R^2 voorstelt $-\text{CHR}^4(\text{CH}_2)_m\text{COOH}$, een base, in een geschikt oplosmiddel, zoals ether.

De onderstaande voorbeelden illustreren de uitvinding. De temperaturen zijn aangegeven in $^{\circ}\text{C}$. De droging werd bewerkstelligd met watervrij MgSO_4 . "Hyflo" is een filtratie-hulpmiddel.

De volgende afkortingen zijn gebruikt:

TLC - dunne laag chromatografie op silica, GLC - gas/vloeistof-chromatografie, EA - ethylacetaat, THF - tetrahydrofuran, PE - petroleumether (kookpunt $40-60^{\circ}\text{C}$), DMSO - dimethylsulfoxyde, DMF - dimethylformamide, Dibal - diisobutylaluminiumhydride en PTSA - p-tolueensulfonzuur.

De chromatografie werd uitgevoerd onder gebruikmaking van silicagel, tenzij anders is aangegeven. De volgende afkortingen definiëren het elueermiddel, dat gebruikt werd bij de chromatografie en TLC:

(A) 85:15 EA-methanol	(B) 9:1 ether-methanol
(C) 4:1 ether-methanol	(D) 9:1 EA-methanol
(E) 85:15 ether-methanol	(F) 95:5 ether-methanol
(G) 92:8 ether-methanol	(H) 6:4 ether-methanol
(I) 97:3 ether-methanol	(J) 88:12 ether-methanol
(K) 4:1 ether-PE	(L) ether
(M) 96:4 ether-methanol	(N) 7:3 ether-methanol
(O) 1:1 ether-methanol	(P) 95:5 EA-methanol
(Q) 9:1 PE (kpt. $60-80^{\circ}\text{C}$)-EA	

De bereidingen van intermediaten I-III zijn beschreven in het Brits octrooischrift 2.028.805A.

Intermediair I

$[\text{1}\alpha(\text{Z}), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha]-(\text{---})-7-[5-[[\text{(1.1'-bifenyl)-4-yl}]]\text{-methoxy}]-3\text{-hydroxy-2-(4-morfolinyl)cyclopentyl}]-5\text{-hepteenzuur}$

Intermediair II

[1 α (Z),2 β ,3 α ,5 α]-(-)-methyl-7-[5-[[1,1-bifeny]-4-yl]methoxy]-3-hydroxy-2-(1-piperidiny)cyclopentyl]-5-heptenoaat

5 Intermediair III

[1 α (Z),2 β ,5 α]-(-)-7-[5-[[1,1'-bifeny]-4-yl]methoxy]-2-(4-morfoliny)-3-oxocyclopentyl]-5-hepteenzuur

Intermediair IVa

10. [4-methyl-(1,1'-bifeny)-4-yl]methanol

4-Methyl-(1,1'-bifeny)-4-carbonzuur-methylester (1,43g) in ether (25 ml) en THF (25 ml) werd over een periode van 5 minuten toegevoegd aan LiAlH₄ (420 mg) in ether (25 ml). Het mengsel werd gedurende 1 uur bij kamertemperatuur geroerd en vervolgens afgekoeld in ijs. Waterig NaOH (IM, 2,1 ml) werd toegevoegd en na roeren (15 min) werd een overmaat watervrij Na₂SO₄ toegevoegd. Het mengsel werd afgefiltreerd en het filtraat ingedampt tot een vaste stof. Kristallisatie uit cyclohexaan-methanol gaf de titelverbinding (1,04 g); smeltpunt = 128-131°C.

Intermediair IVb

4-Broommethyl-4'-methyl-(1,1'-bifeny)

Aan een koude (0°C) oplossing van intermediair IVa (0,917 g) in droge CH₂Cl₂ (14 ml) werd PBr₃ (0,29 m l) toegevoegd. Na roeren gedurende 1 uur bij 0°C werd een 8% NaHCO₃-oplossing (30 ml) toegevoegd en werden de lagen gescheiden. De waterige laag werd geëxtraheerd met CH₂Cl₂ (2 x 30 ml), gedroogd en ingedampt, waarbij een vaste stof werd verkregen (0,99 g). Kristallisatie uit PE (kookpunt 60-80°C) gaf de titelverbinding (0,91 g); smeltpunt = 100-102°C.

Intermediair IVc

[1 α (Z),2 β ,3 α ,5 α]-(-)-Methyl-7-[5-[[4'-methyl(1,1'-bifeny)-4-yl]methoxy]-3-hydroxy-2-(4-morfoliny)cyclopentyl]-5-heptenoaat

35

Een oplossing van [1 α (Z),2 β ,3 α ,5 α]-methyl-7-[5-

hydroxy-2-(4-morfolinyl)-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-cyclopentyl]-5-heptenoaat (0,43 g) en intermediair IVb (0,68 g) in droge DMF (6 ml) werd bij 0°C in een stikstofatmosfeer geroerd gedurende de toevoeging van NaH (0,08 g ; 80% dispersie in olie). Na 4 uren bij 20°C werd het mengsel voorzichtig uitgegoten in verzadigde waterige NH₄Cl (70 ml) en geëxtraheerd met ether (3 x 40 ml). De gecombineerde extracten werden gedroogd, afgefiltreerd en ingedampt en het residu werd vervolgens geroerd met 5% methanolisch zwavelzuur (20 ml) bij 20°C gedurende 2 uren. Het mengsel werd uitgegoten in 8% NaHCO₃-oplossing (100 ml), geëxtraheerd met ether (3 x 50 ml), gedroogd, ingedampt en het residu gezuiverd door chromatografie (P). De titelverbinding werd gekristalliseerd uit ether-PE in de vorm van naalden (0,14 g); smeltpunt = 75-77°C.

15. Intermediair IV

[1α(Z), 2β,3α,5α]-(-)-7-[3-Hydroxy-5-[[4'-methyl(1,1'-bifeny1)-4-yl]methoxy]-2-(4-morfonoliny1)cyclopentyl]-5-hepteenzuur

Een suspensie van intermediair IVc (0,44 g) in methanol (2 ml) en water (4 ml), bevattende KOH (0,35 g), werd gedurende 7 uur bij kamertemperatuur geroerd. De methanol werd verwijderd en het residu verder verdund met water (75 ml), gewassen met ether (75 ml) en vervolgens voorzichtig aangezuurd tot een pH van 6 met IIN chloorwaterstofzuur. Extractie met ether (4 x 50 ml), gevolgd door droging en indamping, gaf de titelverbinding (0,35 g) als een schuim. IR (CHBr₃) 3500, 3200 (br.), 1730, 1700 cm⁻¹. TLC (D) R_f 0,25.

25. Intermediair Va

(endo,anti)-(+)-6-[[4'-Methoxy(1,1'-bifeny1)-4-yl]methoxy]-8-(4-morfoliny1)-2-oxabicyclo[3,2,1]octan-3-on

4-Broomanisool (7,48 g) in ether (30 ml) werd toegevoegd aan Mg-spaanders (1,06 g) in THF (40 ml), bevattende een klein jodiumkristal. Na 0,5 uur trad een exotherme reactie op, die gematigd werd door afkoeling in een waterbad. Het resulterende mengsel werd gedurende nog 0,5 uur bij 20°C geroerd en vervolgens in een stikstofatmosfeer toegevoegd aan

een geroerde afgekoelde (5°C) oplossing van watervrij ZnBr_2 (9,0 g) in THF (40 ml) en gedurende 1 uur geroerd.

5 Dibal (IM in hexaan; 5,72 ml) werd druppelsgewijs toegevoegd aan een suspensie van bis(trifenylfosfine)palladium-chloride (2,0 g) in THF (20 ml). Na roeren gedurende 5 minuten werd een oplossing van intermediair VIIIId (2,38 g) in THF (35 ml) toegevoegd, gevolgd, na nog 5 minuten, door de hierboven beschreven oplossing van 4-methoxy-fenylzinkbromide. Het resulterende mengsel werd gedurende 18 uren in een stikstofatmosfeer bij 20°C geroerd. Het oplosmiddel werd vervolgens in vacuo verwijderd, NH_4Cl -oplossing (150 ml) werd toegevoegd en het mengsel werd geëxtraheerd met EA (3 x 100 ml). Indamping van de gedroogde extracten gaf een olie, die werd gechromatografeerd (EA), waarbij de titelverbinding als een vaste stof werd verkregen. Kristallisatie uit EA-PE (kookpunt $60-80^{\circ}\text{C}$) gaf een materiaal (1,58 g) met een smeltpunt van $123-125^{\circ}\text{C}$.

Intermediair Vb

(1 α , 2 β , 3 α , 5 α)-(-)-7- 3-Hydroxy-5-[4'-methoxy(1,1'-bifeny)-4-yl]methoxy]-2-(4-morfolinyl)cyclopentanaacetaldehyde.

20 Een oplossing van intermediair Va (1,6 g) in $\text{CH}_2\text{-Cl}_2$ (25 ml) bij -70°C in een droge stikstofatmosfeer werd geroerd gedurende de toevoeging van Dibal (IM in hexaan, 8,7 ml). Na 1,5 uren bij -70°C werd zorgvuldig methanol (25 ml) toegevoegd en men liet de temperatuur van het mengsel vervolgens stijgen tot omgevingstemperatuur, waarna het roeren gedurende 25 18 uren werd voortgezet. Het mengsel werd afgefiltreerd door "Hiflo" en het filtraat ingedampt, waarbij de titelverbinding werd verkregen als een schuim (1,68 g). IR (CHBr_3) $3580/3560$ (br), 1715, 1240, 1040 cm^{-1} .

30 Intermediair V

[1 α (Z), 2 β , 3 α , 5 α]-(-)-7-[3-Hydroxy-5-[4'-methoxy(1,1'-bifeny)-4-yl]methoxy]-2-(4-morfolinyl)cyclopentyl]-5-hepteenzuur

Aan een oplossing van kalium-t-butoxyde (2,28 g) in THF (15 ml) in een droge stikstofatmosfeer werd (4-carboxybutyl)trifenylfosfoniumbromide (4,5 g) toegevoegd. Na 15 min.

bij 20°C werd een oplossing van intermediair Vb (1,6 g) in THF toegevoegd en het roeren werd gedurende nog 1 uur voortgezet. Water (2 ml) werd toegevoegd en het THF in vacuo verwijderd. Het residu werd opgenomen in water (100 ml), basis gemaakt (pH 10) met NaOH-oplossing en gewassen met ether (2 x 75 ml). De waterige laag werd op een pH van 6 ingesteld met IIN chloorwaterstofzuur, geëxtraheerd met ether (5 x 75 ml), gedroogd, ingedampt en weer opgelost in EA (25 ml) en ether (40 ml). Aan de oplossing werd een overmaat etherische chloorwaterstof-oplossing toegevoegd, waarna werd afgekoeld totdat een kristallisatie optrad. De filtratie en zuivering uit EA-methanol gaf de titelverbinding (1,2 g) in de vorm van het hydrochloride daarvan; smeltpunt = 164-166°C.

Intermediair VIa

15 4-(1,3-Dioxolan-2-yl)-2-fenylthiofeen

Een oplossing van 5-broom-3-thiofeencarboxaldehyde (32,5 g) in benzeen (500 ml) werd behandeld met PTSA (0,323 g) en ethyleenglycol (21,1 g) en het mengsel werd in een Dean-Stark-apparaat onder terugvloeiokoeling verhit totdat het theoretische volume water was verwijderd. Na de afkoeling werd het mengsel gewassen met water (2 maal) en vervolgens met zoutoplossing, gedroogd, afgefiltreerd en geconcentreerd en het residu werd vervolgens gedestilleerd (kookpunt 96-100°C bij 0,4 mm), waarbij de titelverbinding werd verkregen als een olie (24 g).

Analyse: gevonden: C 35,8; H 3,0%

Theoretisch voor $C_{11}H_7BrO_2S$: C 35,7; H 3,0%

Intermediair VIb

5-Fenyl-3-thiofeencarboxaldehyde

30 Een oplossing van fenylmagnesiumchloride in THF (82,94 ml; 2,39 M) werd toegevoegd aan een geroerde oplossing van $ZnBr_2$ (44,6 g) in droge THF (350 ml) in een stikstofatmosfeer. Het mengsel werd gedurende 15 minuten bij kamertemperatuur geroerd.

35 Dibal (9,91 ml, 1 M) in hexaan-oplossing werd

druppelsgewijs toegevoegd aan een geroerd mengsel van tri-fenylfosfine (10,39 g) en nikelacetaat (2,55 g) in droge THF (160 ml) in een stikstofatmosfeer. Een oplossing intermediair VIa (23,3 g) in droge THF (150 ml) werd toegevoegd na 10 minuten. De oplossing, bevattende het organozinkreagens, werd vervolgens druppelsgewijs toegevoegd en het mengsel werd gedurende 1 uur geroerd.

IIN chloorwaterstofzuur (400 ml) werd toegevoegd bij 0°C en het mengsel werd gedurende 0,5 uur bij kamertemperatuur geroerd. De twee lagen werden gescheiden en de waterige laag werd geëxtraheerd met ether (2 x 400 ml), gewassen met NaHCO₃-oplossing en keukenzoutoplossing en vervolgens gedroogd. De verwijdering van het oplosmiddel in vacuo gaf een vaste stof (32,8 g), die werd gechromatografeerd (Q), waarbij de titelverbinding werd verkregen (13,35 g); smeltpunt = 64-65°C (uit PE(kookpunt 60-80°)).

Intermediair VIc

5-Fenyl-3-thiofeenmethanol

Een geroerde oplossing van intermediair VIb (12 g) in methanol (120 ml) werd behandeld met NaBH₄ (1,82 g) bij kamertemperatuur gedurende 15 minuten. Het mengsel werd afgekoeld tot 0°C en behandeld met NH₄Cl-oplossing (200 ml), gevolgd door water (200 ml) en ether (400 ml). Het etherextract werd afgescheiden en de waterige fase verder geëxtraheerd met ether (400 ml). De gecombineerde extracten werden gewassen met keukenzoutoplossing, gedroogd, afgefiltreerd en ingedampt, waarbij de titelverbinding werd verkregen als een vaste stof (11,5 g); smeltpunt = 92-93°C).

Intermediair VID

4-(Broommethyl)-2-fenylthiofeen

Een oplossing van intermediair VIc (4 g) in CH₂-Cl₂ (70 ml) bij 0°C werd behandeld met fosfortribromide (1,32 ml) in CH₂Cl₂ (5 ml). Na 10 minuten werd 8% NaHCO₃-oplossing (70 ml) toegevoegd en werden de lagen gescheiden. De waterige fase werd geëxtraheerd met CH₂Cl₂ (40 ml). De gecombineerde

organische lagen werden gewassen met keukenzoutoplossing (50 ml), gedroogd en ingedampt, waarbij de titelverbinding werd verkregen (4,87 g); TLC (L) R_f 0,58.

Intermediair VIe

5 [1 α (Z),2 β ,3 α ,5 α]-(-)-Methyl-7-[3-hydroxy-2-(4-morfoliny1)-5-
[(2-fenylthien-4-yl)methoxy]cyclopentyl]-5-heptenoaat

Natriumhydride (0,88 g, 50%'s dispersie in olie) werd toegevoegd aan een geroerde oplossing van intermediair VIId (4,6 g) en [1 α (Z),2 β ,3 α ,5 α]-(-)-7-[5-hydroxy-2-(4-morfoliny1)-
10 3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]cyclopentyl]-5-hepteenzuur-methylester (2,5 g) in droge DMF (15 ml) bij 0°C. Na 1 uur bij omgevingstemperatuur werd ammoniumchloride-oplossing (100 ml) toegevoegd bij 0°C en de pH ingesteld op 6,5 onder gebruikma-
king van KH_2PO_4 . Het mengsel werd geëxtraheerd met ether (3 x
15 100 ml) en de gecombineerde extracten werden gewassen met water (2 x 200 ml), gedroogd en ingedampt. Het residu werd geroerd met 9:1 methanol-geconcentreerd zwavelzuur (20 ml) gedurende
3 uren, 8%'s NaHCO_3 -oplossing (100 ml) werd toegevoegd en het mengsel werd geëxtraheerd met EA (3 x 70 ml). De gecombineerde
20 extracten werden gewassen met keukenzoutoplossing (100 ml), gedroogd en ingedampt en het residu werd gezuiverd door chromatografie (B), waarbij de titelverbinding werd verkregen als een olie (0,98 g). IR (CHBr_3) 3590, 1728 cm^{-1} .

Intermediair VI

25 [1 α (Z),2 β ,3 α ,5 α]-(-)-7-[3-Hydroxy-2-(4-morfoliny1)-5-[(2-fenyl-
thien-4-yl)methoxy]cyclopentyl]-5-hepteenzuur

Een oplossing van intermediair VIe (0,9 g) in methanol (10 ml) en IIN.NaOH-oplossing (5 ml) werd bij omgevings-
temperatuur gedurende 3 uren geroerd. De methanol werd in va-
30 cuo verwijderd en de resterende oplossing werd met KH_2PO_4 ingesteld op een pH van 6,5. Het mengsel werd geëxtraheerd met EA (3 x 15 ml) en de gecombineerde extracten werden gewassen met keukenzoutoplossing (10 ml), gedroogd en ingedampt, waarbij de titelverbinding werd verkregen als een schuim (0,84 g).
35 TLC (C) R_f 0,48.

Intermediair VIIa

(3 α ,4 α ,5 β ,6 α)-(-)-Hexahydro-5-hydroxy-4-(4-thiomorfolinyl)-
2H-cyclopenta(b)furan-2-on-S-dioxyde-hydrochloride

- 5 Een oplossing van (endo, anti)-(-)-6-(fenylmethoxy)-
8-(4-thiomorfolinyl)-2-oxabicyclo[3,2,1]octan-3-on-S-dioxyde
(10 g) in ethanol (60 ml) en water (40 ml) bevattende gecon-
centreerd chloorwaterstofzuur (40 ml), werd gehydrogeneerd over
voorgereduceerd 10%'s palladiumoxyde op houtskool (5 g, 50%'s
dispersie in water) in ethanol (40 ml). Het mengsel werd af-
10 gefiltreerd en het filtraat in vacuò ingedampt, waarbij de ti-
telverbinding werd verkregen als een vaste stof (8,55 g);
smeltpunt boven 230°C (ontleding) (uit water-ethanol).

Intermediair VIIb

- 15 (3 α ,4 α ,5 β ,6 α)-(-)-Hexahydro-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-
oxy]-4-(4-thiomorfolinyl)-2H-cyclopenta(b)furan-2-on-S-dioxyde

- Dihydropyran (3,1 ml) werd toegevoegd aan een ge-
roerd oplossing van de vrije base van intermediair VIIa (1,56
g) en PTSA (1,17 g) in droge DMF (30 ml) bij -10°. Men liet de
temperatuur van het mengsel oplopen tot omgevingstemperatuur
20 en vervolgens werd het roeren gedurende 18 uren voortgezet,
waarna het reactiemengsel werd uitgegoten in verzadigde wateri-
ge NaHCO₃-oplossing (50 ml), geëxtraheerd met EA (4 x 100 ml),
gewassen met water, gedroogd, afgefiltreerd en geconcentreerd.
Het residu werd gechromatografeerd (F), waarbij de titelver-
25 binding werd verkregen als een visceuse olie (1,89 g). IR
(CHBr₃) 1762 cm⁻¹.

Intermediair VIIc

(3 α ,4 α ,5 β ,6 α)-(-)-Hexahydro-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-
oxy]-4-(4-thiomorfolinyl)-2H-cyclopenta(b)furan-2-ol-S-dioxyde

- 30 Dibal (1,43M in hexaan; 3,9 ml) werd druppelsge-
wijs toegevoegd aan een geroerde oplossing van intermediair
VIIb (1 g) in droge CH₂Cl₂ (15 ml) in een stikstofatmosfeer
bij -70°C. Na 15 minuten werd methanol (15 ml) voorzichtig toe-
gevoegd en vervolgens liet men de temperatuur van het mengsel
35 oplopen tot omgevingstemperatuur. Na 1 uur werd het mengsel

afgefiltreerd en het filtraat ingedampt, waarbij de titelverbinding werd verkregen als een olie (0,95 g).

Analyse: gevonden: C 53,2; H 7,6; N 3,5%

Theoretisch voor $C_{16}H_{27}NO_6S$: C 53,2; H 7,5; N 3,9%

5 Intermediair VII

$[1\alpha(Z), 2\beta, 3\alpha, 5\alpha]-(+)$ -Methyl-7-[5-hydroxy-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-2-(4-thiomorfolinyl)cyclopentyl]-5-heptenoaat-S-dioxyde

10 Aan een geroerde oplossing van kalium-t-butoxyde (1,12 g) in droge THF (10 ml) werd in droge stikstofatmosfeer toegevoegd (4-carboxybutyl)trifenylfosfoniumbromide (2,21 g) en het mengsel werd gedurende 15 minuten bij 22°C geroerd, waarna een oplossing van het intermediair VIIc (0,9 g) in THF (5 ml) werd toegevoegd en het roeren gedurende nog 30 minuten
15 werd voortgezet. Water (50 ml) werd toegevoegd en het mengsel werd geëxtraheerd met EA (3 x 25 ml). De waterige fase werd met KH_2PO_4 -oplossing ingesteld op een pH van 6,5 en vervolgens geëxtraheerd met EA (3 x 30 ml), gewassen met keukenzoutoplossing, gedroogd en behandeld met etherisch diazomethaan. Concentrering gaf een olie, die werd gechromatografeerd (F), waarbij de titelverbinding (0,63 g) werd verkregen.

Analyse: gevonden: C 57,8; H 8,3; N 2,9%

Theoretisch voor $C_{22}H_{37}NO_7S$: C 57,5; H 8,1; N 3,1%

20 Intermediair VIIIA

25 $(endo, anti)-(+) - 7-(4-Morfolinyl)-5-[tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]bicyclo[2,2,1]heptaan-2-on$

Morfoline (76 ml) werd druppelsgewijs over een periode van 15 minuten toegevoegd aan een geroerde oplossing van $(exo, endo)-(+) - 2-broom-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-bicyclo[3,2,0]heptaan-6-on$ (100,8 g) in aceton (500 ml) bij 0°C. Na 2 uren bij 5°C werd het mengsel gedurende 18 uren bij 20°C geroerd en vervolgens afgefiltreerd. Door indamping van filtraat verkreeg men een olie, die werd opgenomen in ether (350 ml), afgefiltreerd en gewassen (water, 2 x 100 ml). De
30 etherische oplossing werd gedroogd, afgefiltreerd en ingedampt,
35

waarbij de titelverbinding werd verkregen als een vaste stof. Door zuivering uit PE verkreeg men een materiaal (85,5 g) met een smeltpunt van 86-88°C.

Intermediair VIIIb

5 (endo, anti)-(-)-5-Hydroxy-7-(4-morfolinyl)bicyclo[2,2,1]-heptan-2-on-hydrochloride

Aan een geroerde oplossing van intermediair VIIIA (96,4 g) in methanol (600 ml) werd een etherische oplossing van HCl (240 ml) toegevoegd en het mengsel werd gedurende 2,5
10 uren bij 20°C (pH 1,5-2) geroerd. Door filtratie, gevolgd door indamping van het filtraat, verkreeg men een olie, die bij samenwrijven met EA (2 x 200 ml) vast werd. Gekleurde verontreinigingen werden verwijderd door extractie met kokende isopropanol onder achterlating van de titelverbinding als een vaste
15 stof (70,6 g); smeltpunt = 181-182°C.

Intermediair VIIIC

(endo, anti)-(-)-5-(4-Broomfenylmethoxy)-7-(4-morfolinyl)-bicyclo[2,2,1]heptan-2-on

Waterige NaOH-oplossing (10N; 200 ml) werd toegevoegd aan een oplossing van de vrije base van intermediair
20 VIIIB (21,1 g), benzyltriethylammoniumchloride (4 g) en 4-broombenzylbromide (27,5 g) in CH₂Cl₂ (400 ml) en het mengsel werd gedurende 4 uren heftig geroerd. Een verdere portie 4-broombenzylbromide (9 g) werd vervolgens toegevoegd en het roe-
25 ren werd gedurende 68 uren voortgezet. Water (200 ml) werd toegevoegd en de lagen werden gescheiden. De waterige laag werd geëxtraheerd met EA (2 x 75 ml), gewassen met water, gedroogd en ingedampt, waarbij een olie (48 g) werd verkregen, die bij staan vast werd. De overmaat alkyleermiddel werd verwijderd
30 door samen wrijven met PE (kookpunt 60-80°C) en kristallisatie uit EA-PE (kookpunt 60-80°C) gaf vervolgens de titelverbinding (34,1 g) als een vaste stof; smeltpunt = 130-131°C.

Intermediair VIIId

— 35 (endo, anti)-(-)-6-(4-Broomfenylmethoxy)-8-(4-morfolinyl)-2-oxabicyclo[3,2,1]octan-3-on.

Intermediair VIIIc (13,3 g) in azijnzuur (110 ml) en water (55 ml), bevattende $\text{CH}_3\text{COONa} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (23,7 g), werd afgekoeld (ongeveer $5-10^\circ\text{C}$) en geroerd gedurende de druppelsgewijze toevoeging van perazijnzuur (6,1M; 28,5 ml). De resulterende oplossing werd gedurende 48 uren bij 20°C geroerd en vervolgens werd 10%'s Na_2SO_3 -oplossing (200 ml) toegevoegd, waarbij de temperatuur van het mengsel werd gehouden op $10-15^\circ\text{C}$. Na 1,5 uren werden de oplosmiddelen in vacuo bij 35°C verwijderd, werd het residu opgenomen in water (150 ml) en basisch gemaakt tot een pH van 9 met Na_2CO_3 -oplossing. Extractie met EA (3 x 200 ml), gevolgd door droging en indamping, gaf een vaste stof, die uit EA kristalliseerde, waarbij de titelverbinding (5,49 g) werd verkregen; smeltpunt = $154-156^\circ\text{C}$.

Intermediair VIIIe

15 (endo, anti)-(-)-[4-(Thien-2-yl)fenylmethoxy]-8-(4-morfolinyl)-2-oxabicyclo[3,2,1]octan-3-on

Het Grignardreagens uit 2-broomthiofeen (4,1 g) en magnesium (0,7 g) werd bereid in droge ether (50 ml); de exotherme reactie werd gematigd door afkoeling in koud water. Het reagens werd toegevoegd aan een geroerde afgekoelde (5°C) oplossing van watervrij ZnBr_2 (5,6 g) in THF (30 ml) en gedurende 1 uur geroerd.

Dibal (IM in hexaan; 3,6 ml) werd druppelsgewijs toegevoegd aan een suspensie van bis(trifenylfosfine)palladiumchloride (1,25 g) in THF (20 ml). Na 5 minuten werd een oplossing van intermediair VIIId (1,5 g) toegevoegd, gevolgd na nog 5 minuten door de hierboven beschreven oplossing van thienylzinkbromide. Het mengsel werd gedurende 16 uren in een stikstofatmosfeer bij omgevingstemperatuur geroerd, vervolgens uitgegoten in ammoniumchloride-oplossing (150 ml) en geëxtraheerd met EA (3 x 100 ml). Door indamping van de gedroogde extracten verkreeg men een olie, die gezuiverd werd door chromatografie EA-PE (kookpunt $60-80^\circ\text{C}$) (achtereenvolgens 1:2, 1:1 en 2:1), waarbij de titelverbinding werd verkregen als een vaste stof; smeltpunt = $216-217^\circ\text{C}$.

Intermediair VIIIIf

(1 α ,2 β ,3 α ,5 α)-(-)-3-Hydroxy-2-(4-morfolinyl)-5-[4-thien-2-yl)-fenylmethoxy]cyclopentaanacetaldehyde

5 Dibal (1M in hexaan; 8 ml werd druppelsgewijs toe-
gevoegd aan een geroerde oplossing van intermediair VIIIIf
(0,55 g) in droge CH₂Cl₂ (20 ml) in een stikstofatmosfeer bij
-70°C. Na 4 uren werd voorzichtig methanol (10 ml) toegevoegd
en liet men de temperatuur van het mengsel oplopen tot omge-
vingstemperatuur. Na 16 uren werd het mengsel afgefiltreerd
10 en het filtraat ingedampt, waarbij de titelverbinding (0,55 g)
werd verkregen; TLC (P) R_F 0,3.

Intermediair VIII

[1 α (Z),2 β ,3 α ,5 α]-(-)-7-[3-Hydroxy-2-(4-morfolinyl)-5-[4-(thien-
2-yl)fenylmethoxy]cyclopentyl]-5-hepteenzuur

15 Aan een oplossing van kalium-t-butoxyde (1,54 g)
in THF (30 ml) in een droge stikstofatmosfeer werd (4-carboxy-
butyl)-trifenylfosfoniumbromide (2,9 g) toegevoegd. Na 10 mi-
nuten bij 20°C werd een oplossing van intermediair VIIIIf (0,55
g) in THF (30 ml) toegevoegd en het roeren werd gedurende 5
20 uren voortgezet. Het mengsel werd uitgegoten in ammoniumchlo-
ride-oplossing en geëxtraheerd met ether. De gedroogde extrac-
ten werden ingedampt en het residu werd gezuiverd door chro-
matografie (PE), gevolgd door (D), waarbij de titelverbinding
(0,44 g) werd verkregen. IR (zuiver) 3360, 1710 cm⁻¹.

25 Intermediair IXa

(endo,anti)-(+)-7-Azido-5-hydroxybicyclo[2,2,1]heptan-2-on

Een oplossing van (exo, endo)-(+)-3-acetoxy-2-
broombicyclo[3,2,0]heptan-6-on (50 g) en kalium-t-butoxyde
(27,25 g) in THF (1,5 l) werd gedurende 1 uur bij -75°C ge-
30 roerd. Men liet de temperatuur van de oplossing oplopen tot 0°
C en vervolgens werd een oplossing van natriumazide (16,45 g)
in water (600 ml) toegevoegd, waarna het roeren gedurende 18
uren bij 20°C werd voortgezet.

35 De twee lagen werden gescheiden en ether werd toe-
gevoegd aan de organische laag, werd gewassen met water (2 x

- 250 ml). De gecombineerde waterige lagen werden geëxtraheerd met ether (2 x 250 ml). De gecombineerde organische lagen werden gedroogd en ingedampt, waarbij een gom (28,1 g) werd verkregen. Een oplossing van de gom in methanol (225 ml) werd geroerd met K_2CO_3 (18,37 g) gedurende 3,5 uren bij kamertemperatuur. Het mengsel werd afgefiltreerd en het filtraat in vacuo ingedampt, waarbij een vaste stof werd verkregen, die werd opgenomen in ether (150 ml) en gewassen met water (150 ml). De waterige laag werd geëxtraheerd met ether (3 x 125 ml) en de gecombineerde organische lagen werden gedroogd en ingedampt, waarbij een olie (24,5 g) werd verkregen, die werd gechromatografeerd over silica. Elutie met 2:1 ether-PE gaf een olie (18,7 g), die werd samengewreven met ether, waarbij de titelverbinding werd verkregen als een vaste stof (14,6 g); smeltpunt = 72-74°C.

Intermediair IX b

(3 α ,4 α ,5 β ,6 α)-(+) -4-Azido-hexahydro-5-hydroxy-2H-cyclopenta-(b)-furan-2-on.

- 40% 's Perazijnzuur (64,35 ml) werd toegevoegd aan een wafgekoelde (0°C) geroerde oplossing van intermediair IXa (12,9 g) en natriumacetaat (31,2 g) in azijnzuur (155 ml) en water (15,5 ml) en de resulterende oplossing werd vervolgens gedurende 24 uren bij omgevingstemperatuur geroerd. Een overmaat Na_2SO_3 -oplossing werd toegevoegd aan de afgekoelde oplossing en het roeren werd gedurende 1 uur voortgezet. Na de indamping in vacuo werd het residu opgelost in VN.NaOH-oplossing (400 ml) onder afkoeling en de oplossing gedurende 0,5 uur geroerd. Geconcentreerd chloorwaterstofzuur (30 ml) werd onder koeling toegevoegd en de oplossing werd continu geëxtraheerd met CH_2Cl_2 (600 ml) gedurende 18 uren. De organische extracten werden gewassen met IIN. Na_2CO_3 -oplossing (100 ml) en keukenzout-oplossing (100 ml), gedroogd en ingedampt, waarbij een vaste stof (3,5 g) werd verkregen. Een gedeelte (1 g) werd geherkristalliseerd uit ether-PE (kookpunt 60-80°C), waarbij de titelverbinding (816 mg) werd verkregen; smeltpunt = 73-74°C.

Intermediair IXc

(3 α ,4 α ,5 β ,6 α)-(-)-4-Azido-hexahydro-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-2H-cyclopenta(b)furan-2-on

- 5 Dihydropyran (6,1 ml) werd toegevoegd aan een koude (-20°C) geroerde oplossing van PTSA (0,685 g) en intermediair IXb (6,63 g) in CH₂Cl₂ (35 ml). Na 2 uren bij -20°C werd het mengsel uitgegoten in 8% 's NaHCO₃-oplossing (300 ml). De organische laag werd afgescheiden en de waterige laag ge-extraheerd met CH₂Cl₂ (3 x 100 ml). De gecombineerde extracten
10. werden gewassen met keukenzout-oplossing (200 ml), gedroogd en in vacuo ingedampt, waarbij een olie (13,23 g) werd verkregen, die gezuiverd werd door chromatografie over silica. Elutie met 2:1 ether-PE (kookpunt 60-80°C) gaf de titelverbinding als een olie (5,39 g). IR (zuiver) 2100, 1780 cm⁻¹.

15 Intermediair IXd

(3 α ,4 α ,5 β ,6 α)-(-)-4-Amino-hexahydro-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-2H-cyclopenta(b)furan-2-on

- Een oplossing van intermediair IXc (28,4 g) in ethanol (175 ml) werd onder atmosferische druk gehydrogeneerd
20 over voorgereduceerd 10% 's palladiumoxyde op houtskool (5,3 g) bij 20°C gedurende 24 uren. Het mengsel werd afgefiltreerd ("Hyflo") en het filtraat ingedampt, waarbij een olie (24,1 g) werd verkregen. IR (CHBr₃) 3370, 3300, 1762 cm⁻¹.

Intermediair IXe

- 25 (3 α ,4 α ,5 β ,6 α)-(-)-Hexahydro-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-4-(4-thiomorfolinyl)-2H-cyclopenta(b)furan-2-on

- Een mengsel van intermediair IXd (6 g), waterig NaHCO₃ (5,2 g), NaJ (9,72 g) en bis- (2-chloorethyl)-sulfide (5,15 g) in acetonitril (250 ml) werd gedurende 18 uren onder
30 terugvloei koeling verhit. Het oplosmiddel werd in vacuo verwijderd en het residu in water (200 ml) werd geëxtraheerd met EA (4 x 200 ml). De gecombineerde extracten werden gewassen met keukenzoutoplossing (200 ml), gedroogd en ingedampt, waarbij een olie (10,2 g) werd verkregen, die werd gezuiverd door chro-
— 35 matografie over silica. Elutie met ether en daarna 3:97 metha-

nol-ether gaf een vaste stof (4,8 g). Een gedeelte werd gekristalliseerd uit ether-PE, waarbij de titelverbinding werd verkregen; smeltpunt = 83-84°C.

De volgende verbinding (intermediair IXf) werd op analoge wijze bereid:

5 (3α,4α,5β,6α)-(-)-Hexahydro-4-(hexahydro-1,4-oxazepin-4-yl)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-2H-cyclopenta(b)furan-2-on,
smp. = 68,5-72,5°C uit intermediair IXd. Zuivering door chromatografie onder toepassing van 85:15 ether-methanol als elueermiddel.

10

Intermediair IX

(3α,4α,5β,6α)-(-)-Hexahydro-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-4-(4-thiomorfolinyl)-2H-cyclopenta(b)furan-2-ol

Dibal (1,4M in hexaan; 20 ml) werd druppelsgewijs toegevoegd aan een geroerde oplossing van intermediair IXe (4,7 g) in droge CH₂Cl₂ (100 ml) in een stikstofatmosfeer bij -70°C. Na 2 uren werd methanol (100 ml) voorzichtig toegevoegd en vervolgens liet men de temperatuur van het mengsel oplopen tot omgevingstemperatuur. Na 2,5 uren werd het mengsel afge-

15

20 gefiltreerd en het filtraat ingedampt. Het residu werd opgelost in CH₂Cl₂ (150 ml), gedroogd en ingedampt, waarbij de titelverbinding werd verkregen als een olie (4,25 g). TLC 9:1 benzeen-methanol R_f 0,25.

Intermediair X

25 (3α,4α,5β,6α)-(-)-Hexahydro-4-(hexahydro-1,4-oxazepin-4-yl)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-2H-cyclopenta(b)-furan-2-ol

Bereid uit intermediair IXf op analoge wijze als de bereiding van intermediair IX. TLC (B) R_f 0,31.

Intermediair XI

30 [1α(Z),2β,3α,5α]-(-)-Methyl-7-[5-[[(1,1'-bifenyl)-4-yl]methoxy]-3-hydroxy-2-(4-thiomorfolinyl)cyclopentyl]-5-heptenoaat

Aan een geroerde oplossing van kalium-t-butoxyde (5,66 g) in droge THF (50 ml) in een droge stikstofatmosfeer werd (4-carboxybutyl)trifenylfosfoniumbromide (11,2 g) toegevoegd en het mengsel werd gedurende 15 minuten bij omgevings-

35

temperatuur geroerd. Een oplossing van intermediair IX (2,77 g) in THF (25 ml) werd toegevoegd en het roeren werd gedurende nog 1 uur voortgezet. Water (10 ml) werd toegevoegd en het oplosmiddel werd in vacuo verwijderd. Een oplossing van het residu in water (50 ml) werd ingesteld op een pH van 10 met IIN.NaOH en geëxtraheerd met EA (3 x 30 ml). De waterige laag werd ingesteld op een pH van 6 met fosfaatbuffer en geëxtraheerd met EA (4 x 50 ml). De gecombineerde extracten werden gewassen met keukenzoutoplossing, gedroogd en behandeld met etherische diazomethaan. Door concentrering verkreeg men een olie, die werd gechromatografeerd (L), waarbij de titelverbinding (2,89 g) werd verkregen. TLC (L) R_f 0,35.

Intermediair XII

[1 α (Z),2 β ,3 α ,5 α]-(-)-Methyl-7-[5-acetyloxy-2-(hexahydro-1,4-oxazepin-4-yl)-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]cyclopentyl]-5-heptenoaat

Aan een geroerde oplossing van kalium-t-butoxyde (3,36 g) in droge THF (30 ml) in een droge stikstofatmosfeer werd (4-carboxybutyl)trifenylfosfoniumbromide (6,65 g) toegevoegd en het mengsel werd gedurende 15 minuten bij omgevings-temperatuur geroerd. Een oplossing van intermediair X (1,58 g) in THF (10 ml) werd toegevoegd en het roeren werd gedurende nog 2 uren bij 0°C voortgezet. Het mengsel werd uitgegoten in water (50 ml) en het THF werd in vacuo verwijderd. De residuale oplossing werd ingesteld op een pH van 6 met fosfaatbuffer en geëxtraheerd met CH₂Cl₂ (3 x 100 ml). De gecombineerde extracten werden gedroogd en behandeld met etherische diazomethaan. Door concentrering verkreeg men een olie, die werd opgelost in pyridine (29 ml) en behandeld met azijnzuuranhydride (14,5 ml). De oplossing werd gedurende 22 uren bij omgevings-temperatuur geroerd. De oplosmiddelen werden afgedampt en het residu in 8% NaHCO₃ (250 ml) werd geëxtraheerd met CH₂Cl₂ (3 x 100 ml). De gecombineerde extracten werden gedroogd en ingedampt en het residu gezuiverd door chromatografie (L), waarbij de titelverbinding werd verkregen als een olie (1,12 g).

TLC (L) R_f 0,35.

Intermediair XIII

[1 α (Z),2 β ,3 α ,5 α]-(-)-Methyl-7-[2-(hexahydro-1,4-oxazepin-4-yl)-
5-hydroxy-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]cyclopentyl]-5-
heptenoaat

5

Een oplossing van intermediair XII (1,12 g) in dro-
 ge MeOH (20 ml), bevattende waterig K_2CO_3 (0,44 g), werd gedu-
 rende 16 uren bij omgevingstemperatuur geroerd. Het mengsel
 werd uitgegoten in fosfaatbuffer met een pH van 6 (50 ml) en
 geëxtraheerd met CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). De gecombineerde extrac-
 ten werden gedroogd en ingedampt, waarbij de titelverbinding
 werd verkregen als een olie (1,02 g). TLC (B) R_f 0,53.

10

Intermediair XIV

(a) [1 α (Z),2 β ,3 α ,5 α]-(-)-Methyl-7-[5-[[1,1'-bifenyl]-4-yl]-
methoxy]-3-hydroxy-2-(4-thiomorfolinyl)cyclopentyl]-5-
heptenoaat

15

Aan een geroerde oplossing van intermediair XI
 (2,7 g) en NaH (46% 's dispersie in olie, 1,32 g) in droge DMF
 (20 ml) in een stikstofatmosfeer bij 0°C werd (broommethyl)-
 1,1'-bifenyl (6,25 g) toegevoegd. Na 3 uren bij 20°C werd het
 mengsel voorzichtig uitgegoten in fosfaatbuffer met een pH van
 6 (100 ml) en geëxtraheerd met CH_2Cl_2 (4 x 50 ml). De gecom-
 bineerde extracten werden gewassen met water (2 x 100 ml), ge-
 droogd en ingedampt. Het residu in 9:1 methanol-zwavelzuur
 (50 ml) werd gedurende 0,5 uur bij 20°C geroerd. De oplossing
 werd voorzichtig uitgegoten in 8% 's $NaHCO_3$ -oplossing (150 ml)
 en geëxtraheerd met CH_2Cl_2 (4 x 50 ml). De gecombineerde ex-
 tracten werden gewassen met water (2 x 50 ml), gedroogd en in-
 gedampt en het residu werd gezuiverd door chromatografie (K),
 gevolgd door (L), waarbij de titelverbinding (1,6 g) werd ver-
 kregen. TLC (L) R_f 0,33.

20

25

30

De volgende verbindingen werden volgens een ana-
 loge procedure bereid:

(b) [1 α , (Z),2 β ,3 α ,5 α]-(-)-Methyl-7-[5-[[1,1'-bifenyl]-4-yl]-
methoxy]-3-hydroxy-2-(4-thiomorfolinyl)cyclopentyl]-5-

35

heptenoaat-S-dioxyde, uit intermediair VII. Zuivering door chromatografie (M). TLC (M) R_f 0,36.

- (c) [1 α (Z),2 β ,3 α ,5 α]-(-)-Methyl-7-[5-[[1,1'-bifenyl]-4-yl]-methoxy]-2-(hexahydro-1,4-oxazepin-4-yl)-3-hydroxycyclopentyl]-5-heptenoaat, uit intermediair XIII. Zuivering door chromatografie (L), gevolgd door (F). TLC (F) R_f 0,18.

Intermediair XV

10. [1 α (E),2 β ,3 α ,5 α]-(-)-Methyl-7-[5-[[1,1'-bifenyl]-4-yl]methoxy]-3-hydroxy-2-(1-piperidiny)cyclopentyl]-5-heptenoaat

Een oplossing van intermediair II (0,4 g) en p-tolueensulfinezuur (0,19 g) in droge 1,4-dioxan (15 ml) werd in een droge stikstofatmosfeer gedurende 5 uren onder terugvloeikoeling verhit. De oplossing werd uitgegoten in 8% NaHCO₃-oplossing (45 ml) en geëxtraheerd met EA (3 x 45 ml). De gecombineerde extracten werden ingedampt en het residu (GLC, Z/E 17:83) werd gezuiverd door chromatografie (B), waarbij de titelverbinding werd verkregen als een olie (0,3 g). GLC, Z/E 11:89. IR (CHBr₃) 3580(br.), 1730 cm⁻¹.

20. Intermediair XVI

- (a) [1 α (Z),2 β ,3 α ,5 α]-(-)-7-[5-[[1,1'-Bifenyl]-4-yl]methoxy]-3-hydroxy-2-(1-piperidiny)cyclopentyl]-5-hepteenzuur

Een suspensie van intermediair II (1,0 g) in methanol (6 ml) en water (2 ml), bevattende KOH (0,23 g), werd gedurende 1-2 dagen bij omgevingstemperatuur geroerd. Het mengsel werd drooggedampt en het residu in water (15 ml) werd ingesteld op een pH van 6,5 met IIM:NaHSO₄-oplossing. De oplossing werd geëxtraheerd met CH₂Cl₂ (3 x 15 ml) en de gecombineerde extracten werden gedroogd en ingedampt, waarbij de titelverbinding werd verkregen als een schuim (0,9 g). TLC (H) R_f 0,3.

De volgende verbindingen werden volgens een analoge procedure bereid:

35. (b) [1 α (Z),2 β ,3 α ,5 α]-(-)-7-[5-[[1,1'-bifenyl]-4-yl]methoxy]-3-hydroxy-2-(4-thiomorfoliny)cyclopentyl]-5-hepteenzuur;

smp. = 115-117°C, uit intermediair 14a.

- (c) [1α(Z),2β,3α,5α]-(-)-7-[5-[[(1,1'-Bifeny1)-4-yl]methoxy]-2-(hexahydro-1,4-oxazepin-4-yl)-3-hydroxycyclopentyl]-5-hepteenzuur, uit intermediair XIVc. TLC (B) R_F 0,11.
- 5 (d) [1α(E),2β,3α,5α]-(-)-7-[5-[[(1,1'-Bifeny1)-4-yl]methoxy]-3-hydroxy-2-(1-piperidiny1)cyclopentyl]-5-hepteenzuur, uit intermediair 15. IR (CHBr₃) 3580(br.), 1715(br.) cm⁻¹.

Intermediair XVII

- 10 (a) [1α(Z),2β,3α,5α]-(-)-7-[3-Hydroxy-5-[4'-methyl-(1,1'-bifeny1)-4-yl]methoxy]-2-(4-morfoliny1)-cyclopentyl]-5-heptenamide.

Een geroerde suspensie van intermediair IV (1,5 g) in aceton (15 ml) werd behandeld met triethylamine (1,6 ml). De oplossing werd afgekoeld tot -10°C en isobutylchloroformaat (1,3 ml) werd toegevoegd. Het roeren werd gedurende nog 0,5 uur voortgezet, waarna vloeibare ammoniak (8 ml) werd toegevoegd, waarna men de temperatuur van het reactiemengsel over een periode van 1 uur liet oplopen tot omgevingstemperatuur. Na de concentrering werd het residu verdund met water (90 ml) en geëxtraheerd met EA. De gecombineerde extracten werden gedroogde en ingedampt. Het residu werd gechromatografeerd (A), waarbij de titelverbinding werd verkregen als een schuim (1,2 g). TLC (A) R_F 0,13.

De volgende verbindingen werden volgens een analoge procedure bereid:

- 25 (b) [1α(Z),2β,3α,5α]-(-)-7-[3-Hydroxy-5-[4'-methoxy-(1,1'-bifeny1)-4-yl]methoxy]-2-(4-morfoliny1)-cyclopentyl]-5-heptenamide, smp = 76-77°C, uit intermediair V. Zuivering aanvankelijk door chromatografie (C) en vervolgens door kristallisatie (EA-ether).
- 30 (c) [1α(Z),2β,3α,5α]-(-)-7-[3-Hydroxy-2-(4-morfoliny1)-5-[2-fenylthien-4-yl]methoxy]cyclopentyl]-5-heptenamide, uit intermediair VI. Zuivering aanvankelijk door chromatografie over aluminiumoxyde en vervolgens over silica (E).
- 35 TLC (E) R_F 0,25

- (d) [1 α (Z),2 β ,3 α ,5 α]-(-)-7-[5-[[[1,1'-Bifeny]-4-yl]methoxy]-3-hydroxy-2-(1-piperidinyl)cyclopentyl]-5-heptenamide,
smp = 94-96°C, uit intermediair XVIa. Zuivering door kristallisatie (EA-PE).
- 5 (e) [1 α (Z),2 β ,3 α ,5 α]-(-)-N-Methyl-7-[5-[[[1,1'-bifeny]-4-yl]methoxy]-3-hydroxy-2-(1-piperidinyl)-cyclopentyl]-5-heptenamide, uit intermediair XVIa en methylamine. Zuivering door chromatografie (C).
TLC (C) R_f 0,32.
- 10 (f) [1 α (Z),2 β ,3 α ,5 α]-(-)-N-Methyl-7-[3-hydroxy-5-[[[4'-methoxy(1,1'-bifeny)-4-yl]methoxy]-2-(4-morfolinyl)cyclopentyl]-5-heptenamide, uit intermediair V en methylamine.
Zuivering door chromatografie (B).
TLC (B) R_f 0,14.
- 15 (g) [1 α (Z),2 β ,3 α ,5 α]-(-)-N-Methyl-7-[5-[[[1,1'-bifeny]-4-yl]methoxy]-3-hydroxy-2-(4-morfolinyl)-cyclopentyl]-5-heptenamide, uit intermediair I en methylamine. Zuivering door chromatografie (A).
TLC (A) R_f 0,18.
- 20 (h) [1 α (Z),2 β ,3 α ,5 α]-(-)-N-(2-Methoxyethyl)-7-[5-[[[1,1'-bifeny]-4-yl]methoxy]-3-hydroxy-2-(4-morfolinyl)cyclopentyl]-5-heptenamide, uit intermediair 4 en 2-methoxyethylamine. Zuivering door chromatografie (C).
TLC (C) R_f 0,3.
- 25 (i) [1 α (Z),2 β ,3 α ,5 α]-(-)-7-[5-[[[1,1'-Bifeny]-4-yl]methoxy]-3-hydroxy-2-(4-thiomorfolinyl)cyclopentyl]-5-heptenamide,
smp = 88-90°C, uit intermediair XVIb in acetonitril. Zuivering aanvankelijk door chromatografie (F), gevolgd door (B), en daarna door kristallisatie (EA-PE).
- 30 (j) [1 α (Z),2 β ,3 α ,5 α]-(-)-7-[5-[[[1,1'-Bifeny]-4-yl]-methoxy]-2-(hexahydro-1,4-oxazepin-4-yl)-3-hydroxycyclopentyl]-5-heptenamide, uit intermediair XVIc in acetonitril. Zuivering door precipitatie bij 0°C uit ether-PE.
TLC (B) R_f 0,24.
- 35 (k) [1 α (E),2 β ,3 α ,5 α]-(-)-7-[5-[[[1,1'-Bifeny]-4-yl]methoxy]-

3-hydroxy-2-(1-piperidiny1)cyclopentyl]-5-heptenamide, uit intermediair XVIId in acetonitril. Zuivering door chromatografie over aluminiumoxyde (F).

TLC aluminium (F) R_f 0,3

- 5 (1) [1 α (Z),2 β ,3 α ,5 α]-(-)-7-[3-Hydroxy-2-(4-morfoliny1)-5-[4-(thien-2-yl)fenylmethoxy]cyclopentyl]-5-heptenamide, uit intermediair VIII in acetonitril. Zuivering door chromatografie.(B).

TLC (B) R_f 0,1.

- 10 (m) [1 α (Z),2 β ,3 α ,5 α]-(-)-Methyl-N[7-[5-[[(1,1'-bifenyl)-4-yl]-methoxy]-3-hydroxy-2-(4-morfoliny1)-cyclopentyl]-1-oxo-5-hepteny1]glycinaat, uit intermediair I en glycine-methylester-hydrochloride. Zuivering door chromatografie (C).

- 15 TLC (C) R_f 0,43.

Intermediair XVIII

[1 α (Z),2 β ,3 α ,5 α]-(-)-7-[5-[[(1,1'-bifenyl)-4-yl]methoxy]-3-hydroxyde-2-(4-thiomorfoliny1)cyclopentyl]-5-heptenamide-S-dioxyde.

- 20 Een oplossing van intermediair XIVb (1,2 g) in waternvrij MeOH (25 ml) en vloeibare ammoniak (25 ml) werd gedurende 36 uren op 120°C verhit. De oplosmiddelen werden afgedampt en het residu werd gezuiverd door chromatografie (B), waarbij de titelverbinding werd verkregen als een schuim (0,88 g). TLC (B) R_f 0,33.

Intermediair XIX

[1 α (Z),2 β ,3 α ,5 α]-(-)-N-[7-[5-[[(1,1'-Bifenyl)-4-yl]methoxy]-3-hydroxy-2-(4-morfoliny1)cyclopentyl]-1-oxo-5-hepteny1]glycine.

- 30 Een oplossing van intermediair 17 m (0,5 g) en K_2CO_3 (0,14 g) in water (7 ml) en MeOH (9 ml) werd gedurende 5 uren onder terugvloei koeling verhit. Het mengsel werd verdund met fosfaatbuffer met een pH van 6,5 (100 ml) en geëxtraheerd met EA (6 x 100 ml). De gecombineerde extracten werden gedroogd en ingedampt, waarbij de titelverbinding werd verkregen als een schuim (0,43 g). TLC (O) R_f 0,35.

Voorbeeld I

(a) [1 α (Z),2 β ,5 α]-(-)-7-[5-[[1,1'-Bifeny]-4-yl]methoxy]-2-(4-morfoliny)-3-oxocyclopentyl]-5-heptenamide, verbinding met ethylacetaat (3:1).

5 Een geroerde suspensie van intermediair III (0,5 g) in aceton (10 ml) werd behandeld met triethylamine (0,29 ml). De verkregen oplossing werd afgekoeld tot -10°C en isobutylchlorformiaat (0,28 ml) werd toegevoegd. Het roeren werd gedurende nog 15 minuten voortgezet, waarna vloeibare ammoniak
10 (10 ml) werd toegevoegd. Na 45 minuten bij -10°C werd de oplossing uitgegoten in fosfaatbuffer met een pH van 6,5 (50 ml) en geëxtraheerd met CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). De gecombineerde extracten werden gedroogd en ingedampt en het residu werd aanvankelijk gezuiverd door chromatografie (J) en vervolgens door
15 kristallisatie (EA-PE), waarbij de titelverbinding (0,4 g) werd verkregen; smeltpunt = 78-79,5°C. IR (CHBr₃) 3520, 3400, 1738, 1675 cm⁻¹.

De volgende verbinding werd volgens een analoge procedure bereid:

20 (b) [1 α (Z),2 β ,5 α]-(-)-N-(3-Methoxypropyl)-7-[5-[[1,1'-bifeny]-4-yl]methoxy]-2-(4-morfoliny)-3-oxocyclopentyl]-5-heptenamide; smp = 51-52°C uit intermediair III en 3-methoxypropylamine in acetonitril. Zuivering aanvankelijk door chromatografie (F) en vervolgens door kristallisatie (ether-PE). TLC (F) R_F 0,48.

Voorbeeld II

(a) [1 α (Z),2 β ,5 α]-(-)-7-[5-[[4'-Methyl(1,1'-bifeny)-4-yl]methoxy]-2-(4-morfoliny)-3-oxocyclopentyl]-5-heptenamide.

30 Pyridine-zwaveltrioxyde-complex (1,2 g) in DMSO (7 ml) werd toegevoegd aan een geroerde oplossing van intermediair XVIIa (0,93 g) in CH₂Cl₂ (7 ml), DMSO (4 ml) en triethylamine (2,3 ml) en het roeren werd gedurende 1 uur bij 20°C voortgezet. Het mengsel werd verdund met water (100 ml)
35 en geëxtraheerd met EA (3 x 40 ml). De gecombineerde extracten

werden gewassen met water (2 x 60 ml), gedroogd en ingedampt. Het residu werd gechromatografeerd (B), waarbij de titelverbinding werd verkregen, die 2 werd geherkristalliseerd uit EA-PE (kpt = 60-80°C), (0,29 g), smp = 99-102°C.

Analyse: gevonden: C 73,3; H 7,7; N 5,6%

Theoretisch voor $C_{30}H_{38}N_2O_4$: C 73,4; H 7,8; N 5,7%.

De volgende verbindingen werden volgens een analoge procedure bereid:

(b) $[1\alpha(Z), 2\beta, 5\alpha]-(+)-7-[5-[[4'-\text{Methoxy}(1,1'-\text{bifeny})-4-\text{yl}]-\text{methoxy}]-2-(4-\text{morfoliny})-3-\text{oxocyclopenty}]-5-\text{heptenamide}$, verbinding met ether (2:1), smp = 84-85°C uit intermediair XVIIb. Zuivering eerst door chromatografie (B) en daarna door kristallisatie (B).

Analyse: gevonden: C 70,3; H 7,7;

N 5,1%

Theoretisch voor $C_{30}H_{38}N_2O_5 \cdot 0.5C_4H_{10}O$: C 70,7; H 8,0;

N 5,2%

(c) $[1\alpha(Z), 2\beta, 5\alpha]-(+)-7-[2-(4-\text{Morfoliny})-3-\text{oxo}-5-[(2-\text{fenylthien}-4-\text{yl})\text{methoxy}]\text{cyclopenty}]-5-\text{heptenamide}$, uit intermediair XVIIc. Zuivering door chromatografie (F).

TLC (F) R_f 0,3

IR (CHBr₃) 3520, 3400, 1740, 1678 cm⁻¹.

(d) $[1\alpha(Z), 2\beta, 5\alpha]-(+)-7-[5-[[1,1'-\text{Bifeny})-4-\text{yl}]\text{methoxy}]-3-\text{oxo}-2-(1-\text{piperidiny})\text{cyclopenty}]-5-\text{heptenamide}$; smp = 87-90°C, uit intermediair XVIIId. Zuivering eerst door chromatografie (G) en daarna door kristallisatie (EA-ether-PE).

Analyse: gevonden: C 75,9; H 8,05; N 5,85%

Theoretisch voor $C_{30}H_{38}N_2O_3$: C 75,9; H 8,1; N 5,9%

(e) $[1\alpha(Z), 2\beta, 5\alpha]-(+)-N\text{-Methyl}-7-[5-[[1,1'-\text{bifeny})-4-\text{yl}]\text{methoxy}]-3-\text{oxo}-2-(1-\text{piperidiny})\text{cyclopenty}]-5-\text{heptenamide}$, smp = 94-96°C, uit intermediair XVIIe. Zuivering door chromatografie (F).

TLC (F) R_f 0,44.

(f) $[1\alpha(Z), 2\beta, 5\alpha]-(+)-N\text{-Methyl}-7-[5-[[4'-\text{methoxy}(1,1'-\text{bifeny})-4-\text{yl}]\text{methoxy}]-2-(4-\text{morfoliny})-3-\text{oxocyclopenty}]-5-\text{hep}$

tenamide uit intermediair XVIIIf. Zuivering door chromatografie (B).

TLC (B) R_f 0,47

Analyse: gevonden: C 70,5; H 7,9; N 5,3%

5 Theoretisch voor $C_{31}H_{40}N_2O_5$: C 70,8; H 7,9; N 5,5%

(g) $[1\alpha(Z), 2\beta, 5\alpha]-(+)-N-(2\text{-Methoxyethyl})-7-[5-[(1,1'\text{-bifeny})-4\text{-yl}]\text{methoxy}]-2-(4\text{-morfolinyl})-3\text{-oxocyclopentyl}]-5\text{-heptenamide}$, smp. = 73,5-74°C uit intermediair XVIIIf. Zuivering door chromatografie (L) gevolgd door (B).

10 Analyse: gevonden: C 71,9; H 7,9; N 5,1%

Theoretisch voor $C_{32}H_{42}N_2O_5$: C 71,9; H 7,9; N 5,2%

(h) $[1\alpha(Z), 2\beta, 5\alpha]-(+)-7-[5-[(1,1'\text{-Bifeny})-4\text{-yl}]\text{methoxy}]-3\text{-oxo-2-(4-thiomorfolinyl)cyclopentyl}]-5\text{-heptenamide}$, uit intermediair XVIIIi. Zuivering door chromatografie (F).

15 TLC (F) R_f 0,59.

IR (CHBr₃) 3510, 3400, 1740, 1680, 1590 cm⁻¹

(i) $[1\alpha(Z), 2\beta, 5\alpha]-(+)-7-[5-[(1,1'\text{-Bifeny})-4\text{-yl}]\text{methoxy}]-3\text{-oxo-2-(4-thiomorfolinyl)cyclopentyl}]-5\text{-heptenamide-S-dioxyde}$; smp. = 120-122°C uit intermediair XVIIIi. Zuivering eerst door chromatografie (E) en daarna door kristallisatie (EA).

Analyse: gevonden: C 66,1; H 6,9; N 5,2%

Theoretisch voor $C_{29}H_{36}N_2O_5S$: C 66,4; H 6,9; N 5,3%

(j) $[1\alpha(Z), 2\beta, 5\alpha]-(+)-7-[5-[(1,1'\text{-Bifeny})-4\text{-yl}]\text{methoxy}]-2\text{-(hexahydro-1,4-oxazepin-4-yl)}-3\text{-oxocyclopentyl}]-5\text{-heptenamide}$, uit intermediair XVIIIf. Zuivering door chromatografie (B).

25 TLC (B) R_f 0,32

IR (CHBr₃) 3525, 3405, 1740, 1680, 1580 cm⁻¹.

30 (k) $[1\alpha(E), 2\beta, 5\alpha]-(+)-7-[5-[(1,1'\text{-Bifeny})-4\text{-yl}]\text{methoxy}]-3\text{-oxo-2-(1-piperidinyl)cyclopentyl}]-5\text{-heptenamide}$, uit intermediair XVIIIf. Zuivering door chromatografie (F).

TLC (F) R_f 0,24.

IR (CHBr₃) 3520, 3405, 1735, 1678, 1590 cm⁻¹.

35 (l) $[1\alpha(Z), 2\beta, 5\alpha]-(+)-7-[2\text{-(4-Morfolinyl)}-3\text{-oxo-5-}[(4\text{-thien-}$

2-yl)fenylmethoxy]cyclopentyl]-5-heptenamide, uit inter-
mediair XVII 1. Zuivering door chromatografie (B); smp. =
100-101°C.

Analyse: gevonden: C 66,95% H 7,1; N 5,7%

Theoretisch voor $C_{27}H_{34}N_2O_4S$: C 67,2; H 7,1; N 5,8%

(m) $[1\alpha(Z), 2\beta, 5\alpha]-(+)-N-[7-[5-[(1,1'-Bifenyl)-4-yl]-methoxy]-$
 $2-(4-morfolinyl)-3-oxocyclopentyl]-1-oxo-5-heptenyl]glycine$,
verbinding met piperazine (1:1); smp. = 82,5-87°C; uit in-
termediair XIX. Zuivering eerst door chromatografie (N) en
daarna door precipitatie uit ether-EA als het piperazine
(1:1) zout.

TLC (als zuur) (N) R_f 0,62.

Voorbeeld III

(a) $(1\alpha, 2\beta, 5\alpha)-(+) -5-[4'-Methyl(1,1'-bifenyl)-4-yl]methoxy]-$
 $2-(4-morfolinyl)-3-oxocyclopentaaan-heptenamide$.

Een oplossing van het produkt van voorbeeld IIa
(0,36 g) in EA (20 ml) werd gehydrogeneerd over 10%^s palladium-
oxyde op houtskool (0,2 g). De verwijdering van de katalysator
door filtratie en van het oplosmiddel door afdamping gaf een
vaste stof, die werd gezuiverd uit EA-PE-ether, waarbij de ti-
telverbinding (0,31 g) werd verkregen; smp.: verweking boven
93°C en smelting bij 109-111°C.

Analyse: gevonden: C 72,8; H 8,4; N 5,6%

Theoretisch voor $C_{30}H_{40}N_2O_4$: C 73,1; H 8,2; N 5,7%

De volgende verbinding werd volgens een analoge
procedure bereid:

(b) $(1\alpha, 2\beta, 5\alpha)-(+) -5-[[(1,1'-Bifenyl)-4-yl]methoxy]-3-oxo-2-(1-$
 $piperidiny]cyclopentaaanheptenamide$; smp. = 96-98°C, uit
het produkt van voorbeeld IIId. Zuivering door chromato-
grafie (L).

Analyse: gevonden: C 75,3; H 8,4; N 5,9%

Theoretisch voor $C_{30}H_{40}N_2O_3$: C 75,6; H 8,5; N 5,9%

Voorbeeld IV

$[1\alpha, 2\beta, 5\alpha]-(+) -N-Methyl-7-[5-[(1,1'-bifenyl)-4-yl]methoxy]-$
 $2-(4-morfolinyl)-3-oxocyclopentyl]-5-heptenamide$.

DMSO (0,49 ml) werd druppelsgewijs toegevoegd aan een afgekoelde (-78°C), geroerde oplossing van oxalylchloride (0,3 ml) in CH_2Cl_2 (10 ml) in een stikstofatmosfeer. Na ongeveer 10 minuten werd een oplossing van intermediair XVII g
5 (0,67 g) in CH_2Cl_2 (20 ml) over een periode van 0,5 uur toegevoegd. Na nog één uur werd triethylamine (2,84 ml) bij -78°C toegevoegd. Het koelbad werd verwijderd en men liet de temperatuur van het mengsel oplopen tot omgevingstemperatuur over een periode van 1 uur. Het mengsel werd verdund met 8%'s NaHCO_3 -
10 oplossing en CH_2Cl_2 . De organische laag werd afgescheiden, gedroogd en ingedampt en het residu werd gezuiverd door chromatografie (F), waarbij de titelverbinding (0,53 g) werd verkregen; smp. = $94-96^{\circ}\text{C}$.

Analyse: gevonden: C 73,3; H 7,8; N 5,6%

15 Theoretisch voor $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4$: C 73,4; H 7,8; N 5,7%

Farmaceutische voorwerpen.

Tabletten.

Deze kunnen worden bereid door directe samenpersing of natte granulering. De directe samenpersingsmethode geniet de voorkeur, maar is mogelijkere wijze niet in alle gevallen geschikt, omdat deze afhankelijk is van de dosis-hoeveelheid en de fysische eigenschappen van het actieve bestanddeel.

	(A) Directe samenpersing	mg/tablet
25	Actiefbestanddeel	100,00
	Microkristallijne cellulose B.P.C.	298,00
	Magnesiumstearaat	<u>2,00</u>
	Samenpersingsgewicht	400,00

30 Het actieve bestanddeel wordt gezeefd door een zeef van 250 m^{-6} , gemengd met de excipiëntia en samengeperst onder gebruikmaking van ponzen van 10,0 mm. Tabletten met andere sterkten kunnen worden bereid door verandering van het samenpersingsgewicht en door toepassing van geschikte ponzen.

	(B) Natte granulering	mg/tablet
35	Actief bestanddeel	100,00

	Lactose B.P.	238,00
	Zetmeel B.P.	40,00
	Voor-gegelatiniseerde maiszetmeel BP	20,00
	Magnesiumstearaat B.P.	<u>2,00</u>
5	Samengeperst gewicht	400,00

Het actieve bestanddeel wordt gezeefd door een zeef van 250 m⁻⁶ en gemengd met de lactose, het zetmeel en de voor-gegelatiniseerde zetmeel. De gemengde poeders worden bevochtigd met gezuiverd water, korrels worden vervaardigd, gedroogd, gezeefd en gemengd met het magnesiumstearaat. De gesmeerde korrels worden samengeperst tot tabletten als beschreven voor het direkte samenpersingsrecept.

De tabletten kunnen met een film worden bekleed onder gebruikmaking van geschikte filmvormende materialen, bijvoorbeeld methylcellulose of hydroxypropylmethylcellulose, onder toepassing van standaard-technieken. Anderzijds kunnen de tabletten met suiker worden bekleed.

	<u>Capsules</u>	mg/capsule
	Actief bestanddeel	100,00
20	*STA-RX 1500	99,00
	Magnesiumstearaat B.P.	<u>1,00</u>
	Vulgewicht	200,00 mg

*Een vorm van direkt samenpersbare zetmeel, in de handel gebracht door Colorcorn Ltd., Orpington, Kent.

Het actieve bestanddeel wordt gezeefd door een zeef van 250 m⁻⁶ en gemengd met de andere materialen. Het mengsel wordt afgevuld in nummer II harde gelatine-capsules onder toepassing van een geschikte vulmachine. Andere doseringen kunnen worden bereid door verandering van het vulgewicht en, indien noodzakelijk, verandering van de capsule-grootte om een geschikte vulling mogelijk te maken.

	<u>Suspensies</u>	mg/5 ml dosis
	Actief bestanddeel	100,00
	Aluminiummonostearaat	75,00
35	Sucrose (poedervorming)	125,00

Smaakstof	} naar } behoefte
Kleurstof	
Gefractioneerde kokosnootolie tot	5,00 ml.

5 Het aluminiummonosteraat wordt gedispergeerd in
ongeveer 90% van de gefractioneerde kokonootolie. De resulterende suspensie wordt onder roeren verhit op 115°C en vervolgens afgekoeld. De smaak- en kleurstoffen worden toegevoegd en het actieve bestanddeel en de sucrose worden op geschikte wijze gedispergeerd. De suspensie wordt op volume gebracht met de resterende gefractioneerde kokosnootolie en gemengd.

10

Injectie voor intraveneuze toediening

Actief bestanddeel	50 mg
Geschikt vehikel tot	5 ml

15 Een steriele presentatie van het actieve bestanddeel in een ampul of flesje samen met een ampul, bevattende een geschikt vehikel. De eerste kan worden bereid door (a) afvullen van een steriel materiaal in flesjes onder aseptische omstandigheden en (b) vriesdrogen van een steriele oplossing van het actieve bestanddeel onder aseptische omstandigheden.

20 Het vehikel kan zijn (a) water voor injectie B.P. of (b) water voor injectie B.P, bevattende (I) natriumchloride ter instelling van de toniciteit van de oplossing en/of (II) bufferzouten of verdund zuur of alkali teneinde het oplossen van het actieve bestanddeel te vergemakkelijken.

25 Het vehikel wordt bereid, geklaard en afgevuld in ampullen met een geschikte grootte, die afgesloten worden door smelting van het glas. Het vehikel wordt gesteriliseerd door verhitting in een autoclaaf onder toepassing van één van de aanvaarde cycli.

30

C O N C L U S I E S

1. Verbindingen met de algemene formule I, waarin R^1 voorstelt (i) recht of vertakt C_{1-5} alkyl, gesubstitueerd door (a) fenyl [eventueel gesubstitueerd door C_{1-6} alkyl, C_{5-7} cycloalkyl, fenylalkyl met een C_{1-3} alkyl-gedeelte, thienyl of fenyl (eventueel gesubstitueerd door C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy of fenyl)], (b) thienyl [eventueel gesubstitueerd door C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{5-7} cycloalkyl of fenyl (eventueel gesubstitueerd door C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy of halogeen)], of (c) naftyl (eventueel gesubstitueerd door C_{1-4} alkyl of C_{1-4} alkoxy), of (ii) cinnamyl, R^2 voorstelt een waterstofatoom, een methylgroep, $-(CH_2)_n OR^3$ (waarin n 2-5 is en R^3 voorstelt C_{1-4} alkyl) of $-CHR^4(CH_2)_m COOH$ (waarin R^4 een waterstofatoom of een methylgroep is en m 0-2 is), W voorstelt recht of vertakt C_{1-7} alkyleen, X voorstelt cis of trans $-CH=CH$ of $-CH_2CH_2-$, Y voorstelt een verzadigde heterocyclische aminogroep (vastgehecht aan de cyclopentaaan-ring via het stikstofatoom), die 5-8 ring-leden bevat en (a) eventueel in de ring bevat $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$, of $-NR^5$ (waarin R^5 voorstelt een waterstofatoom, C_{1-7} alkyl of aryl met een C_{1-4} alkyl-gedeelte), en/of (b) eventueel is gesubstitueerd door één of meer C_{1-4} alkylgroepen, en de fysiologische aanvaardbare zouten en solvaten daarvan.

2. Verbindingen volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat Y voorstelt morfolino, piperidino, homomorfolino, thiamorfolino of 1,1-dioxothiamorfolino.

25 3. Verbindingen volgens conclusies 1 of 2, met het kenmerk, dat X voorstelt cis- $CH=CH$.

4. Verbindingen volgens één of meer der voorgaande conclusies, met het kenmerk, dat W voorstelt $-CH_2CH_2CH_2-$.

30 5. Verbindingen volgens één of meer der voorgaande conclusies, met het kenmerk, dat R^2 een waterstofatoom voorstelt.

6. Verbindingen volgens conclusie 5, met het kenmerk, dat R^1 voorstelt een gesubstitueerde of ongesubstitueerde fenyl (C_{1-3}) alkyl of naftylgroep als gedefinieerd in conclusie

1 (anders dan een thienylfenylalkylgroep) en X voorstelt cis of trans $-\text{CH}=\text{CH}-$.

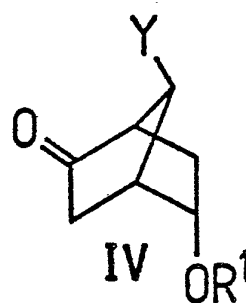
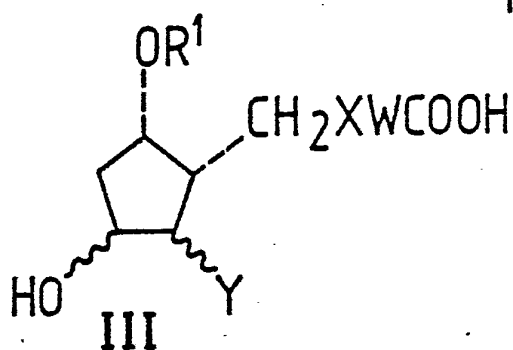
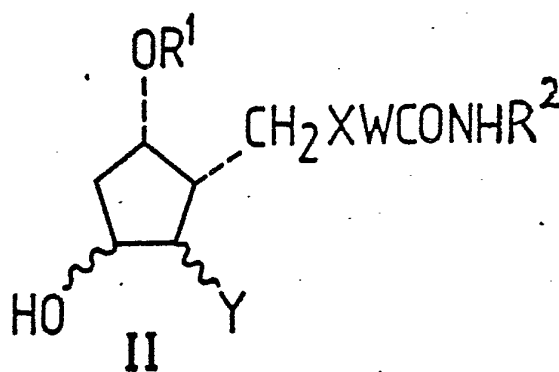
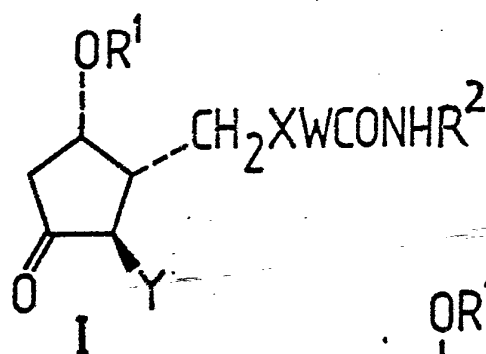
5 7. Verbindingen volgens conclusies 1-5, met het kenmerk, dat R^1 voorstelt fenyl (C_{1-3}) alkyl, waarin de fenylgroep gesubstitueerd door thienyl of fenyl, waarbij de laatste fenylgroep eventueel gesubstitueerd is door C_{1-4} alkyl of C_{1-4} alkoxy, of voorstelt een fenylthienylalkylgroep, waarin het alkylgedeelte 1-3 koolstofatomen bevat.

10 8. Verbindingen volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat W voorstelt $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, X voorstelt cis $-\text{CH}=\text{CH}-$, Y voorstelt morfolino of piperidino, R^1 voorstelt benzyl, waarin de fenylgroep is gesubstitueerd door fenyl, tolyl of methoxyfenyl, en R^2 voorstelt een waterstofatoom, en de fysiologische aanvaardbare zouten en solvaten daarvan.

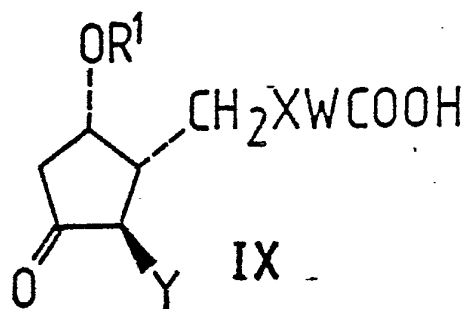
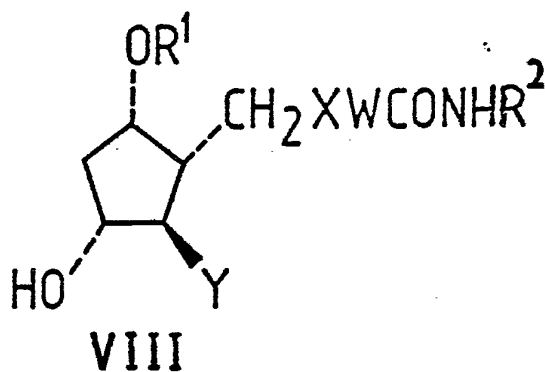
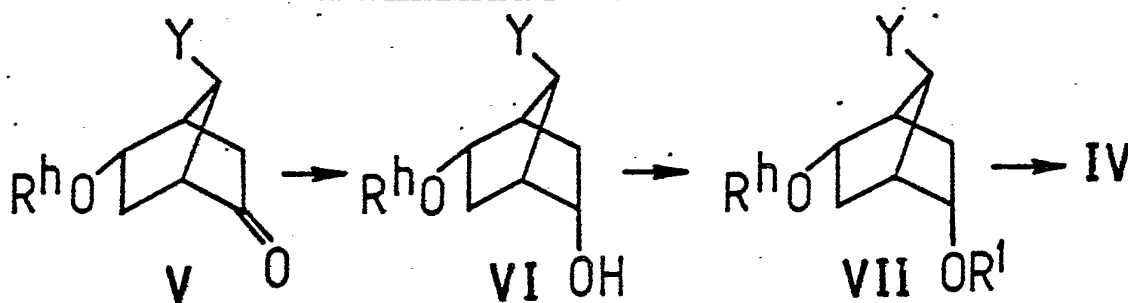
15 9. Een farmaceutisch preparaat, bevattende een verbinding als gedefinieerd in conclusie 1 en één of meer farmaceutische dragermaterialen.

20 10. Werkwijze ter bereiding van een verbinding als gedefinieerd in conclusie 1, met het kenmerk, dat men (a) een overeenkomstige hydroxyverbinding met de formule II oxydeert, (b) een overeenkomstige verbinding, waarin X een ethiengroep is, reduceert, (c) een reactief derivaat van een overeenkomstig carbonzuur met de formule IX amideert, (d) bij de bereiding van een verbinding, waarin X voorstelt $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
25 een overeenkomstige verbinding, waarin X voorstelt $-\text{CH}=\text{CH}-$, katalytisch hydrogeneert of (e) bij de bereiding van een zout een amide met de formule I behandelt met een zuur of, indien geschikt, met een base.

30 11. Verbindingen, farmaceutische preparaten en werkwijzen als beschreven in de beschrijving en/of voorbeelden.



reactieschema A.



8103199