



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 D 319/06
C 07 D 407/02

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

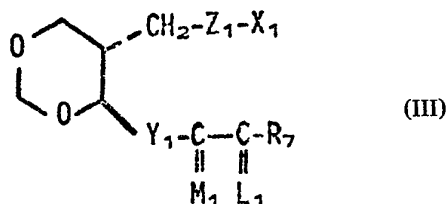
⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑪ **646 163**

⑳① Gesuchsnummer:	1709/80	㉔③ Inhaber:	The Upjohn Company, Kalamazoo/MI (US)
㉔② Anmeldungsdatum:	04.03.1980		
㉔③ Priorität(en):	12.03.1979 US 019752	㉔② Erfinder:	Morton, Douglas Ross, jun., Portage/MI (US)
㉔④ Patent erteilt:	15.11.1984		
㉔⑤ Patentschrift veröffentlicht:	15.11.1984	㉔④ Vertreter:	E. Blum & Co., Zürich

⑤④ **Thromboxananaloge.**

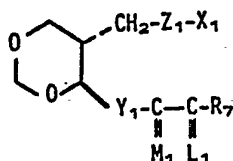
⑤⑦ Thromboxananaloge weisen die folgende Formel



worin die Substituenten in Anspruch 1 definiert sind, auf.
Die neuen Verbindungen können als entzündungshemmende Mittel bei der Behandlung von Asthma sowie als Zusätze zu Blut, Blutersatz- und Blutprodukten eingesetzt werden.

PATENTANSPRÜCHE

1. Thromboxananalogue der Formel



(III)

worin bedeuten:

Y₁ einen Rest der Formeln:

- (1) trans-CH=CH-,
- (2) cis-CH=CH-,
- (3) -CH₂CH₂- oder
- (4) -C≡C-;

M₁ α-R₃:β-OH, α-OH:β-R₅ oder α-H:β-H mit R₅ gleich einem Wasserstoffatom oder Methylrest;L₁ α-R₃:β-R₄, α-R₄:β-R₃ oder ein Gemisch aus α-R₃:β-R₄ und β-R₃:α-R₄ mit R₃ und R₄, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff- oder Fluoratomen oder Methylresten, wobei gilt, dass lediglich einer der Reste R₃ und R₄ für ein Fluoratom steht, wenn der andere ein Wasserstoff- oder Fluoratom darstellt;Z₁ einen Rest der Formeln:

- (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-,
- (5) -(CH₂)₃-(CH₂)_g-CF₂-,
- (6) -CH₂-O-CH₂-(CH₂)_g-CH₂-,
- (7) -(CH₂)₂-O-(CH₂)_g-CH₂- oder
- (8) trans-CH₂-(CH₂)_g-CH₂-CH=CH-

mit g = 1, 2 oder 3;

R₇ (1) einen Rest der Formel -(CH₂)_m-CH₃ mit m gleich einer ganzen Zahl von 1 bis 5;

- (2) einen Phenoxyrest,
- (3) einen 1-, 2- oder 3-fach chlor-, fluor-, trifluormethyl-, alkyl- oder alkoxy-substituierten Phenoxyrest, worin Alkyl und Alkoxy 1–3 Kohlenstoffatome enthalten, wobei gilt, dass nicht mehr als 2 Substituenten aus anderen als Alkylresten bestehen,
- (4) einen Phenylrest,
- (5) einen 1-, 2- oder 3-fach chlor-, fluor-, trifluormethyl-, alkyl- oder alkoxy-substituierten Phenylrest, wobei Alkyl- und Alkoxyrest jeweils 1–3 Kohlenstoffatome aufweisen,
- (6) einen Phenylmethyl-, Phenyläthyl- oder Phenylpropylrest oder
- (7) einen 1-, 2- oder 3-fach chlor-, fluor-, trifluormethyl-, alkyl- oder alkoxy-substituierten Phenylmethyl-, Phenyläthyl- oder Phenylpropylrest, worin die Alkyl- und Alkoxy-substituenten 1–3 Kohlenstoffatome aufweisen, wobei gilt, dass nicht mehr als 2 Substituenten aus anderen als Alkylresten bestehen und ferner, dass R₇ lediglich dann für einen Phenoxy- oder substituierten Phenoxyrest steht, wenn R₃ und R₄, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder Methylreste darstellen:

X₁ (1) einen Rest der Formel -COOR₁ mit R₁ gleich einem

- (a) Wasserstoffatom,
- (b) Alkylrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatom(en),
- (c) Cycloalkylrest mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen,
- (d) Aralkylrest mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen,
- (e) Phenylrest,
- (f) 1-, 2- oder 3-fach chlor- oder alkyl-substituierten Phenylrest, wobei Alkyl 1–4 C-Atome aufweist, oder
- (g) Phenylrest, der in p-Stellung durch

- (I) -NH-CO-R₂₅
- (II) -CO-R₂₆

(III) -O-CO-R₇,(IV) -CH=N-NH-CO-NH₂,worin R₂₅ einem Methyl-, Phenyl-, Acetamidophenyl-,Benzamidophenyl- oder -NH₂-Rest entspricht, R₂₆ einenMethyl-, Phenyl-, -NH₂- oder Methoxyrest darstellt und R₂₇ für einen Phenyl- oder Acetamidophenylrest steht, substituiert ist,oder ein pharmakologisch akzeptables Salz im Falle, dass R₁ ein Wasserstoffatom darstellt;(2) einen Rest der Formel -CH₂OH;(3) einen Rest der Formel -COL₄, worin L₄ einen(a) Aminorest der Formel -NR₂₁R₂₂ mit R₂₁ und R₂₂, die gleich oder verschieden sein können, jeweils gleich einem

(I) Wasserstoffatom,

(II) Alkylrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen,

(III) Cycloalkylrest mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen,

(IV) Aralkylrest mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen,

(V) Phenylrest,

(VI) 1-, 2- oder 3-fach chlor-, alkyl-, hydroxy-, carboxy-, alkoxy-carbonyl- oder nitrosubstituierten Phenylrest, wobei der Alkylrest 1–3 Kohlenstoffatome und der Alkoxy-carbonylsubstituent 1–4 Kohlenstoffatome enthalten,

(VII) Carboxyalkylrest mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen,

(VIII) Carbamoylalkylrest mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen,

(IX) Cyanoalkylrest mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen,

(X) Acetylalkylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen,

(XI) Benzoylalkylrest mit 7 bis 11 Kohlenstoffatomen,

(XII) 1-, 2- oder 3-fach chlor-, alkyl-, hydroxy-, alkoxy-, carboxy-, oder nitrosubstituierten Benzoylalkylrest, wobei die Alkyl- und Alkoxy-substituenten 1–3 Kohlenstoffatome und der Alkoxy-carbonylsubstituent 1–4 Kohlenstoffatome enthalten,

(XIII) Pyridylrest,

(XIV) 1-, 2- oder 3-fach chlor-, alkyl- oder alkoxy-substituierten Pyridylrest, wobei die Alkyl- und Alkoxyreste 1–3 Kohlenstoffatome enthalten,

(XV) Pyridylalkylrest mit 6 bis 9 Kohlenstoffatomen,

(XVI) 1-, 2- oder 3-fach chlor-, alkyl-, hydroxy- oder alkoxy-substituierten Pyridylalkylrest, wobei die Alkyl- und Alkoxy-substituenten 1–3 Kohlenstoffatome enthalten,

(XVII) Hydroxyalkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

(XVIII) Dihydroxyalkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, oder

(XIX) Trihydroxyalkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wobei gilt, dass nicht gleichzeitig beide Rest R₂₁ und R₂₂ andere Reste als Wasserstoffatome oder Alkylreste darstellen dürfen;

(b) einen Cycloaminorest in Form eines

(I) Pyrrolidino-,

(II) Piperidino-,

(III) Morpholino-,

(IV) Piperazino-,

(V) Hexamethylenimino-,

(VI) Pyrrolino-,

(VII) 3,4-Didehydropiperidinyl- oder

(VIII) Pyrrolidinoreste oder eines durch einen oder zwei Alkylreste mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen substituierten Piperidino-, Morpholino-, Piperazino-, Hexamethylenimino-, Pyrrolino- oder 3,4-Didehydropiperidinylrests;

(c) einen Carbonylaminorest der Formel -NR₂₃COR₂₁, worin R₂₃ für ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen steht und R₂₁ mit Ausnahme von Wasserstoff die angegebene Bedeutung besitzt, oder(d) einen Sulfonylaminorest der Formel -NR₂₃SO₂R₂₁, worin R₂₁ und R₂₃ die unter (c) angegebene Bedeutung besitzen, darstellt, oder(4) einen Rest der Formel -CH₂NL₂L₃, worin L₂ und L₃, die

gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatomen oder Alkylresten mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen entsprechen, oder deren pharmakologisch akzeptable Säureadditionssalze im Falle, dass X_1 für $-\text{CH}_2\text{NL}_2\text{L}_3$ steht.

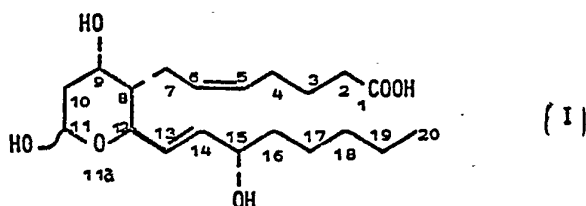
2. 9,11-Didesoxy-10-oxa-TXB₂ als Verbindung nach Anspruch 1.

3. 9,11,15-Tridesoxy-10-oxa-TXB₂ als Verbindung nach Anspruch 1.

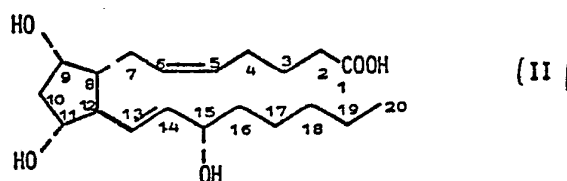
Die Erfindung betrifft neue Thromboxananaloge, die als Arzneimittel verwendet werden können.

Insbesondere betrifft die Erfindung neue Analoge des Thromboxans B₂.

Dem Thromboxan B₂ bzw. TXB₂ kommt die Formel:



und die darin eingezeichnete Kohlenstoffatomnumerierung zu. Wie aus Formel I hervorgeht, lässt sich TXB₂ andererseits auch als 11a-Homo-11a-oxa-PGF_{2α} bezeichnen. Zu Vergleichszwecken kommt dem PGF_{2α} bzw. Prostaglandin F_{2α} die Formel:



zu. Bezüglich einer Erläuterung der biologischen Herstellung von TXB₂ sei auf Samuelsson «Proceedings of the National Academy of Sciences USA», 71, 3400 bis 3404 (1974) verwiesen. Die chemische Herstellung von Thromboxan B₂ und zahlreicher Analoges desselben ist aus der US-PS 4070348 bekannt.

Bezüglich einer detaillierten Erörterung verwandter Prostaglandine, z. B. des Prostaglandins F_{2α} der Formel II, siehe Bergstrom und Mitarbeiter in «Pharmacological Review», Band 20, Seite 1 (1968).

Wie aus den Formeln I und II hervorgeht, besitzen beide Thromboxane B₂ und PGF_{2α} mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome. Diese Moleküle können folglich entweder in racemischer, d. h. optisch inaktiver Form oder in zwei optisch aktiven enantiomeren Formen, z. B. in rechts- und linksdrehender Form, vorliegen. Bezüglich der Formeln I und II gilt, dass die aus biologischen Quellen erhaltene jeweilige optisch aktive Form von TXB₂ und PGF_{2α} das durch diese Formeln dargestellte Enantiomere ist. Aus Bequemlichkeitsgründen wird mit dem Ausdruck «Thromboxan» oder «TXB» die optisch aktive Form der dadurch gekennzeichneten thromboxanartigen Verbindung bezeichnet, die dieselbe absolute Konfiguration wie aus biologischen Quellen erhaltenes TXB₂ bzw. PGF_{2α} aufweist.

Der Ausdruck «thromboxanartig» bzw. «TXB-artig» steht für sämtliche verschiedenen heterocyclischen Derivate der noch zu beschreibenden Art, die die später angegebenen wertvollen pharmakologischen Eigenschaften aufweisen. Die für die thromboxanartigen Verbindungen angegebenen Formeln geben jeweils dasjenige Stereoisomere wieder, das dieselbe relative stereochemische Konfiguration wie biosynthetisch gewonnenes TXB₂ aufweist. Der Ausdruck «Thromboxananaloges» steht für dasjenige Stereoisomere einer TXB-artigen Verbindung, die

dieselbe relative stereochemische Konfiguration wie aus biologischen Quellen erhaltenes TXB₂ oder eine Mischung mit diesem Stereoisomeren und dessen Enantiomeren aufweist. Insbesondere dann, wenn eine Formel zur Darstellung einer thromboxanartigen Verbindung dient, bezeichnet der Ausdruck «Thromboxananaloges» die Verbindung der betreffenden Formel oder eine Mischung aus dieser Verbindung und deren Enantiomeren. In denjenigen Formeln, die keinen heterocyclischen Ring enthalten, bei denen also beispielsweise der Ring gespalten ist oder erst in späteren Reaktionsstufen eingeführt wird, ist die Übereinkunft, nach welcher Substituenten an asymmetrischen Zentren entweder mit alpha oder mit beta bezeichnet werden, oben angegeben. Dies gilt aber im Hinblick auf die Ebene der verschiedenen Atome, die den Ring vor seiner Spaltung oder vor seiner Synthese in den folgenden Reaktionsstufen umfassen.

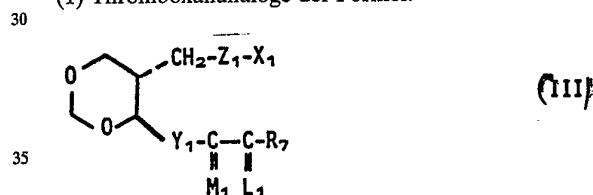
Wie bereits angegeben, ist Thromboxan B₂ bekannt (vgl. Samuelsson aaO). Auch zahlreiche Thromboxan-B₂-Analoge und deren Verwendung als Steuermittel für den Gebärzyklus sind bekannt (vgl. US-PS 4070384).

20 Aus der BE-PS 830423 und «Tetrahedron Letters», Band 43, Seiten 3715 bis 3718 (1975) sind bestimmte 11-oxaprostaglandinartige Verbindungen bekannt.

Aus den US-PS 3950363 und 4028354 sind andere heterocyclische Ringanaloge der Prostaglandine einschliesslich der 9α,11α- oder 11α,9α-epoxymethano-9,11-didesoxy-PGF-artigen Verbindungen bekannt. Schliesslich sind aus der US-PS 4112224 verwandte Azo- und Epoxyiminoverbindungen bekannt.

Gegenstand der Erfindung sind

(1) Thromboxananaloge der Formel:



worin bedeuten:

Y₁ einen Rest der Formeln:

- (1) trans-CH=CH-,
- (2) cis-CH=CH-,
- (3) -CH₂CH₂- oder
- (4) -C≡C-;

M₁ α-R₃:β-OH, α-OH:β-R₅ oder α-H:β-H mit R₅ gleich einem Wasserstoffatom oder Methylrest;

L₁ α-R₃:β-R₄, α-R₄:β-R₃ oder ein Gemisch aus α-R₃:β-R₄ und β-R₃:α-R₄ mit R₃ und R₄, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff- oder Fluoratomen oder Methylresten, wobei gilt, dass lediglich einer der Reste R₃ und R₄ für ein Fluoratom steht, wenn der andere ein Wasserstoff- oder Fluoratom darstellt;

Z₁ einen Rest der Formeln:

- (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-,
- (5) -(CH₂)₃-(CH₂)_g-CF₂-,
- (6) -CH₂-O-CH₂-(CH₂)_g-CH₂-,
- (7) -(CH₂)₂-O-(CH₂)_g-CH₂- oder
- (8) trans-CH₂-(CH₂)_g-CH₂-CH=CH-

mit g = 1, 2 oder 3;

R₇ (1) einen Rest der Formel -(CH₂)_m-CH₃ mit m gleich einer ganzen Zahl von 1 bis 5;

(2) einen Phenoxyrest,

(3) einen 1-, 2- oder 3-fach chlor-, fluor-, trifluormethyl-, alkyl- oder alkoxy-substituierten Phenoxyrest, wobei der Alkyl- und Alkoxy substituent jeweils 1-3 Kohlenstoffatome aufweist und wobei gilt, dass nicht mehr als 2 Substituenten

aus anderen als Alkylresten bestehen,

(4) einen Phenylrest,

(5) einen 1-, 2- oder 3-fach chlor-, fluor-, trifluormethyl-, alkyl- oder alkoxy-substituierten Phenylrest, worin Alkyl und Alkoxy 1-3 Kohlenstoffatome enthalten,

(6) einen Phenylmethyl-, Phenyläthyl- oder Phenylpropylrest oder

(7) einen 1-, 2- oder 3-fach chlor-, fluor-, trifluormethyl-, alkyl- oder alkoxy-substituierten Phenylmethyl-, Phenyläthyl- oder Phenylpropylrest, wobei die Alkyl- und Alkoxy-substituenten 1-3 Kohlenstoffatome aufweisen und wobei gilt, dass nicht mehr als 2 Substituenten aus anderen als Alkylresten bestehen und ferner, dass R_7 lediglich dann für einen Phenoxy- oder substituierten Phenoxyrest steht, wenn R_3 und R_4 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder Methylreste darstellen;

X_1 (1) einen Rest der Formel $-COOR_1$ mit R_1 gleich einem

(a) Wasserstoffatom,

(b) Alkylrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen,

(c) Cycloalkylrest mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen,

(d) Aralkylrest mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen,

(e) Phenylrest,

(f) 1-, 2- oder 3-fach chlor- oder alkylsubstituierten Phenylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylsubstituenten oder

(g) Phenylrest, der in p-Stellung durch

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

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

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

(IV) $-CH=N-NH-CO-NH_2$,

worin R_{25} einem Methyl-, Phenyl-, Acetamidophenyl-,

Benzidophenyl- oder $-NH_2$ -Rest entspricht, R_{26} einen

Methyl-, Phenyl-, $-NH_2$ - oder Methoxyrest darstellt und R_{27} für einen Phenyl- oder Acetamidophenylrest steht, substituiert ist.

oder ein pharmakologisch akzeptables Salz im Falle, dass R_1 ein Wasserstoffatom darstellt;

(2) einen Rest der Formel $-CH_2-OH$;

(3) einen Rest der Formel $-COL_4$, worin L_4 einen

(a) Aminorest der Formel $-NR_{21}R_{22}$ mit R_{21} und R_{22} , die gleich oder verschieden sein können, jeweils gleich einem

(I) Wasserstoffatom,

(II) Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

(III) Cycloalkylrest mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen,

(IV) Aralkylrest mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen,

(V) Phenylrest,

(VI) 1-, 2- oder 3-fach chlor-, alkyl-, hydroxy-, carboxy-, alkoxy-carbonyl- oder nitrosubstituierten Phenylrest, wobei der Allylsubstituent 1-3 Kohlenstoffatome und der Alkoxy-carbonylsubstituent 1-4 Kohlenstoffatome aufweisen,

(VII) Carboxyalkylrest mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen,

(VIII) Carbamoylalkylrest mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen,

atomen,

(IX) Cyanoalkylrest mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen,

(X) Acetylalkylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen,

(XI) Benzoylalkylrest mit 7 bis 11 Kohlenstoffatomen,

(XII) 1-, 2- oder 3-fach chlor-, alkyl-, hydroxy-, alkoxy-, carboxy-, alkoxy-carbonyl- oder nitro-substituierten Benzoylalkylrest, wobei die Alkyl- und Alkoxy-substituenten 1-3 Kohlenstoffatome und der Alkoxy-carbonylsubstituent 1-4 Kohlenstoffatome aufweisen,

(XIII) Pyridylrest,

(XIV) 1-, 2- oder 3-fach chlor-, alkyl- oder alkoxy-substituierten Pyridylrest, wobei die Alkyl- und Alkoxy-substituenten 1-3 Kohlenstoffatome enthalten.

(XV) Pyridylalkylrest mit 6 bis 9 Kohlenstoffatomen,

(XVI) 1-, 2- oder 3-fach chlor-, alkyl- (mit einschliesslich 3 Kohlenstoffatomen), hydroxy- oder alkoxy- (mit 1 bis

einschliesslich 3 Kohlenstoffatomen) substituierten Pyridylalkylrest,

(XVII) Hydroxyalkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

(XVIII) Dihydroxyalkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder

(XIX) Trihydroxyalkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

wobei gilt, dass nicht gleichzeitig beide Reste R_{21} und R_{22} andere Reste als Wasserstoffatome oder Alkylreste darstellen dürfen;

(b) einen Cycloaminorest in Form eines

(I) Pyrrolidino-,

(II) Piperidino-,

(III) Morpholino-,

(IV) Piperazino-,

(V) Hexamethylenimino-,

(VI) Pyrrolino-,

(VII) 3,4-Didehydropiperidiny- oder

(VIII) Pyrrolidinorests oder eines durch einen oder zwei

Alkylreste mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen substituierten Piperidino-, Morpholino-, Piperazino-, Hexamethylenimino-, Pyrrolino- oder 3,4-Didehydropiperidinyrests;

(c) einen Carbonylaminorest der Formel $-NR_{23}COR_{21}$, worin R_{23} für ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen steht und R_{21} mit Ausnahme von Wasserstoff die angegebene Bedeutung besitzt, oder

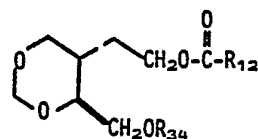
(d) einen Sulfonylaminorest der Formel $-NR_{23}SO_2R_{21}$, worin R_{21} und R_{23} die unter (c) angegebene Bedeutung besitzen,

darstellt, oder

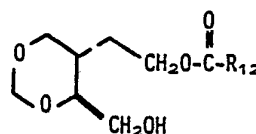
(4) einen Rest der Formel $-CH_2NL_2L_3$, worin L_2 und L_3 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder Alkylresten mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen entsprechen,

oder deren pharmakologisch akzeptable Säureadditionssalze im Falle, dass X_1 für $-CH_2NL_2L_3$ steht.

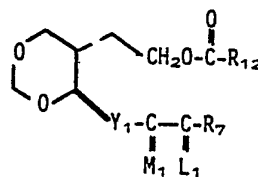
Neue Thromboxanzwischenprodukte, die zur Herstellung der erfindungsgemässen Verbindungen verwendet werden können, haben die Formeln:



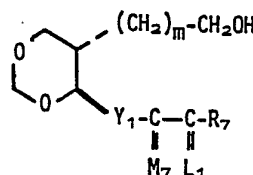
IV



V

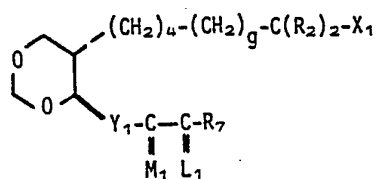


VI



(VII)

oder



(VIII)

worin L_1 , M_1 , R_7 , X_1 und Y_1 die angegebene Bedeutung besitzen und ferner bedeuten:

m 1 oder 2;

g 1, 2 oder 3;

M_7 α - R_5 : β - OR_{10} , α - OR_{10} : β - R_5 oder α -H: β -H mit R_{10} gleich einem stabilen, säurehydrolysierbaren, blockierenden Rest;

R_2 ein Wasserstoff- oder Fluoratom;

R_{12} einen Alkylrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, einen Arylrest mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen, einen Phenylrest oder einen gegebenenfalls 1-, 2- oder 3-fach chlor- oder alkyl-substituierten Phenylrest; wobei der Alkylsubstituent 1–3 Kohlenstoffatome aufweist, und

R_{34} einen stabilen, hydrolysierbaren, blockierenden Rest.

Die zweiwertigen Substituenten, z. B. L_1 und M_1 , werden definiert als α - R_i : β - R_j , worin R_i den Substituenten der zweiwertigen Einheit in α -Konfiguration zum Ring und R_j den Substituenten der zweiwertigen Einheit in β -Konfiguration zur Ringebene darstellen. Wenn folglich M_1 als α -OH: β - R_5 definiert ist, befindet sich der Hydroxyrest der M_1 -Einheit in α -Konfiguration, d. h. wie bei TXB_2 der Formel I, und der R_5 -Substituent in β -Konfiguration. Nicht sämtliche Kohlenstoffatome, an denen solche zweiwertige Einheiten hängen, stellen asymmetrische Zentren dar. Wenn beispielsweise beide Valenzbindungen durch Wasserstoffatome hergestellt werden, z. B. L_1 oder $M_1 = \alpha$ -H: β -H, dann gibt es kein asymmetrisches Zentrum.

Sämtliche neuen Thromboxananaloge werden als 9,11-Didesoxy-10-oxa- TXB -Verbindungen bezeichnet, da, bezogen auf das Thromboxan B_2 , der Methylenrest am C-10 durch einen Oxarest ersetzt ist und an den C-9 und C-11 Hydroxylreste fehlen. Wenn ferner M_1 α -H: β -H darstellt, werden die Thromboxananaloge weiterhin als 9,11,15-Tridesoxy-10-oxa- TXB -Verbindungen bezeichnet, da auch der C-15-Hydroxyrest des Thromboxans B_2 bei solchen Verbindungen fehlt.

Wenn der Rest R_5 für einen Methylrest steht, werden die Thromboxananaloge sämtliche als «15-Methyl- TXB »-Verbindungen bezeichnet. Mit Ausnahme derjenigen Verbindungen, bei denen der Rest Y_1 der Formel cis -CH=CH- entspricht, werden die Verbindungen, deren Einheit M_1 einen Hydroxylrest in β -Konfiguration enthält, zusätzlich als 15-Epi- TXB -Verbindungen bezeichnet. Bei den Verbindungen, bei denen der Rest Y_1 der Formel cis -CH=CH- entspricht, werden lediglich diejenigen Verbindungen, bei denen die Einheit M_1 einen Hydroxylrest in α -Konfiguration aufweist, als 15-Epi- TXB -Verbindungen bezeichnet. Bezüglich einer Beschreibung dieser Nomenklatur-übereinkunft zur Identifizierung von C-15-Epimeren vgl. US-PS 4016184, insbesondere Spalten 24 bis 27.

Diejenigen TXB -Analoge, bei denen Z_1 den Formeln cis -CH=CH-CH₂-(CH₂)_g-CH₂- oder cis -CH=CH-CH₂-(CH₂)_g-CF₂- entspricht, werden als TXB_2 -Verbindungen bezeichnet. Letztere Verbindungen werden ferner als 2,2-difluor- TXB_2 -artige Verbindungen bezeichnet. Wenn $g = 2$ oder 3, werden die dadurch festgelegten Prostaglandinanalogen als 2a-Homo- oder 2a,2b-Dihomo-Verbindungen bezeichnet, da in diesem Falle die Seitenkette mit dem endständigen Rest X_1 anstelle der 7 Kohlenstoffatome in PGF_{2 α} 8 bzw. 9 Kohlenstoffatome enthält. Diese zusätzlichen Kohlenstoffatome werden so angesehen, als ob sie zwischen den C-2- und C-3-Stellungen eingefügt worden wären. Folglich werden diese zusätzlichen Kohlenstoffatome als C-2a und C-2b (ausgehend von C-2 nach C-3) bezeichnet.

Wenn der Rest Z_1 den Formeln -(CH₂)₃-(CH₂)_g-CH₂- oder -(CH₂)₃-(CH₂)_g-CF₂- entspricht und g die angegebene Bedeutung besitzt, werden die Verbindungen als TXB_1 -Verbindungen bezeichnet. Wenn $g = 2$ oder 3, werden sie auch hier als 2a-Homo- und 2a,2b-Dihomo-Verbindungen bezeichnet.

Wenn der Rest Z_1 der Formel -CH₂-O-CH₂-(CH₂)_g-CH₂- entspricht, werden die dadurch festgelegten Verbindungen als 5-Oxa- TXB_1 -Verbindungen bezeichnet. Wenn $g = 2$ oder 3, werden die betreffenden Verbindungen auch hier zusätzlich als 2a-Homo- oder 2a,2b-Dihomo-Verbindungen bezeichnet.

Wenn der Rest Z_1 der Formel cis -CH₂-CH=CH-(CH₂)_g-CH₂- entspricht und g die angegebene Bedeutung besitzt, werden die dadurch festgelegten Verbindungen als cis -4,5-Didehydro- TXB_1 -Verbindungen bezeichnet. Wenn $g = 2$ oder 3, werden die betreffenden Verbindungen auch hier als 2a-Homo- oder 2a,2b-Dihomo-Verbindungen bezeichnet.

Wenn der Rest Z_1 der Formel -(CH₂)₂-O-(CH₂)_g-CH₂- entspricht, werden die dadurch festgelegten Verbindungen als 4-Oxa- TXB_1 -Verbindungen bezeichnet. Ähnlich werden, wenn der Rest Z_1 der Formel $trans$ -CH₂-(CH₂)_g-CH₂-CH=CH- entspricht, die Verbindungen als $trans$ -2,3-Didehydro- TXB_1 -Verbindungen bezeichnet.

Die neuen Verbindungen, die als Einheit Y_1 einen Rest der Formel -(CH₂)₂-, cis -CH=CH- oder -C $\equiv$ C- enthalten, werden folglich als 13,14-Didehydro-, cis -13- oder 13,14-Didehydro-Verbindungen bezeichnet.

Wenn der Rest R_7 der Formel -(CH₂)_m-CH₃ entspricht und m die angegebene Bedeutung besitzt, werden die dadurch festgelegten Verbindungen (wenn $m = 1, 2, 4$ bzw. 5) als 19,20-Dinor-, 20-Nor-, 20-Methyl- oder 20-Äthylverbindungen bezeichnet.

Wenn der Rest R_7 einem Phenylrest entspricht und keiner der Reste R_3 und R_4 einen Methylrest darstellt, werden die dadurch festgelegten Verbindungen als 16-Phenyl-17,18,19,20-tetranor-Verbindungen bezeichnet, wenn $s = 0$. Wenn der Rest R_7 einen substituierten Phenylrest darstellt, heißen die entsprechenden Verbindungen 16-(substituiertes Phenyl)-17,18,19,20-tetranor-Verbindungen. Wenn einer und lediglich einer der Reste R_3 und R_4 für einen Methylrest steht oder beide Reste R_3 und R_4 Methylreste darstellen, werden die entsprechenden Verbindungen mit R_7 in der in diesem Absatz definierten Bedeutung als 16-Phenyl- oder 16-(substituiertes Phenyl)-18,19,20-trinor-Verbindungen oder 16-Methyl-16-phenyl- oder -16-(substituiertes phenyl)-18,19,20-trinor-Verbindungen bezeichnet.

Wenn der Rest R_7 einen Phenylmethylrest darstellt, heißen die entsprechenden Verbindungen 17-Phenyl-18,19,20-trinor-Verbindungen. Wenn der Rest R_7 einem substituierten Phenylmethylrest entspricht, werden die entsprechenden Verbindungen als 17-(substituiertes Phenyl)-18,19,20-trinor-Verbindungen bezeichnet.

Steht der Rest R_7 für einen Phenyläthylrest, werden die dadurch festgelegten Verbindungen als 18-Phenyl-19,20-dinor-Verbindungen bezeichnet, wenn $s = 0$. Wenn $s = 1, 2$ oder 3, werden die entsprechenden Verbindungen als 18-(substituiertes Phenyl)-19,20-dinor-Verbindungen bezeichnet.

Steht der Rest R_7 für einen Phenylpropylrest, werden die dadurch festgelegten Verbindungen als 19-Phenyl-20-nor-Verbindungen bezeichnet. Im Falle, dass der Rest R_7 für einen substituierten Phenylpropylrest steht, heißen die entsprechenden Verbindungen 19-(substituiertes Phenyl)-20-nor-Verbindungen.

Steht R_7 für einen Phenoxyrest und keiner der Reste R_3 oder R_4 für einen Methylrest, werden die dadurch definierten Verbindungen als 16-Phenoxy-17,18,19,20-tetranor-Verbindungen bezeichnet. Im Falle, dass der Rest R_7 einem substituierten Phenoxyrest entspricht, heißen die entsprechenden Verbindungen 16-(substituiertes Phenoxy)-17,18,19,20-tetranor-Verbindungen. Steht einer und lediglich einer der Reste R_3 und R_4 für einen Methylrest oder stellen beide Reste R_3 und R_4 Methylreste

dar, kommen den entsprechenden Verbindungen mit R_7 in der in diesem Absatz definierten Bedeutung die Bezeichnungen 16-Phenoxy- oder 16-(substituiertes Phenoxy)-18,19,20-trinor- bzw. 16-Methyl-16-phenoxy- oder 16-(substituiertes phenoxy)-18,19,20-trinor-Verbindungen zu.

Sofern mindestens einer der Reste R_3 und R_4 eine von Wasserstoff verschiedene Bedeutung besitzt, werden die dadurch definierten Verbindungen (mit Ausnahme der 16-Phenoxy- oder 16-Phenylverbindungen, vgl. oben) als 16-Methyl- (nur einer der Reste R_3 und R_4 bedeutet einen Methylrest), 16,16-Dimethyl- (beide Reste R_3 und R_4 stehen für Methylreste), 16-Fluor- (lediglich einer der Reste R_3 und R_4 steht für ein Fluoratom) oder 16,16-Difluor-Verbindungen (beide Reste R_3 und R_4 bedeuten Fluoratome) bezeichnet. Sofern bei solchen Verbindungen die Reste R_3 und R_4 eine unterschiedliche Bedeutung besitzen, enthalten die betreffenden Prostaglandinanalogen ein asymmetrisches Kohlenstoffatom am C-16. Folglich sind zwei epimere Konfigurationen möglich (16S) und (16R). Weiterhin gibt es das C-16-Epimerengemisch (16RS).

Wenn der Rest X_1 der Formel $-CH_2OH$ entspricht, werden die dadurch festgelegten Verbindungen als 2-Decarboxy-2-hydroxymethylverbindungen bezeichnet.

Im Falle, dass der Rest X_1 der Formel $-CH_2NL_2L_3$ entspricht, werden die dadurch festgelegten Verbindungen als 2-Decarboxy-2-aminomethyl- oder 2-(substituiertes Amino)-methyl-Verbindungen bezeichnet. Steht der Rest X_1 für einen solchen der Formel $-COL_4$, werden die entsprechenden Verbindungen als TXB-artige Amide bezeichnet. Wenn schliesslich der Rest X_1 einen solchen der Formel $-COOR_1$ bedeutet, heissen die dadurch festgelegten Verbindungen TXB-artige Ester und TXB-artige Salze.

Beispiele für in p-Stellung substituierte Phenylester (X_1 entspricht der Formel $-COOR_1$, R_1 steht für einen p-substituierten Phenylrest) sind:

p-Acetamidophenyl-, p-Benzamidophenyl-, p-(p-Acetamidobenzamido)-phenyl-, p-(p-Benzamidobenzamido)-phenyl-, p-Amidocarbonylamidophenyl-, p-Acetylphenyl-, p-Benzylphenyl-, p-Amidocarbonylphenyl-, p-Methoxycarbonylphenyl-, p-Benzoyloxyphenyl-, p-(p-Acetamidobenzoyloxy)-phenyl- und p-Hydroxybenzaldehydsemicarbazonester.

Beispiele für die neuen Amide (X_1 entspricht der Formel $-COL_4$) sind:

(1) Amide mit Alkylaminoresten der Formel $-NR_{21}R_{22}$, nämlich Methylamid, Äthylamid, n-Propylamid, n-Butylamid, n-Pentylamid, n-Hexylamid, n-Heptylamid, n-Octylamid, n-Nonylamid, n-Decylamid, n-Undecylamid und n-Dodecylamid und deren Isomere, ferner Dimethylamid, Diäthylamid, D-n-propylamid, Di-n-butylamid, Methyläthylamid, Methylpropylamid, Methylbutylamid, Äthylpropylamid, Äthylbutylamid und Propylbutylamid.

Amide mit Cycloalkylaminoresten sind Cyclopropylamid, Cyclobutylamid, Cyclopentylamid, 2,3-Dimethylcyclopentylamid, 2,2-Dimethylcyclopentylamid, 2-Methylcyclopentylamid, 3-tert.-Butylcyclopentylamid, Cyclohexylamid, 4-tert.-Butylcyclohexylamid, 3-Isopropylcyclohexylamid, 2,2-Dimethylcyclohexylamid, Cycloheptylamid, Cyclooctylamid, Cyclononylamid, Cyclodecylamid, N-Methyl-N-cyclobutylamid, N-Methyl-N-cyclopentylamid, N-Methyl-N-cyclohexylamid, N-Äthyl-N-cyclopentylamid und N-Äthyl-N-cyclohexylamid.

Amide mit Aralkylaminoresten sind Benzylamid, 2-Phenyläthylamid und N-Methyl-N-benzylamid.

Amide mit substituierten Phenylaminoresten sind p-Chloranilid, m-Chloranilid, 2,4-Dichloranilid, 2,4,6-Trichloranilid, m-Nitroanilid, p-Nitroanilid, p-Methoxyanilid, 3,4-Dimethoxyanilid, 3,4,5-Trimethoxyanilid, p-Hydroxymethylanilid, p-Methylanilid, m-Methylanilid, p-Äthylanilid, tert.-Butylanilid, p-Carboxyanilid, p-Methoxycarbonylanilid, o-Carboxyanilid und o-Hydroxyanilid.

Amide mit Carboxyalkylaminoresten sind Carboxymethylamid, Carboxyäthylamid, Carboxypropylamid und Carboxybutylamid.

Amide mit Carbamoylalkylaminoresten sind Carbamoylmethylamid, Carbamoyläthylamid, Carbamoylpropylamid und Carbamoylbutylamid.

Amide mit Cyanoalkylaminoresten sind Cyanomethylamid, Cyanoäthylamid, Cyanopropylamid und Cyanobutylamid.

Amide mit Acetylalkylaminoresten sind Acetylmethylamid, Acetyläthylamid, Acetylpropylamid und Acetylbutylamid.

Amide mit Benzoylalkylaminoresten sind Benzoylmethylamid, Benzoyläthylamid, Benzoylpropylamid und Benzoylbutylamid.

Amide mit substituierten Benzoylalkylaminoresten sind p-Chlorbenzoylmethylamid, m-Chlorbenzoylmethylamid, 2,4-Dichlorbenzoylmethylamid, 2,4,6-Trichlorbenzoylmethylamid, m-Nitrobenzoylmethylamid, p-Nitrobenzoylmethylamid, p-Methoxybenzoylmethylamid, 2,4-Dimethoxybenzoylmethylamid, 3,4,5-Trimethoxybenzoylmethylamid, p-Hydroxymethylbenzoylmethylamid, p-Methylbenzoylmethylamid, m-Methylbenzoylmethylamid, p-Äthylbenzoylmethylamid, tert.-Butylbenzoylpropylamid, p-Carboxybenzoylpropylamid, m-Methoxycarbonylbenzoylpropylamid, o-Carboxybenzoylpropylamid, o-Hydroxybenzoylmethylamid, p-Chlorbenzoyläthylamid, m-Chlorbenzoyläthylamid, 2,4-Dichlorbenzoyläthylamid, 2,4,6-Trichlorbenzoyläthylamid, m-Nitrobenzoyläthylamid, p-Nitrobenzoyläthylamid, p-Methoxybenzoyläthylamid, m-Methoxybenzoyläthylamid, 2,4-Dimethoxybenzoyläthylamid, 3,4,5-Trimethoxybenzoyläthylamid, p-Hydroxymethylbenzoyläthylamid, p-Methylbenzoyläthylamid, m-Methylbenzoyläthylamid, p-Äthylbenzoyläthylamid, tert.-Butylbenzoyläthylamid, p-Carboxybenzoyläthylamid, m-Methoxycarbonylbenzoyläthylamid, o-Carboxybenzoyläthylamid, p-Chlorbenzoylpropylamid, m-Chlorbenzoylpropylamid, 2,4-Dichlorbenzoylpropylamid, 2,4,6-Trichlorbenzoylpropylamid, m-Nitrobenzoylpropylamid, p-Nitrobenzoylpropylamid, p-Methoxybenzoylpropylamid, 2,4-Dimethoxybenzoylpropylamid, 3,4,5-Trimethoxybenzoylpropylamid, p-Hydroxymethylbenzoylpropylamid, p-Methylbenzoylpropylamid, m-Methylbenzoylpropylamid, p-Äthylbenzoylpropylamid, tert.-Butylbenzoylpropylamid, p-Carboxybenzoylpropylamid, m-Methoxycarbonylbenzoylpropylamid, o-Carboxybenzoylpropylamid, o-Hydroxybenzoylpropylamid, p-Chlorbenzoylbutylamid, m-Chlorbenzoylbutylamid, 2,4-Dichlorbenzoylbutylamid, 2,4,6-Trichlorbenzoylbutylamid, m-Nitrobenzoylbutylamid, p-Nitrobenzoylbutylamid, p-Methoxybenzoylbutylamid, 2,4-Dimethoxybenzoylbutylamid, 3,4,5-Trimethoxybenzoylbutylamid, p-Hydroxymethylbenzoylbutylamid, p-Methylbenzoylbutylamid, m-Methylbenzoylbutylamid, p-Äthylbenzoylbutylamid, m-Äthylbenzoylbutylamid, o-Äthylbenzoylbutylamid, tert.-Butylbenzoylbutylamid, p-Carboxybenzoylbutylamid, m-Methoxycarbonylbenzoylbutylamid, o-Carboxybenzoylbutylamid und o-Hydroxybenzoylmethylamid.

Amide mit Pyridylaminoresten sind α -Pyridylamid, β -Pyridylamid und γ -Pyridylamid.

Amide mit substituierten Pyridylaminoresten sind 4-Methyl- α -pyridylamid, 4-Methyl- β -pyridylamid, 4-Chlor- α -pyridylamid und 4-Chlor- β -pyridylamid.

Amide mit Pyridylalkylaminoresten sind α -Pyridylmethylamid, β -Pyridylmethylamid, γ -Pyridylmethylamid, α -Pyridyläthylamid, β -Pyridyläthylamid, γ -Pyridyläthylamid, α -Pyridylpropylamid, β -Pyridylpropylamid, γ -Pyridylpropylamid, α -Pyridylbutylamid, β -Pyridylbutylamid und γ -Pyridylbutylamid.

Amide mit substituierten Pyridylalkylamidoresten sind 4-Methyl- α -pyridylmethylamid, 4-Methyl- β -pyridylmethylamid, 4-Chlor- α -pyridylmethylamid, 4-Chlor- β -pyridylmethylamid, 4-Methyl- α -pyridylpropylamid, 4-Methyl- β -pyridylpropylamid, 4-Chlor- α -pyridylpropylamid, 4-Chlor- β -pyridylpropylamid, 4-

Methyl- α -pyridylbutylamid, 4-Methyl- β -pyridylbutylamid, 4-Chlor- α -pyridylbutylamid, 4-Chlor- β -pyridylbutylamid und 4-Methyl- β -pyridylbutylamid.

Amide mit Hydroxyalkylaminoresten sind Hydroxymethylamid, α -Hydroxyäthylamid, β -Hydroxyäthylamid, α -Hydroxypropylamid, β -Hydroxypropylamid, γ -Hydroxypropylamid, 1-(Hydroxymethyl)-äthylamid, 1-(Hydroxymethyl)-propylamid, (2-Hydroxymethyl)-propylamid und α , α -Dimethyl- β -hydroxyäthylamid.

Amide mit Dihydroxyalkylaminoresten sind Dihydroxymethylamid, α , α -Dihydroxyäthylamid, α , β -Dihydroxyäthylamid, β , β -Dihydroxyäthylamid, α , α -Dihydroxypropylamid, α , β -Dihydroxypropylamid, α , γ -Dihydroxypropylamid, β , β -Dihydroxypropylamid, β , γ -Dihydroxypropylamid, γ , γ -Dihydroxypropylamid, 1-(Hydroxymethyl)-2-hydroxymethylamid, 1-(Hydroxymethyl)-1-hydroxyäthylamid, α , α -Dihydroxybutylamid, α , β -Dihydroxybutylamid, α , γ -Dihydroxybutylamid, α , δ -Dihydroxybutylamid, β , β -Dihydroxybutylamid, β , γ -Dihydroxybutylamid, β , δ -Dihydroxybutylamid, γ , γ -Dihydroxybutylamid, γ , δ -Dihydroxybutylamid, δ , δ -Dihydroxybutylamid und 1,1-Bis(hydroxymethyl)-äthylamid.

Amide mit Trihydroxyalkylaminoresten sind Tris-(hydroxymethyl)-methylamid und 1,3-Dihydroxy-2-hydroxymethylpropylamid.

(2) Amide mit Cycloaminoresten sind Pyrrolidylamid, Piperidylamid, Morpholinylamid, Hexamethyleniminylamid, Piperazinylamid, Pyrrolinylamid und 3,4-Didehydropiperidinylamid.

(3) Amide mit Carbonylaminoresten der Formel -NR₂₃COR₂₁ sind Methylcarbonylamid, Äthylcarbonylamid, Phenylcarbonylamid und Benzylcarbonylamid.

(4) Amide mit Sulfonylaminoresten der Formel -NR₂₃SO₂R₂₁ sind Methylsulfonylamid, Äthylsulfonylamid, Phenylsulfonylamid, p-Tolylsulfonylamid und Benzylsulfonylamid.

Beispiele für Alkylreste mit 1 bis einschliesslich 12 Kohlenstoffatom(en) sind Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Butyl-, Pentyl-, Hexyl-, Heptyl-, Octyl-, Nonyl-, Decyl-, Undecyl- oder Dodecylreste oder deren Isomere.

Beispiele für Cycloalkylreste mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen von alkylsubstituierten Cycloalkylresten sind Cyclopropyl-, 2-Methylcyclopropyl-, 2,2-Dimethylcyclopropyl-, 2,3-Diäthylcyclopropyl-, 2-Butylcyclopropyl-, Cyclobutyl-, 2-Methylcyclobutyl-, 3-Propylcyclobutyl-, 2,3,4-Triäthylcyclobutyl-, Cyclopentyl-, 2,2-Dimethylcyclopentyl-, 2-Pentylcyclopentyl-, 3-tert.-Butylcyclopentyl-, Cyclohexyl-, 4-tert.-Butylcyclohexyl-, 3-Isopropylcyclohexyl-, 2,2-Dimethylcyclohexyl-, Cycloheptyl-, Cyclooctyl-, Cyclononyl- und Cyclodecylreste.

Beispiele für Aralkylreste mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen sind Benzyl-, 2-Phenäthyl-, 1-Phenyläthyl-, 2-Phenylpropyl-, 4-Phenylbutyl-, 3-Phenylbutyl-, 2-(1-Naphthyläthyl)- und 1-(2-Naphthylmethyl)-reste.

Beispiele für 1-, 2- oder 3-fach chlor- oder alkyl- [mit 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatom(en)] substituierte Phenylreste sind p-Chlorphenyl-, m-Chlorphenyl-, 2,4-Dichlorphenyl-, 2,4,6-Trichlorphenyl-, p-Tolyl-, m-Tolyl-, o-Tolyl-, p-Äthylphenyl-, p-tert.-Butylphenyl-, 2,5-Dimethylphenyl-, 4-Chlor-2-methylphenyl- und 2,4-Dichlor-3-methylphenylreste.

Beispiele für substituierte Phenoxy-, Phenylmethyl-, Phenyläthyl- oder Phenylpropylreste der Einheit R₇ sind (o-, m- oder p-)-Tolyl-, (o-, m- oder p-)-Äthylphenyl-, 2-Äthyltolyl-, 4-Äthyl-o-tolyl-, 5-Äthyl-m-tolyl-, (o-, m- oder p-)-Propylphenyl-, 2-Propyl-(o-, m- oder p-)-tolyl-, 4-Isopropyl-2,6-xylyl-, 3-Propyl-4-äthylphenyl-, (2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6- oder 2,4,5-)-Trimethylphenyl-, (o-, m- oder p-)-Fluorphenyl-, 2-Fluor-(o-, m- oder p-)-tolyl-, 4-Fluor-2,5-xylyl-, (2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-)-Difluorphenyl-, (o-, m- oder p-)-Chlorphenyl-, 2-Chlor-p-tolyl-, (3-, 4-, 5- oder 6-)-Chlor-o-tolyl-, 4-Chlor-2-propylphenyl-, 2-Isopropyl-4-chlorphenyl-, 4-Chlor-3,5-xylyl-, (2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-)-Dichlorphenyl-, 4-Chlor-3-fluorphenyl-, (3- oder 4-)-

Chlor-2-fluorphenyl-, (o-, m- oder p-)-Trifluormethylphenyl-, (o-, m- oder p-)-Methoxyphenyl-, (o-, m- oder p-)-Äthoxyphenyl-, (4- oder 5-)-Chlor-2-methoxyphenyl-, 2,4-Dichlor-(4- oder 6-)-methylphenyl-, (o-, m- oder p-)-Tolyl-, (o-, m- oder p-)-Äthylphenyl-, 2-Äthyltolyl-, 4-Äthyl-o-tolyl-, 5-Äthyl-m-tolyl-, (o-, m- oder p-)-Propylphenyl-, 2-Propyl-(o-, m- oder p-)-tolyl-, 4-Isopropyl-2,6-xylyl-, 3-Propyl-4-äthylphenyl-, (2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6- oder 2,4,5-)-Trimethylphenyl-, (o-, m- oder p-)-Fluorphenyl-, 2-Fluor-(o-, m- oder p-)-tolyl-, 4-Fluor-2,5-xylyl-, (2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-)-Difluorphenyl-, (o-, m- oder p-)-Chlorphenyl-, 2-Chlor-p-tolyl-, (3,4,5- oder 6-)-Chlor-o-tolyl-, 4-Chlor-2-propylphenyl-, 2-Isopropyl-4-chlorphenyl-, 4-Chlor-3,5-xylyl-, (2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-)-Dichlorphenyl-, 4-Chlor-3-fluorphenyl-, (3- oder 4-)-Chlor-2-fluorphenyl-, (o-, m- oder p-)-Trifluormethylphenyl-, (o-, m- oder p-)-Methoxyphenyl-, (o-, m- oder p-)-Äthoxyphenyl-, (4- oder 5-)-Chlor-2-methoxyphenyl-, 2,4-Dichlor-(5- oder 6-)-methylphenyl-, (o-, m- oder p-)-Tolylmethyl-, (o-, m- oder p-)-Äthylphenylmethyl-, 2-Äthyltolylmethyl-, 4-Äthyl-o-tolylmethyl-, 5-Äthyl-m-tolylmethyl-, (o-, m- oder p-)-Propylphenylmethyl-, 2-Propyl-(o-, m- oder p-)-tolylmethyl-, 4-Isopropyl-2,6-xylylmethyl-, 3-Propyl-4-äthylphenylmethyl-, (2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6- oder 2,4,5-)-Trimethylphenylmethyl-, (o-, m- oder p-)-Fluorphenylmethyl-, 2-Fluor-(o-, m- oder p-)-tolylmethyl-, 4-Fluor-2,5-xylylmethyl-, (2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-)-Difluorphenyl-, (o-, m- oder p-)-Chlorphenylmethyl-, 2-Chlor-p-tolylmethyl-, (3,4,5- oder 6-)-Chlor-o-tolylmethyl-, 4-Chlor-2-propylphenylmethyl-, 2-Isopropyl-4-chlorphenylmethyl-, 4-Chlor-3,5-xylylmethyl-, (2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-)-Dichlorphenylmethyl-, 4-Chlor-3-fluorphenylmethyl-, (3- oder 4-)-Chlor-2-fluorphenylmethyl-, (o-, m- oder p-)-Trifluormethylphenylmethyl-, (o-, m- oder p-)-Methoxyphenylmethyl-, (o-, m- oder p-)-Äthoxyphenylmethyl-, (4- oder 5-)-Chlor-2-methoxyphenylmethyl- oder 2,4-Dichlor-(4- oder 6-)-methoxyphenylmethylreste.

Die neuen erfindungsgemässen TXB-Analogen besitzen eine hohe Aktivität als Inhibitoren des Thromboxansynthetaseenzymsystems. Folglich können diese Verbindungen an Säugetiere und Menschen verabreicht werden, wenn aus medizinischen Gründen dieses Enzymssystem inhibiert werden soll. So eignen sich beispielsweise diese neuen Verbindungen als entzündungshemmende Mittel bei Säugetieren und insbesondere Menschen. Zu diesem Zweck werden sie systemisch, vorzugsweise oral, verabreicht. Zur Linderung von auf entzündliche Zustände, z. B. rheumatische Arthritis, zurückgehende Schmerzen ist vorzugsweise eine orale Gabe von 0,05 bis 50 mg/kg Patientenkörpergewicht angezeigt. In schweren entzündlichen Fällen kann auch eine intravenöse Verabreichung erfolgen. Vorzugsweise wird (werden) hierbei bis zur Linderung der Schmerzen 0,01 bis 100 μ g/kg/min infundiert. Bei Verwendung zu diesem Zweck verursachen die erfindungsgemässen Verbindungen nur geringere und weniger unerwünschte Nebenwirkungen als die zur Behandlung von Entzündungen bisher verwendeten bekannten Syntetaseinhibitoren, wie Acetylsalicylsäure und Indomethacin. Wenn z. B. die erfindungsgemässen Verbindungen oral verabreicht werden, werden sie gegebenenfalls zusammen mit üblichen pharmazeutischen Trägern, Bindemitteln und dergleichen zu Tabletten, Kapseln oder flüssigen Zubereitungen verarbeitet. Zum intravenösen Gebrauch werden in der Regel sterile isotonische Lösungen bevorzugt.

Ferner eignen sich die neuen erfindungsgemässen TXB-Analogen zur Behandlung von Asthma. Sie eignen sich beispielsweise als Bronchodilatoren oder als Ambozeptoren (mediators), z. B. SRS-A und Histamin, die aus durch einen Antigen-Antikörper-Komplex aktivierten Zellen freigesetzt werden. Somit vermögen diese Verbindungen Spasmen zu bekämpfen und bei Erkrankungen, wie Bronchialasthma, Bronchitis, Bronchiektasis, Pneumonie und Emphysem, das Atmen zu erleichtern. Zu diesen Zwek-

ken können die Verbindungen in den verschiedensten Verabreichungsformen, z. B. oral in Form von Tabletten, Kapseln oder Flüssigkeiten, rektal in Form von Suppositorien, parenteral, subkutan oder intramuskulär, verabreicht werden. In Notfällen wird z. B. eine intravenöse Verabreichung bevorzugt. Weiterhin können sie in Form von Aerosolen oder Lösungen für Vernebelungsgeräte inhaliert oder in Pulverform eingeblasen bzw. eingeatmet werden. Angezeigt sind Dosen im Bereich von etwa 0,01 bis 5 mg/kg Körpergewicht 1- bis 4-mal pro Tag. Die genaue Dosis hängt vom Alter, Gewicht und Zustand des Patienten und der Häufigkeit und der Route der Verabreichung ab. Auf diesem Anwendungsgebiet können die erfindungsgemässen Verbindungen zweckmässigerweise mit sonstigen antiasthmatischen Mitteln, z. B. Sympathomimetika (Isoproterenol, Phenylephrin, Epinephrin und dergleichen), Xanthinderivaten (Theophyllin und Aminophyllin) und Corticosteroiden (ACTH und Prednisolon) kombiniert werden (vgl. US-PS 3 644 638).

Weiterhin können die neuen erfindungsgemässen TXB-Analogen bei Säugetieren und Menschen als Mittel zum Durchgängigmachen der verstopften Nase verwendet werden. Zu diesem Zweck beträgt die bevorzugte Dosis etwa 10 µg mit etwa 10 mg pro ml eines pharmakologisch geeigneten flüssigen Vehikels oder als Aerosolspray (beide für topische Anwendung).

Die neuen erfindungsgemässen TXB-Analogen vermögen ferner eine Blutplättchenaggregation zu inhibieren, den klebrigen Charakter der Plättchen zu vermindern und die Bildung eines Thrombus bei Säugetieren (z. B. Kaninchen und Ratten) und Menschen zu verhindern. So eignen sich diese Verbindungen beispielsweise zur Behandlung und Verhinderung von Herzinfarkten, zur Behandlung und Verhinderung postoperativer Thrombosen, zur Förderung der Durchgängigkeit von chirurgisch verpflanzten Gefässtransplantaten und zur Behandlung von Erkrankungen, wie Atherosklerose, Arteriosklerose, Blutgerinnungsdefekten infolge von Lipämie und sonstigen klinischen Erscheinungsbildern, bei denen die Ätiologie auf ein Lipidungleichgewicht oder eine Hyperlipidämie zurückgeht. Zu diesen Zwecken können die neuen erfindungsgemässen Verbindungen systemisch, z. B. intravenös, subkutan, intramuskulär und in Form steriler Implantate zur Dauerwirkung verabreicht werden. Um ein rasches Ansprechen zu erreichen, insbesondere in Notfällen, wird die intravenöse Verabreichungsrouten bevorzugt. Es empfehlen sich Dosen im Bereich von etwa 0,005 bis etwa 20 mg/kg Körpergewicht/Tag. Die genaue Dosis hängt vom Alter, Gewicht und Zustand des Patienten oder Tiers und der Häufigkeit und Route der Verabreichung ab.

Schliesslich eignen sich die neuen erfindungsgemässen Verbindungen auch noch als Zusätze zu Blut, Blutprodukten, Blutersatzstoffen und sonstigen Flüssigkeiten, die bei der künstlichen extrakorporealen Zirkulation oder Perfusion isolierter Körperteile, z. B. von Gliedern oder Organen, gleichgültig, ob sie noch mit dem ursprünglichen Körper verbunden sind, abge- oder entnommen sind und konserviert werden oder zu Transplantationszwecken vorbereitet werden, oder sich bereits an einem neuen Körper befinden. Während dieser Zirkulations- und Perfusionsvorgänge neigen miteinander verbackene Blutplättchen zum Blockieren der Blutgefässe und von Teilen der Umwälzvorrichtung. Diese Blockade lässt sich bei der Anwesenheit der neuen erfindungsgemässen Verbindungen vermeiden. Zu diesem Zweck können die betreffenden Verbindungen nach und nach oder als Einzel- oder Mehrfachdosis in das zirkulierende Blut, in Spenderblut, in den (noch am ursprünglichen Körper vorhandenen oder davon entnommenen) perfundierten Körperteil, dem Empfänger oder an zwei oder mehreren der genannten Stellen in einer gesamten Dauerdosis von etwa 0,001 bis 10 mg/l umgewälzter Flüssigkeit eingespeist werden. Besonders zweckmässig ist es, die neuen erfindungsgemässen Verbindungen bei Versuchstieren, z. B. Katzen, Hunden, Kaninchen, Affen und Ratten, zu den angegebenen Zwecken einzusetzen, um neue

Methoden und Techniken zur Organ- und Gliedtransplantation zu entwickeln.

Wenn der Rest X_1 der Formel $-COOR_1$ entspricht, können die entsprechenden TXB-Analogen auf den genannten Anwendungsgebieten in Form der freien Säure, in Esterform oder in Form pharmakologisch akzeptabler Salze zum Einsatz gelangen. Bei Verwendung der Esterform kann es sich um einen unter die Definition von R_1 fallenden beliebigen Ester handeln. Bevorzugt sollte es sich jedoch um Alkylester mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, insbesondere (aus Gründen einer optimalen Absorption der betreffenden Verbindung durch den Körper oder durch das Versuchstiersystem), um die Methyl- und Äthylester bzw. (im Hinblick auf eine möglichst lange Aktivität im Körper oder dem Versuchstier) um geradkettige Octyl-, Nonyl-, Decyl-, Undecyl- oder Dodecylester, handeln.

Zu dem angegebenen Zweck verwendbare pharmakologisch akzeptable Salze der neuen erfindungsgemässen Verbindungen enthalten als pharmakologisch akzeptable Metallkationen bevorzugt auch Ammonium-, Aminkationen oder quaternäre Ammoniumkationen.

Bevorzugte Metallkationen sind Alkalimetallkationen, z. B. Lithium-, Natrium- und Kaliumkationen, und Erdalkalimetallkationen, z. B. Magnesium- und Calciumkationen. Geeignet sind ferner Kationen sonstiger Metalle, z. B. von Aluminium, Zink und Eisen.

Pharmakologisch akzeptable Aminkationen leiten sich von primären, sekundären oder tertiären Aminen ab. Beispiele für geeignete Amine sind Methylamin, Dimethylamin, Trimethylamin, Äthylamin, Dibutylamin, Triisopropylamin, N-Methylhexylamin, Decylamin, Dodecylamin, Allylamin, Crotylamin, Cyclopentylamin, Dicyclohexylamin, Benzylamin, Dibenzylamin, α -Phenyläthylamin, β -Phenyläthylamin, Äthylendiamin, Diäthylentriamin und ähnliche aliphatische, cycloaliphatische oder araliphatische Amine mit bis zu und einschliesslich 18 Kohlenstoffatomen, sowie heterocyclische Amine, wie Piperidin, Morpholin, Pyrrolidin, Piperazin und deren kurzketten Alkylderivate, z. B. 1-Methylpiperidin, 4-Äthylmorpholin, 1-Isopropylpyrrolidin, 2-Methylpyrrolidin, 1,4-Dimethylpiperazin, 2-Methylpiperidin und dergleichen, ferner Amine mit wasserlöslichmachenden oder hydrophilen Gruppen, z. B. Mono-, Di- und Triäthanolamin, Äthyläthanolamin, N-Butyläthanolamin, 2-Amino-1-butanol, 2-Amino-2-äthyl-1,3-propanediol, 2-Amino-2-methyl-1-propanol, Tris(hydroxymethyl)-aminomethan, N-Phenyläthanolamin, N-(p-tert.-Amylphenyl)-diäthanolamin, Galactamin, N-Methylglycin, N-Methylglucosamin, Ephedrin, Phenylephedrin, Epinephrin, Procain und dergleichen. Weiter eignen sich Aminosäuren basischer Aminosäuren, z. B. von Lysin und Arginin.

Beispiele für geeignete pharmakologisch akzeptable quaternäre Ammoniumkationen sind Tetramethylammonium-, Tetraäthylammonium-, Benzyltrimethylammonium- oder Phenyltriäthylammoniumkationen.

Wenn der Rest X_1 der Formel $-CH_2NL_2L_3$ entspricht, können die zu dem genannten Zweck verwendbaren neuen erfindungsgemässen TXB-Analogen in Form der freien Base oder als pharmakologisch akzeptable Säureadditionssalze zum Einsatz gelangen.

Geeignete Säureadditionssalze der erfindungsgemässen 2-Decarboxy-2-aminomethyl- oder -2-(substituiertes aminomethyl)-TXB-analogen sind insbesondere deren Hydrochloride, Hydrobromide, Hydrojodide, Sulfate, Phosphate, Cyclohexansulfamate, Methansulfonate, Äthansulfonate, Benzolsulfonate, Toluolsulfonate und dergleichen, die man durch Umsetzen des TXB-Analogen mit der stöchiometrischen Menge der dem pharmakologisch akzeptablen Säureadditionssalz entsprechenden Säure erhalten kann.

Im Hinblick auf eine optimale Kombination einer spezifischen biologischen Ansprechbarkeit, Stärke und Aktivitätsdauer werden bestimmte erfindungsgemässe Verbindungen bevorzugt.

Vorzugsweise sollte in der 8 α -Seitenkette g entweder für 1 oder 3, insbesondere für 1 stehen, d. h. der natürlichen Kettenlänge von TXB₂ entsprechen. Wenn die C-12-Seitenkette einen Rest der Formel $-(CH_2)_m-CH_3$ enthält, sollte m zweckmässigerweise 3 oder 4, vorzugsweise 3 bedeuten. Wenn der Rest R₇ aromatischer Natur ist, sollte er für einen gegebenenfalls substituierten Phenoxy-, Phenyl- oder Phenylmethylrest stehen. Bei denjenigen Verbindungen, bei denen der Rest R₇ für einen substituierten Phenoxy- oder Phenylalkylrest steht, sollte dieser lediglich einen oder zwei Substituenten in Form von Chlor- oder Fluoratomen oder Trifluormethylresten aufweisen. Ferner sollten bei denjenigen Verbindungen, bei denen der Rest R₇ aromatischer Natur ist, die Reste R₃ und R₄ vorzugsweise beide für Wasserstoffatome stehen.

Besonders bevorzugt sind diejenigen Verbindungen, bei denen M₁ α -H: β -H bedeutet.

Von besonderem Interesse sind diejenigen Verbindungen, die zwei oder mehrere der genannten bevorzugten Reste enthalten. Die angegebenen Präferenzen dienen ausgesprochen dazu, die bevorzugten Verbindungen im Rahmen irgendeiner allgemeinen Formel der neuen erfindungsgemässen Prostaglandinanalogen zu beschreiben.

Die später folgenden Reaktionsschemata veranschaulichen Verfahren, nach denen sich die neuen erfindungsgemässen Prostaglandinanalogen bevorzugt herstellen lassen. In den in den Reaktionsschemata angegebenen Formeln besitzen m, g, L₁, M₁, M₇, R₇, R₁₂, R₃₄, Y₁ und X₁ die angegebene Bedeutung. Z₄ steht für einen n-Butylboronylrest. R₂₆ stellt einen Alkyl-, vorzugsweise Methylrest dar. p entspricht einer ganzen Zahl 2-m.

Als stabile, durch Säure hydrolysierbare, blockierende Reste R₁₀ der Einheit M₇ kommen insbesondere solche Reste in Frage, die ein Hydroxylwasserstoffatom ersetzen und weder durch die bei den Umwandlungen verwendeten Reaktionsteilnehmer angegriffen werden noch mit diesen ebenso reagieren wie Hydroxylreste und die bei der Darstellung der prostaglandinartigen Verbindungen anschliessend durch Wasserstoffatome ersetzbar sind. Einige blockierende Reste sind bekannt, z. B. Tetrahydropyran- und substituierte Tetrahydropyranyle [vgl. E. J. Corey in «Organic Synthesis», Seiten 51 bis 79 (1969) «Proceedings of the Robert A. Welch Foundation Conferences on Chemical Research», 12]. Geeignete blockierende Reste sind:

- a) der Tetrahydropyranylest
- b) der Tetrahydrofuranylest
- c) ein Rest der Formel $-C(OR'_{21})(R'_{22})-CH(R'_{23})(R'_{24})$ und
- d) $-SiR'_{25}R'_{26}R'_{27}$.

In der Formel c) bedeuten:

- R' ₂₁ einen Alkylrest mit 1 bis 18 Kohlenstoffatomen, einen Cycloalkylrest mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen Aarylrest mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls ein- bis 3-fach alkylsubstituierten (mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen Phenylrest;
- R' ₂₂ und R' ₂₃, die gleich oder verschieden sein können, einzeln jeweils einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls 1-, 2- oder 3-fach alkylsubstituierten (mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen) Phenylrest oder zusammen einen Rest der Formeln $-(CH_2)_a-$ oder $-(CH_2)_b-O-(CH_2)_c$ mit a = 3, 4 oder 5 oder b = 1, 2 oder 3 und c = 1, 2 oder 3, wobei gilt, dass b plus c = 2, 3 oder 4, und
- R' ₂₄ ein Wasserstoffatom oder einen Phenylrest.
- In der Formel d) bedeuten:
- R' ₂₅, R' ₂₆ und R' ₂₇, die gleich oder verschieden sein können, jeweils einen Alkylrest mit 1 bis 18 Kohlenstoffatomen, einen Cycloalkylrest mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen Aarylrest mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls 1- bis 3-fach alkylsubstituierten (mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen Phenylrest, wobei mindestens einer der Reste R' ₂₅, R' ₂₆ und R' ₂₇ vorzugsweise für einen tertiären Alkyl-, insbesondere einen tert.-Butylrest steht.

Wenn der stabile, durch eine Säure hydrolysierbare, blockierende Rest R₁₀ ein Tetrahydropyranylest ist, erhält man bevorzugt bei der Reaktion der Hydroxylgruppen enthaltenden Verbindung mit 2,3-Dihydropyran in einem inerten Lösungsmittel, z. B. Dichlormethan, in Gegenwart eines sauren Kondensationsmittels, z. B. p-Toluolsulfonsäure oder Pyridinhydrochlorid, das Tetrahydropyranylesterderivat des Hydroxylrests des TXB-artigen Zwischenprodukts. Das Dihydropyran wird gewöhnlich in grossem stöchiometrischen Überschuss, vorzugsweise in der 4- bis 100-fachen stöchiometrischen Menge, zum Einsatz gebracht. Die Umsetzung ist üblicherweise in weniger als 1 h bei 20° C bis 50° C beendet.

Wenn es sich bei dem blockierenden Rest um einen Tetrahydrofuranylest handelt, kann bei der geschilderten Umsetzung anstelle des 2,3-Dihydropyrans 2,3-Dihydrofuran verwendet werden.

Wenn z. B. der blockierende Rest der Formel $-C(OR'_{21})(R'_{22})-CH(R'_{23})(R'_{24})$ mit R' ₂₁ bis R' ₂₄ der angegebenen Bedeutung entspricht, kann als geeigneter Reaktionsteilnehmer ein Vinyläther, beispielsweise Isobutylvinyläther, oder ein beliebiger Vinyläther der Formel $C(OR'_{21})(R'_{22})=C(R'_{23})(R'_{24})$ oder eine ungesättigte cyclische oder heterocyclische Verbindung, beispielsweise 1-Cyclohexen-1-yl-methyläther oder 4,5-Dihydro-4-methoxy-2H-pyran, zum Einsatz gelangen [vgl. C. B. Reese und Mitarbeiter in «Journal of the Chemical Society», Band 89, Seite 3366 (1967)]. Die Reaktionsbedingungen für solche Vinyläther und ungesättigten Verbindungen entsprechen in der Regel den bei Verwendung von Dihydropyran eingehaltenen Reaktionsbedingungen. Wenn es sich schliesslich bei dem stabilen, durch Säure hydrolysierbaren Rest um einen Silylrest handelt, kann man sich bekannter Massnahmen [vgl. beispielsweise Pierce «Silylation of Organic Compounds», Pierce Chemical Co., Rockford, Ill. (1968)] bedienen.

Die blockierenden Reste R₁₀ werden bevorzugt durch milde saure Hydrolyse, beispielsweise durch Umsetzung mit (1) wässriger Salzsäure, (2) einem Gemisch aus Essigsäure, Wasser und Tetrahydrofuran oder (3) wässriger Zitronensäure oder Phosphorsäure in Tetrahydrofuran, bei Temperaturen unter 55° C entfernt. Andererseits lassen sich Silylreste nach den von E. G. Corey und Mitarbeitern in «JACS», Band 94, Seite 6190 (1972), d. h. durch Tetra-n-butylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran, entfernen.

Der Rest R₃₄ stellt einen stabilen, einer Hydrogenolyse zugänglichen blockierenden Rest in Form eines beliebigen Arylmethylrests, der das Hydroxylwasserstoffatom der Zwischenprodukte bei der Herstellung der verschiedenen Thromboxananalogen ersetzt und bei den folgenden Reaktionsstufen zur Herstellung der Thromboxananalogen durch ein Wasserstoffatom austauschbar ist, dar. Er muss gegenüber den verschiedenen Reaktionsbedingungen, denen die Zwischenprodukte ausgesetzt werden, stabil, einführbar und anschliessend durch Hydrogenolyse unter Bedingungen, die die gewünschten Produkte in praktisch quantitativer Ausbeute liefern, entferntbar sein.

Beispiele für solche Arylmethylreste sind

- (a) der Benzylrest,
- (b) ein 1- bis 5-fach alkyl- (mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen), chlor-, brom-, jod-, fluor-, nitro- oder phenylalkylsubstituierter (mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen) Benzylrest, wobei gilt, dass die verschiedenen Substituenten gleich oder verschieden sein können;
- (c) der Benzhydrylrest;
- (d) ein 1- bis 10-fach alkyl- (mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen), chlor-, brom-, jod-, fluor-, nitro- oder phenylalkylsubstituierter (mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen) Benzhydrylrest, wobei gilt, dass die verschiedenen Substituenten in jedem aromatischen Ring gleich oder verschieden sein können;
- (e) der Tritylrest; und
- (f) der 1- bis 15-fach alkyl- (mit bis 4 Kohlenstoffatomen),

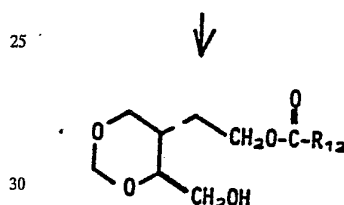
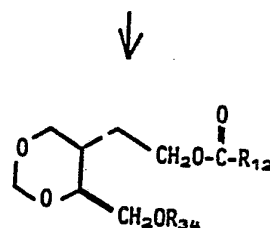
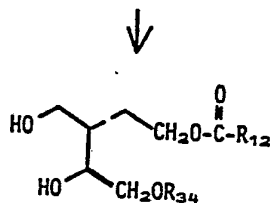
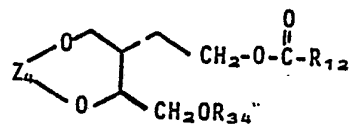
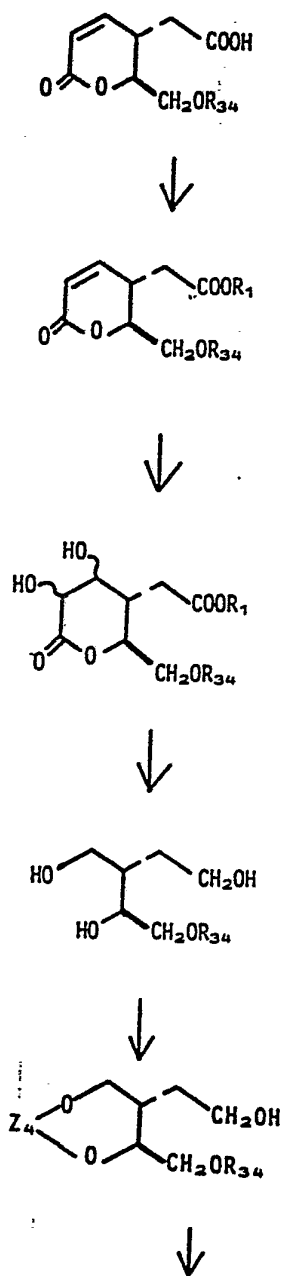
chlor-, brom-, jod-, fluor-, nitro- oder phenylalkylsubstituierte (mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen) Tritylrest, wobei gilt, dass die verschiedenen Substituenten an den verschiedenen aromatischen Ringen gleich oder verschieden sein können.

Die Einführung solcher Ätherbindungen in deren hydroxyhaltigen Vorläufer kann nach bekannten Verfahren erfolgen, beispielsweise durch Umsetzen der hydroxyhaltigen Verbindung mit dem gegebenenfalls substituierten Benzylhalogenid (z. B. -chlorid, -bromid oder -jodid) entsprechend dem gewünschten Äther. Diese bevorzugte Umsetzung verläuft in Gegenwart eines geeigneten Kondensationsmittels, z. B. von Silberoxid. Das Gemisch wird gewöhnlich unter Rühren auf eine Temperatur von 50 bis 80°C während 4 bis 20 h lang erwärmt.

Die Arylmethylreste können nachher durch Hydrogenolyse, beispielsweise durch katalytische Hydrierung, über 5 bis 10 % Palladium auf Kohle entfernt (vgl. US-PS 4070384 bezüglich solcher Reste und ihre Benutzung bei der Synthese von Thromboxananalogen) werden.

Nachfolgend werden bevorzugte Ausführungsformen zur Herstellung der erfindungsgemässen Verbindungen beschrieben:

Reaktionsschema A



XXI

XXII

XXIII

XXIV

XXV

Die Verbindungen der Formel XXI werden von R. C. Kelley und Mitarbeitern in «Tetrahedron Letters», Band 37, Seiten 3279 bis 3282 (1976) «Synthesis of Thromboxane B₂» und in der US-PS 4070384 beschrieben.

Die Verbindungen der Formel XXII erhält man aus den Verbindungen der Formel XXI durch übliche Veresterung. Zu diesem Zweck geeignete Veresterungsverfahren für Prostaglandine sind aus der US-PS 4016184 bekannt. Wenn es sich bei dem Rest R₁ um einen Alkylrest handelt, bedient man sich ätherischer Diazoalkane oder Alkyljodide. Aus Gründen einer möglichst einfachen Synthese entsprechend Reaktionsschema A werden die einfachen Alkylester, insbesondere die Methylester, bevorzugt.

Die Verbindungen der Formel XXIII erhält man aus den Verbindungen der Formel XXII durch Glycolisierung. Zur Glycolisierung besonders gut geeignete Reaktionsteilnehmer sind Osmiumtetroxid in einem geeigneten Lösungsmittel, beispielsweise einem Alkohol, und N-Methylmorpholin-N-oxid-dihydrat. Die Glycolisierung erfolgt in analoger Weise zu den aus der US-PS 4020173, insbesondere Spalte 18, bekannten Verfahren.

Danach werden die Verbindungen der Formel XXIII durch Oxidation mit Bleitetraacetat und anschließende Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in Verbindungen der Formel XXIV überführt. Diese Oxidation verläuft nach zu aus der US-PS 4070384, Spalte 58, und der US-PS 4020173, Spalte 44, Beispiel 17, bekannten Verfahren analogen Verfahren.

Die Verbindungen der Formel XXIV werden durch n-Butylboronisierung in Verbindungen der Formel XXV überführt. Diese Umsetzung verläuft nach bekannten Verfahren, beispielsweise durch Umsetzen der Verbindungen der Formel XXIV mit einem geringen Überschuss an n-Butylboronsäure bei erhöhten Temperaturen. Diese cyclisierende n-Butylboronisierung verläuft entsprechend Spalten 73 und 74 der US-PS 4016184.

Danach werden die Verbindungen der Formel XXV durch Veresterung in Verbindungen der Formel XXVI überführt. Zur Durchführung dieser Umsetzung kann man sich üblicher Ver-

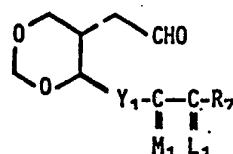
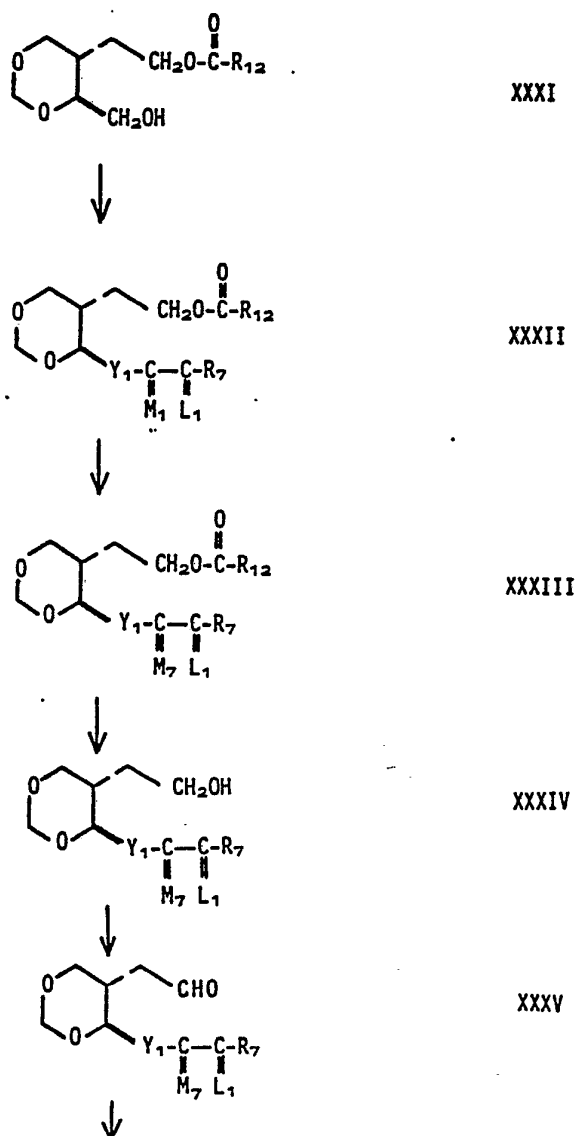
esterungsverfahren bedienen. So wird beispielsweise das dem gewünschten Ester entsprechende Säurechlorid in einem tertiären Aminlösungsmittel, beispielsweise Pyridin, zum Einsatz gebracht. Aus Bequemlichkeitsgründen werden bei der Synthese gemäss Reaktionsschema A als Ester vorzugsweise die Alkanoate, beispielsweise Pivalate, verwendet.

Die Verbindungen der Formel XXVII erhält man aus den Verbindungen der Formel XXVI durch Decycloboronisierung. Bei der Durchführung dieser Umsetzung wird ein Alkalimetallhydroxid, -carbonat oder -bicarbonat, z. B. Natriumbicarbonat oder Lithium- oder Kaliumhydroxid, in einem Alkohol mit einer Verbindung der Formel XXVI vereinigt (vgl. US-PS 4016 184).

Die Verbindungen der Formel XXVII werden dann durch Acetalcyclisierung in Verbindungen der Formel XXVIII überführt. Zu diesem Zweck gelangt Dimethoxymethan mit einer katalytischen Menge einer Säure, beispielsweise p-Toluolsulfonsäuremonohydrat, zum Einsatz. Die Umsetzung verläuft bei Rückflusstemperaturen und ist üblicherweise in einigen Stunden beendet. Bei dieser Umsetzung werden geeignete organische Lösungsmittel, beispielsweise Benzol oder Toluol, verwendet. Die Verbindungen der Formel XXVIII werden in üblicher bekannter Weise rein dargestellt.

Schliesslich können die Verbindungen der Formel XXVIII durch katalytische Hydrogenolyse in die Verbindungen der Formel XXIX überführt werden.

Reaktionsschema B



Gemäss Reaktionsschema B wird die gemäss Reaktionsschema A (Verbindung der Formel XXIX) erhaltene Verbindung XXXI in ein Zwischenprodukt der Formel XXXIV mit voll-entwickelter C-12-Seitenkette überführt. Die Reaktionsfolge des Reaktionsschemas B verläuft in üblicher bekannter Weise.

Zunächst werden die Verbindungen der Formel XXXI gemäss den US-PS 4016 184 und 4 112 224 in Verbindungen der Formel XXXII überführt. Aus ersterer US-PS sind Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel XXXII, bei denen der Rest M_1 einen Hydroxylrest enthält, aus letzterer US-PS Verbindungen mit M_1 gleich α -H: β -H bekannt.

Bezüglich der US-PS 4016 184 vgl. auch die Reaktionsfolge des Reaktionsschemas A bezüglich der Umwandlung der Verbindungen der Formel XV in Verbindungen der Formel XIX. Bezüglich der US-PS 4 112 224 vgl. die Reaktionsfolge des Reaktionsschemas A: Dehydroxylierung der Verbindungen der Formel XXXIX am C-15 zu Verbindungen der Formel XXXI; oder Reaktionsschema B, Formeln XLII bis XLIV, wobei die C-12-Seitenkette ohne vorhandene Hydroxylfunktionalität eingeführt wird.

Die Thromboxananalogen mit voll-entwickelter C-12-Kette kann man aus den entsprechenden Aldehyden der Verbindungen der Formel XXXI durch Wittig-Oxalkylierung erhalten. Reaktionsteilnehmer bei solchen Oxalkylierungen sind bekannt bzw. lassen sich nach bekannten Verfahren herstellen [vgl. D.H. Wadsworth und Mitarbeiter in «Journal of Organic Chemistry», Band 30, Seite 680 (1965)]. Bei der Herstellung solcher Thromboxanzwischenprodukte mit entwickelter C-12-Seitenkette können im Rahmen der Wittig-Reaktion bestimmte Phosphonate verwendet werden. Diese Phosphonate entsprechen der allgemeinen Formel $(R_{15}O)_2PO-CH_2-CO-C(L_1)-R_7$, worin L_1 und R_7 die angegebene Bedeutung besitzen und R_{15} für einen Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen steht.

Phosphonate der angegebenen Formel kann man in üblicher bekannter Weise erhalten (vgl. Wadsworth und Mitarbeiter aaO). Üblicherweise wird ein geeigneter aliphatischer Säureester mit dem Anion von unter Verwendung von n-Butyllithium hergestelltem Dimethylmethylphosphonat kondensieren. Zu diesem Zweck bedient man sich gewöhnlicher Säuren der allgemeinen Formel $HOOC-C(L_1)-R_7$ in Form ihrer kurzkettigen Alkylester, vorzugsweise ihrer Methyl- oder Äthylester. Die Methylester erhält man beispielsweise ohne Schwierigkeiten durch Umsetzen der entsprechenden Säuren mit Diazomethan.

Wenn beispielsweise der Rest R_7 einen gegebenenfalls substituierten Phenoxyrest darstellt und beide Reste R_3 und R_4 der Einheit L_1 für Wasserstoffatome stehen, sind die entsprechenden, gegebenenfalls substituierten Phenoxyessigsäurederivate entweder bekannt oder leicht herstellbar. Bekannt sind Säuren, deren Rest R_7 für einen Phenoxy-, (o-, m- oder p-)Tolyloxy-, (o-, m- oder p-)Äthylphenoxy-, 4-Äthyl-o-tolyloxy-, (o-, m- oder p-)Propylphenoxy-, (o-, m- oder p-)tert.-Butylphenoxy-, (o-, m- oder p-)Fluorphenoxy-, 4-Fluor-2,5-xylyloxy-, (o-, m- oder p-)Chlorphenoxy-, (2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-)Dichlorphenoxy-, (o-, m- oder p-)Trifluormethylphenoxy- oder (o-, m- oder p-)Methoxyphenoxyrest steht.

Weiterhin sind zahlreiche gegebenenfalls substituierte 2-Phenoxypropionsäuren verfügbar. Diese lassen sich zur Herstellung von Säuren der angegebenen Formel verwenden, wobei lediglich einer der Reste R_3 und R_4 der Einheit L_1 einen Methylrest darstellt, und der Rest R_7 für einen gegebenenfalls substituierten Phenoxyrest steht. Verfügbare gegebenenfalls substituierte 2-

Phenoxypropionsäuren sind solche, bei denen der Rest R_7 einem p-Fluorphenoxy-, (o-, m- oder p-) Chlorphenoxy-, (2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-) Dichlorphenoxy-, (4- oder 6-) Chlor-o-tolyloxy-, Phenoxy-, (o-, m- oder p-) Tolyloxy-, 3,5-Xylyloxy- oder m-Trifluormethylphenoxyrest entspricht.

Schliesslich sind auch noch zahlreiche 2-Methyl-2-phenoxy- oder -(2-substituierte)-Phenoxypropionsäuren, die sich zur Herstellung der genannten Säuren mit R_3 und R_4 der Einheit L_1 gleich Methylresten und R_7 gleich einem gegebenenfalls substituierten Phenoxyrest eignen, bekannt. Bei diesen 2-Methyl-2-phenoxy- oder -(2-substituierten)-phenoxypropionsäuren steht der Rest R_7 für einen Phenoxy-, (o-, m- oder p-) Chlorphenoxy-, (2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-) Dichlorphenoxyrest.

Auch noch andere phenoxy-substituierte Säuren sind ohne weiteres verfügbar, z. B. durch Williamson-Synthese von Äthern unter Verwendung aliphatischer α -Halogensäuren oder -ester und Natriumphenoxid oder einem substituierten Natriumphenoxid herstellbar. Hierbei wird das substituierte Natriumphenoxid beispielsweise mit der aliphatischen α -Chlorsäure oder deren Alkylderivat unter Erwärmen umgesetzt, wobei eine Säure der angegebenen allgemeinen Formel anfällt. Diese wird aus dem Reaktionsgemisch durch übliche Reinigungsmassnahmen gewonnen.

Es sind auch phenylsubstituierte Säuren der angegebenen Formel mit R_7 gleich einem gegebenenfalls substituierten Phenyl- oder Phenylalkylrest bekannt.

Wenn beispielsweise der Rest R_7 einen gegebenenfalls substituierten Phenylmethylrest darstellt und beide Reste R_3 und R_4 der Einheit L_1 Wasserstoffatome darstellen, stehen folgende gegebenenfalls substituierte Phenylpropionsäuren mit dem Rest R_7 gleich einem (o-, m- oder p-) Chlorphenyl-, p-Fluorphenyl-, m-Trifluormethylphenyl-, (o-, m- oder p-) Methylphenyl-, (o-, m- oder p-) Methoxyphenyl-, (2,4-, 2,5- oder 3,4-) Dichlorphenyl-, (2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6- oder 3,4-) Dimethylphenyl- oder (2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-) Dimethoxyphenylrest zur Verfügung.

Wenn lediglich einer der Reste R_3 und R_4 der Einheit L_1 einen Methylrest darstellt und der Rest R_7 für einen gegebenenfalls substituierten Phenylmethylrest steht, stehen beispielsweise folgende 2-Methyl-3-phenyl- oder -(substituierte)-phenylpropionsäuren mit R_7 gleich einem Phenyl-, o-Chlorphenyl-, (o-, m- oder p-) Methylphenyl-, (o-, m- oder p-) Methoxyphenyl-, (2,4- oder 3,4-) Difluorphenyl-, 2,3-Dimethylphenyl- oder (2,3-, 3,4- oder 4,5-) Dimethoxyphenylrest zur Verfügung.

Wenn beide Reste R_3 und R_4 Methylreste darstellen und R_7 für einen gegebenenfalls substituierten Phenylmethylrest steht, sind die folgenden 2,2-Dimethyl-3-phenyl- oder -(substituierte)-phenylpropionsäuren mit R_7 gleich einem Phenyl- oder p-Methylphenylrest verfügbar.

Wenn einer der Reste R_3 und R_4 ein Fluoratom darstellt und der Rest R_7 für einen gegebenenfalls substituierten Phenylmethylrest steht, steht beispielsweise die 2-Fluor-3-phenylpropionsäure zur Verfügung.

Phenylsubstituierte Säuren der angegebenen Art mit R_7 gleich einem Aralkylrest kann man in üblicher bekannter Weise erhalten, beispielsweise durch Umsetzen eines Gemisches einer geeigneten methyl- oder fluorsubstituierten Essigsäure mit einer Lösung eines sekundären Amins, z. B. Diisopropylamin, und n-Butyllithium in einem organischen Verdünnungsmittel, z. B. Tetrahydrofuran, und dem geeigneten substituierten Benzylchlorid.

Die genannte Umsetzung verläuft glatt, üblicherweise bei 0°C. Das Reaktionsprodukt kann in üblicher bekannter Weise rein dargestellt werden.

Säuren der angegebenen Formel, in denen R_7 einen n-Alkylrest darstellt, sind ohne weiteres verfügbar.

Wenn beispielsweise beide Reste R_3 und R_4 der Einheit L_1 Wasserstoffatome darstellen, stehen als bevorzugte Säuren But-

ter-, Pentan-, Hexan-, Heptan- und Octansäure zur Verfügung.

Wenn beispielsweise lediglich einer der Reste R_3 und R_4 der Einheit L_1 einen Methylrest darstellt, stehen als 2-Methylalkancarbonsäuren Butter-, Pentan-, Hexan-, Heptan- und Octansäure zur Verfügung.

Wenn beispielsweise einer der Reste R_3 und R_4 der Einheit L_1 ein Fluoratom darstellt, stehen als 2-Fluoralkancarbonsäuren beispielsweise Butter-, Pentan-, Hexan-, Heptan- und Octansäure zur Verfügung.

Die Säuren der angegebenen Formel mit R_7 gleich einem Alkylrest und R_3 und R_4 der Einheit L_1 Fluoratomen kann man in üblicher Weise aus den entsprechenden 2-Oxoalkancarbonsäuren, z. B. Butter-, Pentan-, Hexan-, Heptan- und Octansäure erhalten. Die Umwandlung dieser 2-Oxoalkancarbonsäuren zu den entsprechenden 2,2-Difluoralkancarbonsäuren erfolgt gewöhnlich in üblicher bekannter Weise unter Verwendung bekannter kationischer Fluorierungsmittel, z. B. $\text{MoF}_6 \cdot \text{BF}_3$.

Das trans-Enonester-Produkt der Wittig-Reaktion kann dann katalytisch hydriert ($Y_1 = -\text{CH}_2\text{CH}_2-$), photoisomerisiert ($Y_1 = \text{cis-CH=CH-}$) oder dihalogeniert/didehydrohalogeniert ($Y_1 = -\text{C}\equiv\text{C-}$) werden. Dies hängt im einzelnen von dem gewünschten Produkt der Formel XXXII ab.

Der durch Wittig-Oxalkylierung eingeführte Oxorest kann in üblicher bekannter Weise zu der Einheit M_1 reduziert werden.

Die jeweilige 3-Oxoverbindung wird in der Regel durch Reduktion der 3'-Oxoeinheit und gegebenenfalls Abtrennung der 3'- α - und 3'- β -Hydroxycyclische Acetallactone mit M_3 gleich α -H: β -OH bzw. α -OH: β -H überführt. Zu dieser Reduktion können bekannte ketonische carbonylreduzierende Mittel, die weder Ester- noch Säuregruppen oder Kohlenstoff/Kohlenstoff-Doppelbindungen (im Falle, dass eine solche Reduktion unerwünscht ist) reduzieren, verwendet werden. Beispiele für solche Reduktionsmittel sind Metallborhydride, insbesondere Natrium-, Kalium- und Zinkborhydride, Lithium-(tri-tert.-butoxy)-aluminiumhydrid, Metalltrialkylborhydride, z. B. Natriumtrimethoxyborhydrid, Lithiumborhydrid und dergleichen. In Fällen, in denen eine Reduktion einer Kohlenstoff/Kohlenstoff-Doppelbindung nicht vermieden werden muss, können andererseits auch Borane, z. B. Disiamylboran (Bis-3-methyl-2-butylboran) verwendet werden.

Zur Herstellung von am C-15 epimerisch reinen Thromboxananalogen wird bevorzugt die jeweilig 15-Epiverbindung in üblicher bekannter Weise aus dem Gemisch abgetrennt. Zu diesem Zweck bedient man sich in vorteilhafter Weise einer Silicagelchromatographie.

Die 3'-Oxoverbindung kann in dem entsprechenden (3'RS)-3'-Methyl-cyclischen Acetalester mit M_1 gleich einem Gemisch von α -CH₃: β -OH und α -OH: β -CH₃ überführt werden, indem die 3-Oxoverbindung mit einem Grignard-Reagens (CH_3MgHal mit Hal gleich einem Chlor-, Brom- oder Jodatome) umgesetzt wird. Der Grignard-Komplex wird danach gewöhnlich hydrolysiert, beispielsweise in üblicher bekannter Weise mit einer gesättigten wässrigen Ammoniumchloridlösung. Ein anderes bevorzugtes Verfahren zur Umwandlung der 3-Oxoverbindung in eine (3'RS)-3'-Methylverbindung besteht in einer Umsetzung der 3'-Oxoverbindung mit Trimethylaluminium.

Das bevorzugte Verfahren zur Trennung dieser (3'RS)-3'-Methylepimeren besteht in einer Auftrennung der entsprechenden C-15-Epimeren der TXB-artigen Methylester mittels Silicagelchromatographie oder Hochdruckflüssigchromatographie.

Wenn $M_1 = \alpha$ -H: β -H, wird die 3'- α - oder 3'- β -Hydroxyverbindung gewöhnlich von Sauerstoff befreit (deoxygenated), indem sie zunächst in ein Derivat (z. B. einen Silyläther) überführt und dann durch Reduktion, beispielsweise mit metallischem Lithium in Gegenwart eines primären Amins, von Sauerstoff befreit, d. h. reduziert wird (vgl. US-PS 4 112 224).

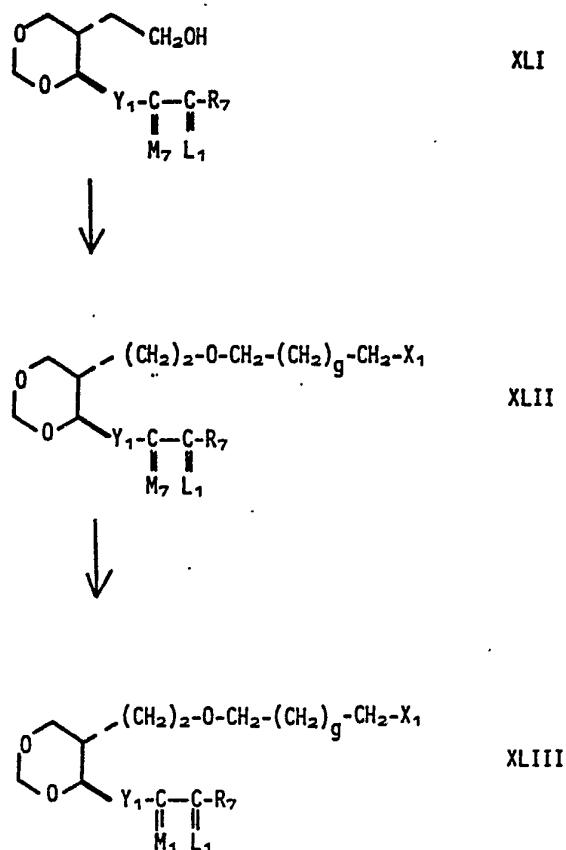
Danach können die Verbindungen der Formel XXXII durch Verätherung in Verbindungen der Formel XXXIII, bei denen M_1

einen Hydroxylrest enthält, überführt werden. Die gewünschte Ätherfunktionalität wird in der Regel in üblicher bekannter Weise eingeführt.

Die Verbindungen der Formel XXXIII werden gewöhnlich durch Verseifung des Esters unter basischen Bedingungen in Verbindungen der Formel XXXIV überführt. Zu diesem Zweck kann man sich üblicher, für die Verseifung von Acylschutzresten bekannter Massnahmen bedienen, z. B. werden Alkalimetallcarbonate oder -hydroxide, wie Kaliumcarbonat oder -hydroxid in Methanol, oder methanolisches Natriummethoxid verwendet.

Die Alkohole der Formel XXXIV können dann in üblicher bekannter Weise, z. B. durch Moffatt-Oxidation oder Collins-Oxidation in situ, zu Verbindungen der Formel XXXV oxidiert werden. Die Verbindungen der Formel XXXVI erhält man bevorzugt durch Hydrolyse (wenn M_1 α -H: β -H) der Verbindungen der Formel XXXV nach üblichen bekannten Verfahren.

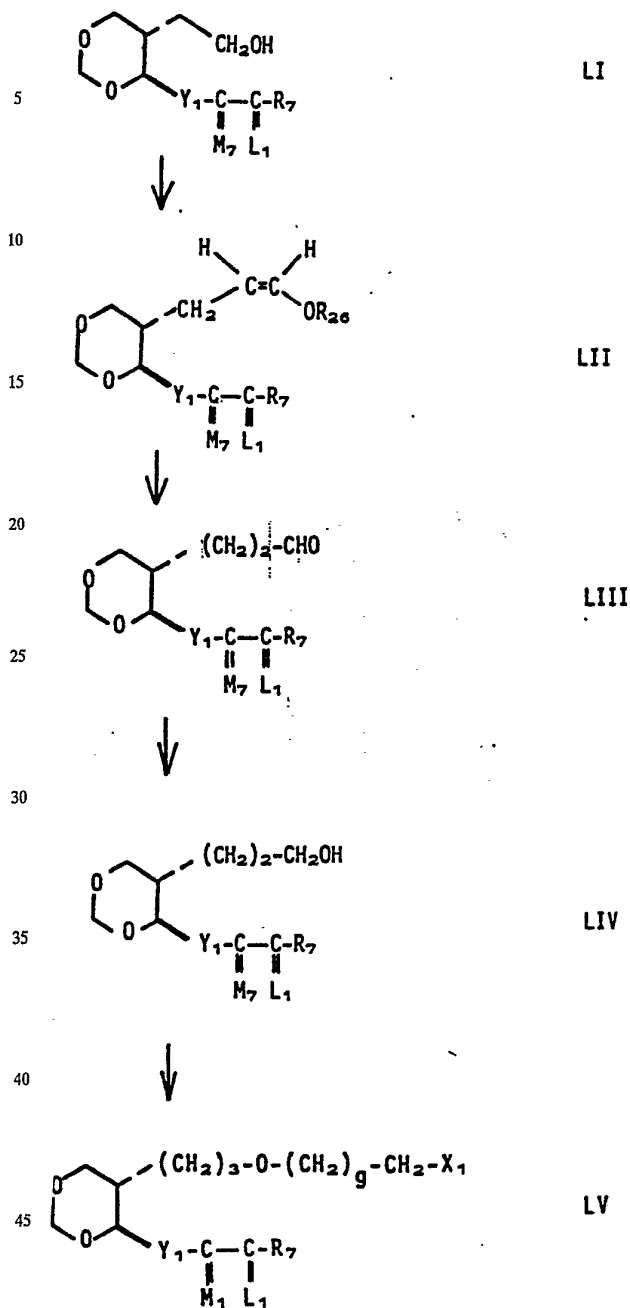
Reaktionsschema C



Gemäss dem Reaktionsschema C können Verbindungen der Formel XLI in Verbindungen der Formel XLIII mit Z_1 gleich einem Rest der Formel $-(CH_2)_2-O-CH_2-(CH_2)_g-CH_2-$ überführt werden. Zu diesem Zweck werden gewöhnlich die Verbindungen der Formel XLI in Verbindungen der Formel XLII mit X_1 gleich einem Rest der Formel $-COOR_1$ überführt. Dies kann durch Verätherung gemäss der US-PS 3931 279 geschehen. Danach können die entsprechenden Alkohole ($X_1 = -CH_2OH$) durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid (vgl. US-PS 4028419) hergestellt werden. Die entsprechenden Amine ($X_1 = -CH_2NL_3$) erhält man gewöhnlich durch Aminierung entsprechend der US-PS 4073 808. Die Amide ($X_1 = -COL_4$) erhält man beispielsweise gemäss der US-PS 4100 192.

Die Verbindungen der Formel XLIII kann man aus den Verbindungen der Formel XLII durch Hydrolyse des R_{10} -Äthers⁴ (falls vorhanden) nach üblichen Massnahmen erhalten.

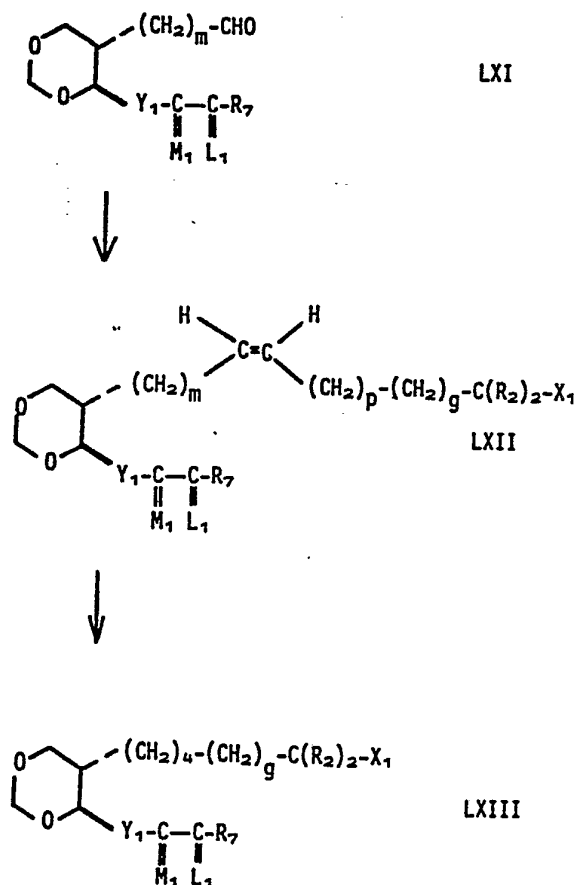
Reaktionsschema D



Gemäss dem Reaktionsschema D können Verbindungen der Formel LI in solche der Formel LV entsprechende Thromoxan-analoga (Formel III) mit Z_1 gleich einem Rest der Formel $-(CH_2)_2-O-CH_2-(CH_2)_g-CH_2-$ überführt werden. Gemäss Reaktionsschema D kann man die Enoläther der Formel LII aus den Verbindungen der Formel LI durch übliche Wittig-Alkylierungsmassnahmen erhalten. In dem Reaktionsschema D steht R_{26} vorzugsweise für eine einfache Ätherbindung (beispielsweise eines kurzkettigen Alkyläthers). Bei der Durchführung dieser Wittig-Alkylierung werden gewöhnlich die Verbindungen der Formel LI zunächst in üblicher bekannter Weise, z. B. durch Collins- oder Moffatt-Oxidation, zu den entsprechenden Aldehyden oxidiert, worauf diese mit dem Alkoxymethyltriphenylphosphoran-Wittig-Reagens umgesetzt werden (vgl. US-PS 4016 184, Spalte 61). Danach können die Enoläther in üblicher bekannter Weise, beispielsweise durch Behandeln mit einer starken Mineralsäure, in die Aldehyde der Formel LIII überführt werden.

Die Verbindungen der Formel LIII werden vorzugsweise in die Verbindungen der Formel LIV durch R_{10} -Verätherungsmassnahmen (wenn M_1 α -H: β -H), die den im Reaktionsschema B zur Umwandlung der Verbindungen der Formel XXXII zu den Verbindungen der Formel XXXIII entsprechen, umgewandelt. Die Verbindungen der Formel LIV können dann in üblicher bekannter Weise, beispielsweise mit Natriumborhydrid, durch Reduktion in die entsprechenden primären Alkohole der Formel LIV überführt und dann in zu den Massnahmen des Reaktionsschemas C analoger Weise zu Verbindungen der Formel LV umgewandelt werden.

Reaktionsschema E

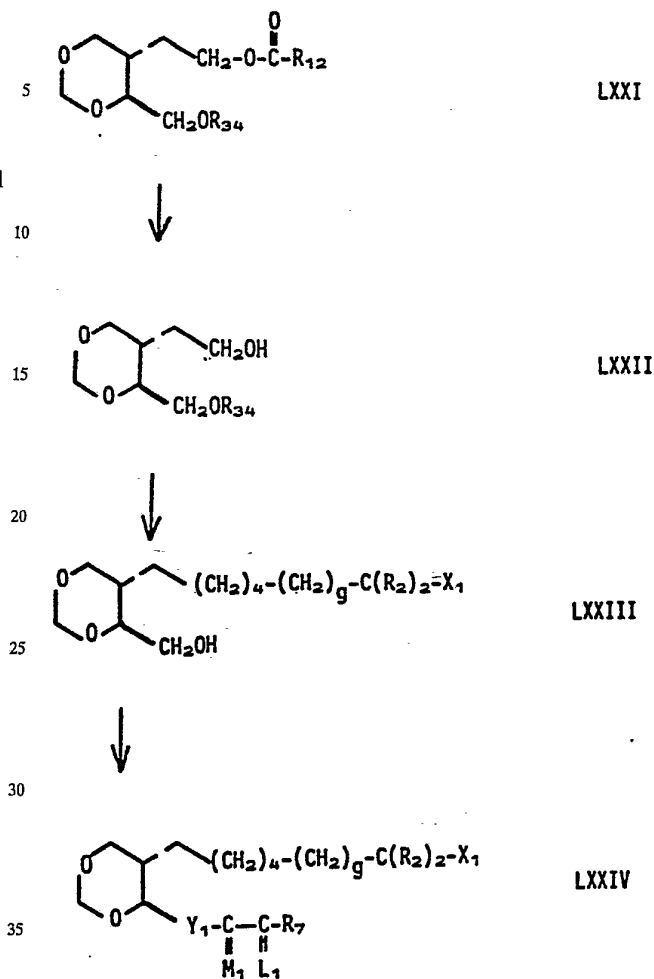


Die gemäss Reaktionsschema D hergestellten Aldehyde der Formel LXI können in der Formel LXIII entsprechende Produkte der Formel III mit Z_1 entsprechend einem Rest der Formeln $\text{cis-CH=CH-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_g\text{-CH}_2\text{-}$, $\text{cis-CH=CH-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_g\text{-CF}_2\text{-}$, $\text{cis-CH}_2\text{-CH=CH-(CH}_2\text{)}_g\text{-CH}_2\text{-}$, $\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-(CH}_2\text{)}_g\text{-CH}_2\text{-}$ oder $\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-(CH}_2\text{)}_g\text{-CF}_2\text{-}$ überführt werden.

Der Reaktionsverlauf gemäss Reaktionsschema E ist üblich. Die Verbindungen der Formel LXII, in denen X_1 für einen Carbonsäurerest steht, erhält man vorzugsweise durch die bekannte Wittig-Alkylierung (vgl. US-PS 4073808, insbesondere die Herstellung der Verbindung XLIV in Reaktionsschema A).

Danach können aus den Verbindungen der Formel LXII die Verbindungen der Formel LXIII durch in bekannter Weise durchgeführte selektive katalytische Hydrierung hergestellt werden. Hierbei bedient man sich gewöhnlich einer analogen Reaktion zu der in der US-PS 4073808 zur Herstellung der Verbindung der Formel XXXV aus der Verbindung der Formel XXXIV im Reaktionsschema A durchgeführten Reaktion.

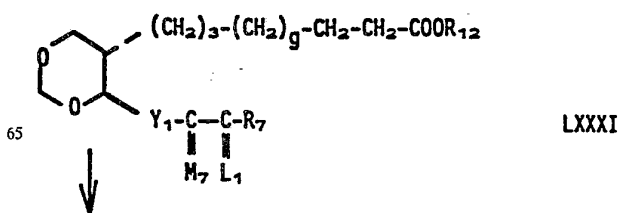
Reaktionsschema F

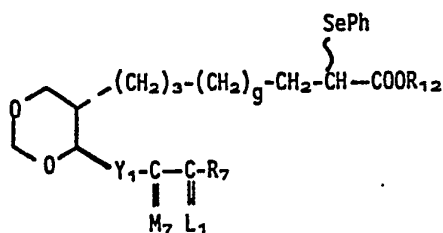


Das Reaktionsschema F bietet jedoch eine bevorzugte Möglichkeit zur Herstellung der Verbindungen der Formel LXIII im Reaktionsschema E. Gemäss Reaktionsschema F können die Verbindungen der Formel LXXI in der geschilderten Weise zu Verbindungen der Formel LXXII verseift werden. Danach werden in der Regel die Alkohole der Formel LXXII zu dem entsprechenden Aldehyd oxidiert, dann Wittig- ω -carboxyalkyliert und katalytisch hydriert und einer Hydrogenolyse unterworfen, wobei die Verbindungen der Formel LXXIII erhalten werden. Die Reaktionsfolge entspricht praktisch der Reaktionsfolge des Reaktionsschemas A (Teil V) der US-PS 4070384, worin die Verbindungen der Formel XXXV einer Wittig-Alkylierung unterworfen, dann katalytisch hydriert und schliesslich unter Bildung einer Verbindung der Formel XXXVII einer Hydrogenolyse unterworfen werden.

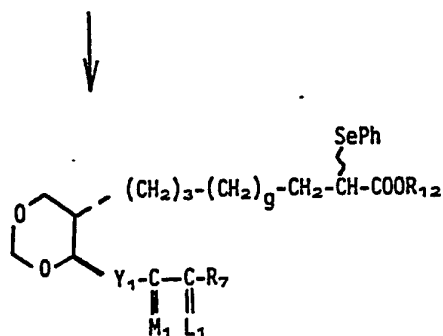
Die erhaltenen Verbindungen der Formel LXXIII können nach im Reaktionsschema B zur Herstellung von Verbindungen der Formel XXXII aus Verbindungen der Formel XXXI dargestellten Verfahren in Verbindungen der Formel LXXIV überführt werden.

Reaktionsschema G

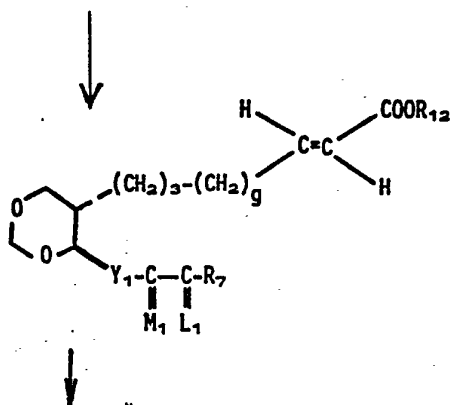




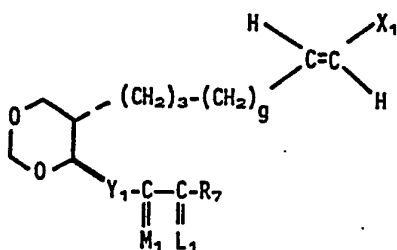
LXXXII



LXXXIII



LXXXIV



LXXXV

Das Reaktionsschema G erläutert ein bevorzugtes Verfahren, nach welchem sich Verbindungen der Formel LXXXI in die entsprechenden trans-2,3-Didehydroverbindungen der Formel LXXXIV überführen lassen.

Die Verbindungen der Formel LXXXII erhält man in der Regel aus den Verbindungen der Formel LXXXI durch α -Phenylselenidierung. Bei der Herstellung der der Formel LXXXII entsprechenden Phenylselenidyl-derivate werden die Verbindungen der Formel LXXXI vorzugsweise zunächst mit einem Lithium-N-isopropylcyclohexylamid umgesetzt, wobei das C-2-Anion entsprechend der Formel LXXXII entsteht. Das betreffende Anion kann danach mit Diphenylselenid umgesetzt werden, wobei die Verbindungen der Formel LXXXII erhalten werden.

Die Verbindungen der Formel LXXXII können in der geschilderten Weise, d. h. unter sauren Bedingungen, zu den Verbindungen der Formel LXXXIII hydrolysiert werden. Diese werden dann in der Regel durch Dehydrophenylselenidierung unter Bildung des trans-2,3-Didehydroprodukts in die Verbindungen der Formel LXXXIV überführt. Schliesslich können die carboxyhaltigen Verbindungen in der geschilderten Weise in die X₁-

haltigen Verbindungen der Formel LXXXV umgewandelt werden.

Die verschiedenen erfindungsgemässen Verbindungen lassen sich sämtliche nach den in den Reaktionsschemata dargestellten 5 Verfahren herstellen.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung näher veranschaulichen.

Beispiel 1

10 4 β -Hydroxymethyl-5 α -(2'-hydroxymethyl-1,3-dioxan)-2'-pivalat (Verbindung der Formel XXIX mit R₁₂ gleich einem tert.-Butylrest):

Reaktionsschema A

15 A. 5 α -Carbomethoxymethyl-6 β -benzyloxymethyl-5,6-dihydro-1,2-pyron (Verbindung der Formel XXII, worin R₁ einen Methylrest darstellt und R₃₄ für einen Benzylrest steht):

Eine Lösung von 8,92 g 5 α -Carboxymethyl-6 β -benzyloxymethyl-5,6-dihydro-1,2-pyron (Verbindung der Formel XXI mit R₃₄ gleich einem Benzylrest) in 200 ml Acetonitril wird mit 12,4 ml Diisopropyläthylamin in 17,7 ml Methyljodid behandelt. Nach 4-stündigem Rühren des Reaktionsgemischs bei Raumtemperatur wird es mit Salzlake und 0,5m-wässriger Kaliumbisulfatlösung 25 verdünnt und mit Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Salzlake, gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung und Salzlake gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Beim Einengen unter vermindertem Druck erhält man 9,33 g Rohprodukt der Formel XXII. Beim 30 Chromatographieren auf 360 g Silicagel einer Teilchengrösse von 0,065 bis 0,208 mm (gepackt und eluiert mit Äthylacetat in einem handelsüblichen Gemisch aus isomeren Hexanen, Verhältnis 2:3) erhält man 8,4 g reines Produkt der Formel XXII.

Kernresonanzspektralanalyse (in Deuteriochloroform): 35 Absorptionen bei 2,40 bis 2,67, 3,13, 3,68, 3,66 bis 3,9, 4,3 bis 4,65, 4,57, 5,98, 6,83 und 7,32 δ .

Infrarotspektralanalyse: Absorptionen bei 1735, 1605, 1585, 1495, 1250, 1235, 1170, 1130, 1100, 1040, 815, 745 und 700 cm⁻¹.

Massenspektrum: hochauflösendes Molekularion bei 40 290.1160.

B. (3RS,4RS)-3,4-Dihydroxy-5 α -carbomethoxymethyl-6 β -benzyloxymethyl-3,4,5,6-tetrahydro-1,2-pyron (Verbindung der Formel XXIII, worin R₁ einen Methylrest darstellt und R₃₄ für 45 einen Benzylrest steht):

Eine Lösung von 0,95 g des Reaktionsprodukts aus Teil A in 10 ml Aceton und 1 ml Wasser wird mit 4 ml einer Lösung von Osmiumtetroxid in tert.-Butanol (20 mg/ml) und 0,75 g N-Methylmorpholin-N-oxid-dihydrat behandelt. Nach 30-minütigem 50 Rühren des Reaktionsgemisches bei Raumtemperatur wird die erhaltene Lösung mit Salzlake verdünnt und mit Äthylacetat extrahiert. Die organischen Extrakte werden mit Salzlake gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Hierbei werden 1,02 g Rohprodukt der Formel 55 XXIII in Form eines fahlgelben Öls erhalten. Beim Chromatographieren mit 60 g Silicagel einer Teilchengrösse von 0,066 bis 0,208 mm (gepackt und eluiert mit 15 % Aceton in Methylchlorid) erhält man 0,55 g reines Produkt der Formel XXIII.

Kernresonanzspektralanalyse (in Deuteriochloroform): 60 Absorptionen bei 2,1 bis 2,9, 3,6 bis 4,0, 3,66, 4,22, 4,54, 4,3 bis 4,65 und 7,29 δ .

Infrarotspektralanalyse: Absorptionen bei 3460, 1740, 1610, 1585, 1495, 1215, 1175, 1125, 1105, 740 und 700 cm⁻¹.

Massenspektrum des Trimethylsilylderivats: hochauflösendes 65 Molekularion bei 468.2001.

Rf-Wert bei der Silicagel-Dünnschichtchromatographie auf Silicagel unter Verwendung von 15 % Aceton in Methylchlorid als Laufmittel: 0,25.

C. (2S,3S)-3-Hydroxymethyl-1,2,5-trihydroxypentan-1-(benzyläther) (Verbindung der Formel XXIV, worin R₃₄ für einen Benzylrest steht):

0,50 g des Reaktionsprodukts aus Teil B in 42 ml Benzol wird mit 0,685 g Bleitetraacetat behandelt. Nach 45-minütigem Rühren des Reaktionsgemischs bei Raumtemperatur wird es mit Salzlake verdünnt und mit Äthylacetat extrahiert. Die organischen Extrakte werden mit Wasser und Salzlake gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zu einem farblosen Öl eingeengt. Das Öl wird dann in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst und in eine auf 0°C gekühlte Suspension von 0,175 g Lithiumaluminiumhydrid in 10 ml Tetrahydrofuran eingetragen. Das hierbei erhaltene Gemisch wird bei einer Temperatur von 0 bis 25°C 3 h lang gerührt. Überschüssiges Reduktionsmittel wird durch tropfenweise Zugabe von 0,18 ml Wasser, 0,18 ml 15%iger wässriger Natriumhydroxidlösung und 0,54 ml Wasser zerstört. Danach wird das Gemisch durch Diatomeenerde filtriert, mit Tetrahydrofuran gewaschen und unter vermindertem Druck eingeengt. Hierbei erhält man 0,289 g Rohprodukt der Formel XXIV in Form eines farblosen Öls. Beim Chromatographieren auf 25 g Silicagel einer Teilchengröße von 0,066 bis 0,208 mm (gepackt und eluiert mit 40 % Aceton in Methylenchlorid) erhält man 0,185 g reines Produkt der Formel XXIV in Form eines farblosen Öls.

Kernresonanzspektralanalyse (in Deuteriochloroform):

Absorptionen bei 1,5 bis 2,0, 3,33, 3,45 bis 4,13, 4,57 und 7,33 δ.

Infrarotspektralanalyse: Absorptionen bei 3350, 1450, 1366, 1209, 1074, 1054, 1026, 738 und 700 cm⁻¹.

Massenspektrum des Trimethylsilylderivats: hochauflösendes Molekularion bei 456.2564 und andere Peaks bei 441, 349, 335, 276, 245, 155, 103 und 91.

Rf-Wert bei der Silicagel-Dünnschichtchromatographie auf Silicagel unter Verwendung von Aceton und Methylenchlorid im Verhältnis 1:1 als Laufmittel: 0,22.

D. (2S,3S)-3-Hydroxymethyl-1,2,5-trihydroxypentan-1-(benzyläther)-5-pivalat (Verbindung der Formel XXVII, worin R₁₂ einen tert.-Butylrest darstellt und R₃₄ für einen Benzylrest steht):

Ein Gemisch aus 0,79 g des Reaktionsprodukts aus Teil C, 40 ml Methylenchlorid und 0,37 g n-Butylboronsäure wird unter Rühren auf eine Temperatur von 50 bis 55°C erwärmt. Abdestilliertes Methylenchlorid wird in Mengen von 2,5 ml ersetzt, um ein konstantes Reaktionsvolumen aufrechtzuerhalten. Nach 2,5-stündiger Umsetzung wird das Reaktionsgemisch auf 10°C abgekühlt und mit 1,38 ml Triäthylamin in 0,61 ml Pivaloylchlorid behandelt. Danach wird das Reaktionsgemisch 3,5 h lang bei einer Temperatur von 10° bis 25°C und 48 h lang bei einer Temperatur von -14°C weitergerührt. Nach Zugabe von weiteren 1,38 ml Triäthylamin in 0,61 ml Pivaloylchlorid wird das Reaktionsgemisch erneut 3,5 h lang bei einer Temperatur von 0 bis 25°C gerührt. Nun wird das Reaktionsgemisch mit 1,4 ml Triäthylamin und 1,4 ml einer 85%igen wässrigen Milchsäurelösung behandelt. Nach 10- bis 15-minütigem Rühren wird das Reaktionsgemisch mit Salzlake verdünnt und mit Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit eiskalter 0,5m-wässriger Kaliumbisulfatlösung, gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung und Salzlake gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt, wobei 1,6 g Rohprodukt der Formel XXVI in Form eines lohfarbenen Öls erhalten werden. Dieses Öl wird in 20 ml Methanol, 4,0 ml einer 30%igen wässrigen Wasserstoffperoxidlösung und 4,0 ml gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung gelöst. Die erhaltene Lösung wird 30 min lang bei Raumtemperatur gerührt, mit Salzlake verdünnt und mit Äthylacetat extrahiert. Die organischen Extrakte werden dann mit Wasser und Salzlake gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt, wobei ein Rohprodukt der

Formel XXVII in Form eines fahlgelben Öls erhalten wird. Beim Chromatographieren auf 55 g Silicagel einer Teilchengröße von 0,066 bis 0,208 mm (gepackt mit 10 % Aceton in Methylenchlorid und eluiert mit 10 bis 20 % Aceton in Methylenchlorid) erhält man 0,652 g reines Produkt der Formel XXVII in Form eines farblosen Öls.

Kernresonanzspektralanalyse (in Deuteriochloroform):

Absorptionen bei 1,18, 1,75, 3,02, 3,48 bis 4,0, 4,14, 4,57 und 7,34 δ.

Infrarotspektralanalyse: Absorptionen bei 3438, 1727, 1483, 1454, 1401, 1368, 1288, 1167, 1104, 1030, 740 und 703 cm⁻¹.

Massenspektrum des Trimethylsilylderivats: hochauflösender Peak bei 257.1530, weitere Peaks bei 242, 217, 173, 159, 155, 143, 103, 91 und 57.

Rf-Wert bei der Silicagel-Dünnschichtchromatographie unter Verwendung von Aceton und Methylenchlorid im Verhältnis 3:7 als Laufmittel: 0,46.

E. 4β-Benzylloxymethyl-5α-(2'-hydroxyäthyl)-1,3-dioxan-2'-pivalat (Verbindung der Formel XXVIII, worin R₁₂ einen tert.-Butylrest darstellt und R₃₄ für einen Benzylrest steht):

Eine Lösung von 0,724 g des Reaktionsprodukts aus Teil D, 25 ml Toluol, 1,97 ml Dimethoxymethan und 0,04 g p-Toluolsulfonsäuremonohydrat wird 1,5 h lang bei einer Temperatur von 25°C gerührt. Nach Zugabe von weiteren 0,056 g p-Toluolsulfonsäuremonohydrat wird noch 2 h lang weitergerührt. Schliesslich werden weitere 1,97 ml Dimethoxymethan zugegeben, worauf das Reaktionsgemisch erneut 1,5 h lang bei einer Temperatur von 25°C und dann 2 h lang bei Rückflusstemperatur gerührt wird. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit Salzlake verdünnt und mit Äthylacetat extrahiert. Die erhaltenen organischen Extrakte werden mit gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung und Salzlake gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt, wobei 0,724 g Rohprodukt der Formel XXVIII in Form eines fahlgelben Öls erhalten wird. Beim Chromatographieren auf 75 g Silicagel einer Teilchengröße von 0,066 bis 0,208 mm (gepackt und eluiert mit 25 % Äthylacetat in einem handelsüblichen Gemisch aus isomeren Hexanen) erhält man 0,55 g reines Produkt der Formel XXVIII in Form eines farblosen Öls.

Kernresonanzspektralanalyse (in Deuteriochloroform):

Absorptionen bei 1,18, 1,2 bis 2,5, 3,13 bis 3,73, 4,02, 4,0 bis 4,11, 4,58, 4,64, 5,08 und 7,31 δ.

Infrarotspektralanalyse: Absorptionen bei 1726, 1481, 1454, 1401, 1365, 1285, 1184, 1156, 1084, 1044, 943, 742 und 704 cm⁻¹.

Rf-Wert bei der Silicagel-Dünnschichtchromatographie in Äthylacetat und einem handelsüblichen Gemisch aus isomeren Hexanen im Verhältnis 1:3 als Laufmittel: 0,26.

F. 4β-Hydroxymethyl-5α-(2'-hydroxyäthyl)-1,3-dioxan-2'-pivalat (Verbindung der Formel XXIX, worin R₁₂ einen tert.-Butylrest darstellt):

Ein Gemisch aus 0,548 g des Reaktionsprodukts aus Teil E, 10 ml 95%igen wässrigen Äthanol und 0,25 g eines 10 % Paladium-auf-Kohle-Katalysators wird bei einem Druck von 98,1 kPa hydriert. Nach etwa 3 h (Wasserstoffaufnahme: 1 Äquivalent) wird das Reaktionsgemisch durch Diatomeenerde filtriert, gründlich mit Äthylacetat gewaschen und unter vermindertem Druck eingeengt, wobei 0,366 g 4β-Hydroxymethyl-5α-(2'-hydroxyäthyl)-1,3-dioxan-2'-pivalat in Form eines farblosen Öls erhalten wird.

Kernresonanzspektralanalyse (in Deuteriochloroform):

Absorptionen bei 1,18, 1,2 bis 2,43, 3,13 bis 3,87, 3,87 bis 4,33, 4,04, 4,68 und 5,10 δ.

Infrarotspektralanalyse: Absorptionen bei 3478, 1726, 1483, 1460, 1401, 1368, 1284, 1163, 1076, 1041 und 943 cm⁻¹.

Beispiel 2

4 β -(Trans-1'-octenyl)-5 α -(2'-hydroxyäthyl)-1,3-dioxan (Verbindung der Formel XXXIV, worin Y₁ trans-CH=CH- bedeutet, M₇ und L₁ = α -H: β -H und R₇ für einen n-Butylrest steht):

Reaktionsschema B.

A. 4,18 g Chromtrioxid werden portionsweise bei einer Temperatur von 20° C in 6,75 ml Pyridin und 70 ml Dichlormethan eingetragen. Danach wird das Gemisch 2 h lang unter Argonatmosphäre gerührt. Das gerührte Gemisch wird nun rasch mit 1,05 g 4 β -Hydroxymethyl-5 α -(2'-hydroxymethyl-1,3-dioxan)-2'-pivalat in 7 ml Dichlormethan versetzt. Nach etwa 25 min wird das gesamte Reaktionsgemisch auf 100 g Silicagel chromatographiert, wobei ein Gemisch aus 35 % Äthylacetat in n-Hexan als Eluiermittel verwendet wird. Hierbei erhält man den dem primären Alkohol der Formel XXXI entsprechenden Aldehyd.

Als Alternative zu der Collins-Oxidation des vorhergehenden Absatzes erhält man den Aldehyd auch bei Verwendung eines Moffatt-Reagenses durch Auflösen von 250 mg 4 β -Hydroxymethyl-5 α -(2'-hydroxymethyl-1,3-dioxan)-2'-pivalat in 5,0 ml Toluol und Behandeln der erhaltenen Lösung mit 170 mg Dicyclohexylcarbodiimid in 1,5 ml Toluol und 0,5 ml 1m-Phosphorsäure in Dimethylsulfoxid. Nach 120 min wird das Reaktionsgemisch mit 302 mg von in 0,60 ml Methanol gelöster Oxalsäure behandelt. Nach dem Aufhören des Kohlendioxidweichens wird das Reaktionsgemisch filtriert und das Filtrat auf 20 g Silicagel unter Verwendung eines 1:4-Gemisches aus Äthylacetat und n-Hexan als Eluiermittel chromatographiert.

B. 4 β -(3-Oxo-trans-1-octenyl)-5 α -(2'-hydroxyäthyl)-1,3-dioxan-2'-pivalat:

425 mg des Reaktionsprodukts aus Teil A werden in 20 ml Diäthyläther gelöst, worauf die erhaltene Lösung mit 4,8 ml 0,5m-2-Oxoheptylidin-tri-n-butylphosphoran in Diäthyläther behandelt wird. Nach 20 min wird das Reaktionsgemisch eingedampft und der Rückstand auf 80 g Silicagel chromatographiert. Eluiert wird mit einem 1:1-Gemisch aus Äthylacetat und n-Hexan. Hierbei erhält man das reine Produkt enthaltende Fraktionen.

Andererseits wird eine Lösung von 1,309 g Dimethyl-2-oxoheptylphosphonat und 30 ml trockenen Tetrahydrofurans unter Rühren in eine kalte Lösung von 0,60 g Kalium-tert.-butoxid in 25 ml trockenen Tetrahydrofurans unter Stickstoffatmosphäre eingetragen. Nach 1,5-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird ein Teil des mit 7,0 ml Methylenchlorid verdünnten Reaktionsprodukts aus Teil A zugegeben. Nach 2-stündigem Rühren bei Raumtemperatur erfolgt noch eine Zugabe von 0,35 ml Essigsäure, worauf das erhaltene Gemisch unter vermindertem Druck eingeeengt wird. Der hierbei erhaltene Verdampfungsrückstand wird mit Äthylacetat verdünnt. Danach wird das erhaltene Gemisch mit mit Salzsäure angesauerter Salzlake und mit mit Natriumbicarbonat alkalisch gemachter Salzlake gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Beim Chromatographieren des Verdampfungsrückstandes erhält man das Produkt des vorhergehenden Absatzes.

C. 4 β -(3-Hydroxy-trans-1-octenyl)-5 α -(2'-hydroxyäthyl)-1,3-dioxan-2'-pivalat (Verbindung der Formel XXXII, worin R₁₂ für einen tert.-Butylrest steht, Y₁ = trans-CH=CH-, M₁ = Gemisch aus α -H: β -OH und α -OH: β -H, L₁ = α -H: β -H und R₇ einem n-Butylrest entspricht):

Ein Gemisch aus 2,18 g wasserfreien Zinkchlorids und 15 ml 1,2-Dimethoxyäthan wird unter Stickstoffatmosphäre und Rühren mit 0,61 g Borhydrid versetzt. Danach wird das erhaltene Gemisch 2 h lang bei Raumtemperatur gerührt und auf -15° C gekühlt. Nach tropfenweiser Zugabe während 2 min einer Lösung von 1,17 g des Reaktionsprodukts aus Teil B und 10 ml

Dimethoxyäthan wird das Reaktionsgemisch 2 h lang bei einer Temperatur von -15° C und danach 1 h lang bei einer Temperatur von 0° C gerührt. Unter Kühlen auf eine Temperatur von 0° C werden tropfenweise 4,4 ml Wasser zugesetzt, wobei gasförmiger Wasserstoff entweicht. Nun wird das erhaltene Gemisch mit 75 ml Äthylacetat verdünnt und durch Diatomeenerde filtriert. Das Filtrat wird mit 30 ml Salzlake gewaschen, worauf die organische Schicht über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt wird. Der hierbei erhaltene Verdampfungsrückstand wird auf Silicagel chromatographiert. Eluiert wird mit Äthylacetat in Hexan. Hierbei erhält man ein der Formel XXXII entsprechendes epimeres Alkoholgemisch.

Gegebenenfalls können diese epimeren Alkohole durch Chromatographieren auf Silicagel und Eluieren mit Methanol und 15 Chloroform getrennt werden.

D. 5 α -(2'-Hydroxyäthyl)-4 β -(3 α - oder -3 β -tert.-butyldimethylsilyloxy-trans-1-octenyl)-1,3-dioxan-2'-pivalat (Verbindung der Formel XXXIII, worin R₁₂ für einen tert.-Butylrest steht, Y₁ = trans-CH=CH-, M₇ ist α -tert.-Butyldimethylsilyloxy-: β -Wasserstoff oder α -Wasserstoff: β -tert.-Butyldimethylsilyloxy, L₁ = α -H: β -H und R₇ einen n-Butylrest darstellt):

Eine Lösung von 0,5 g des Reaktionsprodukts aus Teil C, 0,83 g Imidazol und 0,92 g tert.-Butyldimethylchlorsilen in 2 ml trockenen Dimethylformamids wird unter Stickstoffatmosphäre bei Raumtemperatur 20 h lang gerührt, worauf die erhaltene Lösung in einem Eisbad gekühlt und 6 ml Wasser versetzt wird. Nach 30 min wird das Gemisch in kalte Salzlake gegossen und mit Hexan extrahiert. Der organische Extrakt wird mit eiskalter 2n-Natriumbisulfatlösung, eiskalter gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Salzlake gewaschen und danach über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt, wobei das der Formel XXXIII entsprechende tert.-Butyldimethylsilylderivat erhalten wird. Wenn der 3 α -Hydroxyreaktionsteilnehmer aus Teil C verwendet wird, erhält man das entsprechende 3 α -tert.-Butyldimethylsilyloxyprodukt der Formel XXXIII. In ähnlicher Weise erhält man bei Verwendung des 3 β -Hydroxyreaktionsteilnehmers das entsprechende 3 β -tert.-Butyldimethylsilylprodukt.

E. 5 α -(2'-Hydroxyäthyl)-4 β -(trans-1-octenyl)-1,3-dioxan-2'-pivalat (Verbindung der Formeln XXXII bzw. XXXIII, worin R₁₂ für einen tert.-Butylrest steht, Y₁ = trans-CH=CH-, M₁ bzw. M₇ und L₁ = α -H: β -H und R₇ einen n-Butylrest darstellt):

15 ml Methylamin werden kondensiert und bei einer Temperatur von -30 bis -40° C gehalten, während 0,94 g des Reaktionsprodukts aus Teil D in 2 ml eines 1:10-Gemisches aus tert.-Butanol und Tetrahydrofuran zugegeben wird. Danach werden drei kleine Stücke metallischen Lithiums (etwa 1/2 cm lang) in einer Menge von einem Stück pro min zugegeben. 30 min nach der Lithiumzugabe werden 10 g festen Ammoniumchlorids zugesetzt. Das Methylamin wird nun unter einem Stickstoffstrom bei Raumtemperatur abdampfen gelassen. Nach Zugabe von eiskalter 2n-wässriger Natriumbisulfatlösung wird das erhaltene Gemisch mit 10 % Äthylacetat in Hexan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Salzlake gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt, wobei ein Produkt der Formeln XXXII bzw. XXXIII mit M₇ = α -H: β -H erhalten wird.

F. Das 5 β -(Trans-1'-octenyl)-5 α -(2'-hydroxyäthyl)-1,3-dioxan erhält man aus einer Lösung von 1,0 g des Reaktionsprodukts aus Teil E in 222 ml Methanol. Dieses Gemisch wird mit 15 ml einer 10%igen wässrigen Kaliumhydroxidlösung reagieren gelassen. Nach 48 h wird das Methanol unter vermindertem Druck praktisch vollständig abgedampft. Der hierbei erhaltene Verdampfungsrückstand wird zwischen Hexan einerseits und eiskalter 2n-Natriumbisulfatlösung und Salzlake andererseits verteilt, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Hierbei erhält man das gewünschte Produkt.

Beispiel 3

5 α -(2'-Hydroxyäthyl)-4 β -(3 α - oder -3 β -tert.-butyldimethylsilyloxy-trans-1-octenyl)-1,3-dioxan (Verbindung der Formel XXXIV, worin Y₁ = trans-CH=CH-, M₇ ist α -tert.-Butyldimethylsilyloxy; β -Wasserstoff bzw. α -Wasserstoff; β -tert.-Butyldimethylsilyloxy, L₁ = α -H; β -H und R₇ einen n-Butylrest darstellt):

Reaktionsschema B

Entsprechend Beispiel 2, Teil F lässt sich das Reaktionsprodukt von Beispiel 2, Teil D in 5 α -(2'-Hydroxyäthyl)-4 β -(3 α - oder -3 β -tert.-butyldimethylsilyloxy-trans-1-octenyl)-1,3-dioxan umwandeln.

Entsprechend den Beispielen 2 und 3 und unter Verwendung eines geeigneten Wittig-Reagens in Beispiel 2, Teil B erhält man sämtliche verschiedenen Verbindungen der Formel XXXIV von Reaktionsschema B.

Beispiel 4

5-Oxa-9,11,15-tridesoxy-10-oxa-TXB₁, Methylester (Verbindung der Formel XLIII, worin X₁ der Formel -COOCH₃ entspricht, g = 1, Y₁ ist trans-CH=CH-, L₁ und M₁ = α -H; β -H und R₇ einen n-Butylrest darstellt):

Reaktionsschema C

Eine Lösung von 1,77 g Kalium-tert.-butoxid in 30 ml Tetrahydrofuran wird bei einer Temperatur von 0°C unter Rühren zu einer Lösung des der Formel XXXIV entsprechenden Reaktionsprodukts von Beispiel 2 in 30 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Das erhaltene Gemisch wird 5 min lang bei einer Temperatur von 0°C gerührt und danach mit 5 ml trimethylortho-4-brombutyrat versetzt. Danach wird noch 2 h lang bei einer Temperatur von 0°C und 16 h bei einer Temperatur von etwa 25°C gerührt. Danach wird das Gemisch mit 30 ml Dimethylformamid und 0,5 g Kalium-tert.-butoxid versetzt und 20 h lang gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird der Verdampfungsrückstand mit Wasser und einem 3:1-Gemisch aus Diäthyläther und Dichlormethan aufgenommen. Die hierbei erhaltene organische Phase wird mit Wasser und Salzlake gewaschen, getrocknet und bis zu einem Rückstand eingeeengt. Der erhaltene Verdampfungsrückstand wird bei 0°C in 6 ml Methanol gelöst und mit 15 ml kaltem Wasser, das 2 Tropfen Essigsäure enthält, behandelt. Danach wird das Gemisch bei 0°C 5 min lang gerührt und mit 200 ml Diäthyläther, 50 ml Dichlormethan und 200 ml Salzlake ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit Salzlake gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der hierbei erhaltene Verdampfungsrückstand wird einer Silicagel-Chromatographie unterworfen, wobei reiner 5-Oxa-9,11,15-tridesoxy-10-oxa-TXB₁, Methylester erhalten wird.

Entsprechend Beispiel 4, jedoch unter Verwendung der 3 α -tert.-Butyldimethylsilyloxy- bzw. 3 β -tert.-Butyldimethylsilyloxyverbindungen der Formel XXXIV erhält man den entsprechenden tert.-Butyldimethylsilyläther der Formel XLII. Dieser Äther der Formel XLII wird dann durch Auflösen in Tetrahydrofuran, 2-stündiges Behandeln mit einer Lösung von Tetra-n-butylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran bei 65°C und anschliessendes Abkühlen auf 25°C zu dem 5-Oxa-9,11-didesoxy-10-oxa-TXB₁, Methylester der Formel XLIII hydrolysiert. Das Reaktionsprodukt erhält man durch Einengen unter vermindertem Druck, Verdünnen mit Salzlake, Einengen mit Äthylacetat, Waschen der organischen Extrakte mit Kaliumbisulfat und Salzlake, Trocknen über Magnesiumsulfat und Einengen zu einem Rückstand.

Unter Verwendung der verschiedenen Verbindungen der Formel XXXIV aus den Beispielen 2 und 3 erhält man verschiedene Produkte der Formel XLIII mit X₁ gleich -CO₂CH₃. Die entspre-

chende Säure erhält man durch Verseifen des Esters (vgl. Beispiel 2, Teil F). Die Salze lassen sich daraus durch Neutralisation herstellen. Andere Ester, die entsprechenden primären Alkohole, die verschiedenen beschriebenen Amide und verschiedene Amine erhält man in üblicher bekannter Weise (vgl. beispielsweise US-PS 4 109 082, 4 112 224, 4 070 384, 4 073 808, 4 028 419 und 4 100 192).

Beispiel 5

4-Oxa-9,11,15-tridesoxy-10-oxa-TXB₁, Methylester (Verbindung der Formel LV, worin X₁, g, Y₁, M₁, L₁ und R₇ die im Beispiel 4 angegebene Bedeutung besitzen):

Reaktionsschema D

A. Das Reaktionsprodukt von Beispiel 2 wird durch Oxidation entsprechend Beispiel 2, Teil A zu dem dem primären Alkohol der Formel LI entsprechenden Aldehyd oxidiert.

B. 4 β -(trans-1'-Octenyl)-5 α -(3'-methoxy-cis-2'-propenyl)-1,3-dioxan (Verbindung der Formel LII, worin R₂₆ für einen Methylrest steht und Y₁, M₁, L₁ und R₇ die im Beispiel 4 angegebene Bedeutung besitzen):

Eine Suspension von 32,4 g Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid in 150 ml Tetrahydrofuran wird auf eine Temperatur von -15°C gekühlt und mit 69,4 ml n-Butyllithium in Hexan (1,6m) in 45 ml Tetrahydrofuran versetzt. Nach 30 min wird das Reaktionsprodukt aus Teil A in 90 ml Tetrahydrofuran zugegeben, worauf das erhaltene Gemisch 1,5 h lang unter Erwärmen lassen auf Raumtemperatur gerührt wird. Danach wird die Lösung unter vermindertem Druck eingeeengt. Der hierbei erhaltene Verdampfungsrückstand wird zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Die organische Phase wird getrocknet und eingeeengt, worauf der Verdampfungsrückstand auf Silicagel chromatographiert wird. Hierbei erhält man die Verbindung der Formel LII mit R₂₆ gleich einem Methylrest.

C. 4 β -(trans-1'-Octenyl)-5 α -(3'-oxopropyl)-1,3-dioxan (Verbindung der Formel LIII, worin Y₁, M₁, L₁ und R₇ die im Beispiel 4 angegebene Bedeutung besitzen):

Das Reaktionsprodukt aus Teil B in 20 ml Tetrahydrofuran wird 2,5 h lang bei einer Temperatur von etwa 55°C mit 50 ml einer 66%igen wässrigen Essigsäurelösung reagieren gelassen, worauf das erhaltene Gemisch unter vermindertem Druck eingeeengt wird. Nach Zugabe von Toluol zu dem Verdampfungsrückstand wird die Lösung erneut eingeeengt. Danach wird auf Silicagel chromatographiert und mit einem 6:1-Gemisch aus Chloroform und Methanol eluiert. Hierbei erhält man das Produkt der Formel LIII.

D. 4 β -(trans-1'-Octenyl)-5 α -(3'-hydroxypropyl)-1,3-dioxan (Verbindung der Formel LIV, worin Y₁, M₁, L₁ und R₇ die im Beispiel 4 angegebene Bedeutung besitzen):

Eine Lösung des Reaktionsprodukts aus Teil C in 20 ml Toluol wird auf -78°C gekühlt und mit 10 ml einer 10%igen Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol reagieren gelassen. Das Reaktionsgemisch wird solange gerührt, bis eine dünnschichtchromatographische Analyse zeigt, dass die Reduktion des Alkohols vollständig ist. Nach Entfernen des Kühlbades wird langsam ein Gemisch aus Tetrahydrofuran und Wasser zugegeben. Danach wird das Reaktionsgemisch gerührt, sich auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und durch Diatomeenerde filtriert. Der hierbei erhaltene Filterkuchen wird mit Toluol gespült. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt, wobei das Produkt der Formel LIV erhalten wird.

E. Die gewünschte Verbindung erhält man aus der Verbindung der Formel LIV durch Behandeln mit Trimethyl-ortho-3-brompropionat entsprechend Beispiel 4.

Bei der Durchführung der im Beispiel 4 beschriebenen verschiedenen Alternativmassnahmen erhält man aus der Verbindung der Formel LI verschiedene Produkte der Formel LV einschliesslich der jeweiligen Ester, Salze, primären Alkohole, Amine und Amide.

Beispiel 6

4 β -(trans-(1'-Octenyl)-5 α -(2'-oxoäthyl)-1,3-dioxan (Verbindung der Formel XXXVI, worin Y₁ = trans-CH=CH-, L₁ und M₁ = α -H: β -H und R₇ einen n-Butylrest darstellt):

Reaktionsschema B

Entsprechend Beispiel 2, Teil A wird das Reaktionsprodukt des Beispiels 2 zu einer Verbindung der Formel XXXVI oxidiert.

Beispiel 7

4 β -(3 α - oder -3 β -Hydroxy-trans-1'-octenyl)-5 α -(2'-oxoäthyl)-1,3-dioxan (Verbindung der Formel XXXVI, worin Y₁ = trans-CH=CH-, L₁ ist α -Wasserstoff: β -Wasserstoff, M₁ ist α -Hydroxy: β -Wasserstoff bzw. α -Wasserstoff: β -Hydroxy und R₇ einen n-Butylrest darstellt):

Reaktionsschema B

A. 4 β -(3 α - bzw. -3 β -tert.-Butyldimethylsilyloxy-trans-1'-octenyl)-5 α -(2'-oxoäthyl)-1,3-dioxan (Verbindung der Formel XXXV, worin Y₁ = trans-CH=CH-, M₁ ist α -Trimethylsilyloxy: β -Wasserstoff bzw. α -Wasserstoff: β -Trimethylsilyloxy, L₁ ist α -Wasserstoff: β -Wasserstoff und R₇ einen n-Butylrest darstellt):

Entsprechend Beispiel 2, Teil A wird das Reaktionsprodukt von Beispiel 2 in eine Verbindung der Formel XXXV überführt.

B. Eine Lösung des Reaktionsprodukts aus Teil A in einem 20:10:3-Gemisch aus Essigsäure, Wasser und Tetrahydrofuran wird 18 h lang unter Stickstoffatmosphäre bei einer Temperatur von 25°C gerührt, dann in Salzlake gegossen und mit Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Natriumbicarbonatlösung und Salzlake gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt, wobei ein Rohprodukt der Formel XXXVI erhalten wird. Beim Chromatographieren auf Silicagel erhält man reines 5 β -(3 α - oder -3 β -Hydroxy-trans-1'-octenyl)-5 α -(2'-oxoäthyl)-1,3-dioxan der Formel XXXVI.

Beispiel 8

9,11,15-Tridesoxy-10-oxa-TXB₂ (Verbindung der Formel LXII, worin X₁ ist -COOH, R₂ ein Wasserstoffatom darstellt, g = 1, m = 1, Y₁ ist trans-CH=CH-, L₁ und M₁ = α -H: β -H und R₇ einen n-Butylrest darstellt):

Reaktionsschema E

1,06 g 4-Carboxybutyltriphenylphosphoniumbromid in Benzol werden in ein Gemisch aus 0,208 g (57%ige Dispersion in Öl) Natriumhydrid in 30 ml Dimethylsulfoxid eingetragen. Das hierbei erhaltene Wittig-Reagens wird mit dem Reaktionsprodukt von Beispiel 6 (1 Äquivalent) in 20 ml dimethylsulfoxid vereinigt, worauf das Gemisch 12 h lang bei Raumtemperatur gerührt, mit 200 ml Toluol verdünnt und mit Kaliumsulfat gewaschen wird. Die zwei unteren Schichten werden mit Dichlormethan gewaschen, worauf die organischen Phasen vereinigt, mit Salzlake gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt werden. Beim Chromatographieren des Rückstandes auf Silicagel erhält man reines Produkt der Formel LXII.

Entsprechend den Massnahmen der Beispiele 6 und 7 erhält man aus den verschiedenen Verbindungen der Formel XXXIV der Beispiele 2 und 3 die verschiedenen Aldehyde der Formel LXI mit m = 1. Die erhaltenen Aldehyde lassen sich in Verbindungen der Formel LXII mit m = 1 überführen, indem man geeignete Wittig-Reagentien, z. B. 4-Carboxybutyltriphenylphosphoniumbromid, 5-Carboxybromtriphenylphosphoniumbromid, 6-Carboxyhexyltriphenylphosphoniumbromid oder 4,4-Difluor-4-carboxybutyltriphenylphosphoniumbromid, verwendet.

In entsprechender Weise lassen sich gemäss Beispiel 8 unter Verwendung der verschiedenen Verbindungen der Formel LXI mit m = 2 (vgl. Beispiel 5, Teil C) oder nach sonstigen im Beispiel 5 beschriebenen Verfahren aus geeigneten Ausgangsmaterialien die verschiedenen Carbonsäuren der Formel LXII mit m = 2 und p = 0 herstellen.

Beispiel 9

9,11,15-Tridesoxy-10-oxa-TXB₁ (Verbindung der Formel LXIII, worin X₁, R₂, g, Y₁, L₁, M₁ und R₇ die im Beispiel 8 angegebene Bedeutung besitzen):

Reaktionsschema E

Das Reaktionsprodukt des Beispiels 8, ein 5% Rhodium-auf-Aluminiumoxid-Katalysator und Äthylacetat werden bei einer Temperatur von 0°C solange bei 98,1 kPa Wasserstoffdruck gerührt, bis 1 Äquivalent Wasserstoff aufgenommen ist. Danach wird das erhaltene Gemisch zur Entfernung des Katalysators filtriert. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck eingengt. Der hierbei erhaltene Verdampfungsrückstand wird auf Silicagel chromatographiert, wobei reines Produkt der Formel LXIII enthaltende Fraktionen aufgefangen werden.

Entsprechend Beispiel 9 lassen sich die verschiedenen Verbindungen der Formel LXII in die entsprechenden Verbindungen der Formel LXIII überführen.

Ferner lassen sich die verschiedenen Produkte der Beispiele 8 und 9 in die entsprechenden Ester, Salze, Amide, Amine oder primären Alkohole überführen.

Beispiel 10

trans-2,3-Didehydro-9,11,15-tridesoxy-10-oxa-TXB₁, Methyl-ester (Verbindung der Formel LXXXV, worin X₁ der Formel -COOCH₃ entspricht, g = 1, Y₁ ist trans-CH=CH-, L₁ und M₁ = α -H: β -H und R₇ einen n-Butylrest darstellt):

Reaktionsschema G

A. 2-Phenylselenidyl-9,11,15-tridesoxy-10-oxa-TXB₁, Methyl-ester (Verbindung der Formel LXXXII, worin R₁₂ einen Methylrest darstellt und g, Y₁, L₁, M₁ und R₇ die angegebene Bedeutung besitzen):

Ein Gemisch aus N-Isopropylcyclohexylamin in 30 ml Tetrahydrofuran wird 15 min lang auf eine Temperatur von -28°C gekühlt und mit 2,4 g 9,11,15-Tridesoxy-10-oxa-TXB₁, Methyl-ester in 20 ml Tetrahydrofuran versetzt. Nach Zugabe von 4,7 ml 1,6m n-Butyllithium in Hexan wird das Reaktionsgemisch 30 min lang gerührt. Dann werden bei einer Temperatur von -78°C 1,76 g Diphenylselenid in 15 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Nach weiterem einstündigen Rühren wird das Gemisch sich auf 0°C erwärmen gelassen, in 150 ml Ammoniumchloridlösung und 150 ml Diäthyläther gegossen und mit Diäthyläther extrahiert. Die ätherischen Extrakte werden mit Wasser und Salzlake gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Einengen unter vermindertem Druck erhält man ein Rohprodukt der Formel LXXXII.

B. 3,29 g einer 30%igen wässrigen Wasserstoffperoxidlösung werden bei Raumtemperatur zu dem Reaktionsprodukt aus Teil

A in 65 ml Methylenchlorid zugegeben. Nun wird 1 h lang kräftig gerührt, worauf die gebildeten beiden Schichten voneinander getrennt werden. Die organische Schicht wird mit einer 5%igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung, gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Salzlauge gewaschen. Die wässrigen Waschwässer werden mit Methylenchlorid extrahiert, worauf die vereinigten organischen Extrakte zur Bildung eines Rohprodukts getrocknet werden. Beim Chromatographieren auf Silicagel

erhält man reinen trans-2,3-Didehydro-9,11,15-tridesoxy-10-oxa-TXB₁, Methylester.

Entsprechend Beispiel 10, jedoch unter Verwendung der verschiedenen TXB₁-Verbindungen der Formel LXXXI erhält man die verschiedenen, der Formel LXXXV entsprechenden trans-2,3-Didehydro-carbonsäuren, Ester und Salze. Die betreffenden Carbonsäuren, Ester und Salze lassen sich in die entsprechenden Amide, Amine und primären Alkohole überführen.