
Octrooiraad



⑫ A **Terinzagelegging** ⑪ **8601025**

Nederland

⑲ NL

- ⑤4 **Cyclopentylethers en de bereiding daarvan en farmaceutisch
preparaat.**
- ⑤1 Int.Cl.: C07C.177/00, A61K31/557.
- ⑦1 Aanvrager: Glaxo Group Limited te Londen, Groot-Britannië.
- ⑦4: Gem.: Ir. L.W. Kooy c.s.
Octroobureau Vriesendorp & Gaade
Dr. Kuyperstraat 6
2514 BB. 's-Gravenhage.

-
- ②1 Aanvraag Nr. 8601025.
- ②2 Ingediend 22 april 1986.
- ③2 Voorrang vanaf 23 april 1985.
- ③3 Land van voorrang: Groot-Britannië (GB).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 8510277 .
- ⑥2 --

-
- ④3 Ter inzage gelegd 17 november 1986.

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

Cyclopentylethers en de bereiding daarvan en farmaceutisch preparaat.

5 Prostaglandine E₂ is een in de natuur voorkomende stof, die vele fysiologische werkingen vertoont. Het remt bijvoorbeeld de maagzuur-afscheiding en verschaft een maag-darm-celbescherming, het verlaagt de bloeddruk, stimuleert en ontspant de gladde spieren, het remt de plaatjes-aggregatie en het remt de lipolyse.

10 Synthetische PGE₂-analogen bieden de mogelijkheid van een verschillend vermogen, een langere duur van de activiteit en een verhoogde selectiviteit van de werking en zijn daarom van aanzienlijk belang.


15 Vele verschillende PGE₂-analogen zijn in het verleden voorgesteld voor toepassing in de geneeskunde, maar in slechts één geval zijn 13-oxa-verbindingen voor dit doel voorgesteld. Aldus beschrijft het Britse octrooischrift 2.082.176A een groep van verbindingen, die 2-(heptyloxy)-3-hydroxy-5-oxo-cyclopentaaanheptaanzuur en een 15-hydroxy-derivaat daarvan omvat. Deze verbindingen worden vermeld de bloedplaatjes-aggregatie te remmen en een broncho-verwijdende activiteit te bezitten en worden voorgesteld ten gebrooike als
20 anti-thrombotische of anti-asthmatische middelen.


Gevonden werd nu een nieuwe groep van cyclopentylethers, die een activiteit van het PGE₂-type bezitten. De verbindingen in deze groep bezitten een bijzonder bruikbaar profiel van biologische werking. In het bijzonder vertonen zij een sterk vermogen en een lange werkingsduur met betrekking tot de remming van de maagzuur-afscheiding en de maag-darm-celbescherming en op grond daarvan zijn zij van belang bij de behandeling van ulcers.

30 De uitvinding voorziet aldus in verbindingen met de algemene formule 1, waarin n 1 of 2 is, m 2-5 is en X voorstelt cis- of trans -CH=CH- of -CH₂-CH₂-, of m 1-4 is en

2001025

X voorstelt $-\text{CH}=\text{C}=\text{CH}-$, R_1 voorstelt (a) fenyl $\overline{\quad}$ eventueel gesubstitueerd door C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkanoyl, methylthio, methylsulfinyl, methylsulfonyl, halogeen (bijvoorbeeld chloor of broom), $-\text{CO}_2\text{R}_2$ $\overline{\quad}$ waarin R_2 voorstelt een waterstofatoom of C_{1-4} alkyl of fenyl $\overline{\quad}$, $-\text{NHCOR}_2$ $\overline{\quad}$ waarin R_2 de boven aangegeven betekenissen bezit of voorstelt een fenylgroep, eventueel gesubstitueerd door hydroxyl, $\text{CH}_3\text{CONH}-$ of

 $-\text{CONH}-$, $-\text{CONR}_3\text{R}_4$ $\overline{\quad}$ waarin R_3 en R_4 gelijk of verschillend kunnen zijn en elk voorstellen een waterstofatoom of een C_{1-4} alkylgroep $\overline{\quad}$, $-\text{NHCONH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CONH}_2)\text{NHCOCH}_3$, of

$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CONH}_2)\text{NHCO}-$  $\overline{\quad}$ of (b) 2-naftyl, en Y voorstelt een groep met de formule 4, waarin R_5 , R_6 en R_7 elk voorstellen een waterstofatoom of een methylgroep en ten minste één daarvan een waterstofatoom is, en Ar voorstelt een fenylgroep (eventueel gesubstitueerd door één of twee C_{1-4} alkyl-, C_{1-4} alkoxy-, C_{1-4} alkylthio-, C_{1-4} alkylsulfinyl-, C_{1-4} alkylsulfonyl-, halogeen- of trifluormethylgroepen), en de fysiologisch aanvaardbare zouten daarvan.

De in deze beschrijving vermelde structuurformules omvatten de enantiomeren van elk van de betreffende verbindingen zowel als de mengsels van de enantiomeren, waaronder de racematen.

In het algemeen zijn de verbindingen met de formule 1, waarin het koolstofatoom, dat de groep $-(\text{CH}_2)_n\text{X}(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{R}_1$ draagt, en/of het koolstofatoom in de groep Y, dat de $-\text{OH}$ -groep draagt (in het bijzonder de eerste), in de R-configuratie en mengsels, die dergelijke isomeren bevatten, genieten de voorkeur.

De hierboven bij de definitie van de verbindingen met de formule 1 genoemde alkylgroepen kunnen recht of vertakt zijn.


Wanneer R_1 in de verbindingen met de formule

1 fenyl, gesubstitueerd door een groep $-\text{CO}_2\text{H}$, voorstelt kunnen de verbindingen een zoutvorming aangaan met basen. Voorbeelden van geschikte zouten zijn alkalimetaal (bijvoorbeeld natrium en kalium) zouten.


5 In de verbindingen, waarin X voorstelt $-\text{CH}=\text{CH}-$ of $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, is m bij voorkeur 3 wanneer n 1 is, en is m bij voorkeur 2 of 4 wanneer n 2 is. Wanneer X voorstelt $-\text{CH}=\text{C}=\text{CH}-$ is m bij voorkeur 2 en is n 1, en 1 of 3 wanneer n 2 is.

10 Wanneer X voorstelt $-\text{CH}=\text{CH}-$ is deze bij voorkeur cis- $-\text{CH}=\text{CH}-$.

Wanneer R_1 een gesubstitueerde fenylgroep voorstelt kan deze bijvoorbeeld zijn fenyl, op de meta-, ortho- of, in het bijzonder, para-plaatsen gesubstitueerd door een
15 chloor- of broomatoom of een methyl-, ethyl-, propyl-, n-butyl-, t-butyl-, methoxy-, ethoxy-, propoxy-, butoxy-, acetyl-, propionyl-, methylthio, methylsulfinyl-, methylsulfonyl-,

20 $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2$ -, $-\text{NHCHO}$, $-\text{NHCOC}_3$,

benzoylamino-, (acetylamino)benzoylamino-, (hydroxy)benzoylamino-, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CONH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCONH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CONH}_2)\text{NHCOC}_3$ of

25 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CONH}_2)\text{NHCOC}$ - groep.

Bijzonder bruikbare substituenten, die aanwezig kunnen zijn aan een gesubstitueerde fenyl-groep R_1 , omvatten C_{1-4} alkoxy-, C_{1-4} alkanoyl-, methylthio-, methylsulfonyl-, $-\text{CO}_2R_2$, $-\text{NHCOR}_2$, $-\text{CONR}_3R_4$ [waarbij R_2 , R_3 en R_4
30 de bij de formule 1 aangegeven betekenissen bezitten], $-\text{NHCONH}_2$ of $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CONH}_2)\text{NHCOC}_3$ groepen. Bijzonder bruikbare substituenten van dit type omvatten methoxy, acetyl, methylthio, methylsulfonyl, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHCOC}_3$, benzoylamino, (p-acetylamino)benzoylamino, (p-hydroxy)benzoylamino,
35 $-\text{CONH}_2$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCONH}_2$ of $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CONH}_2)\text{NHCOC}_3$.

De groep R_1 is bij voorkeur een gesubstitu-

eerde fenylgroep, waarbij de substituent aanwezig kan zijn op de meta-, ortho- of, in het bijzonder, para-plaatsen, of is een 2-naftyl-groep.

5 De verbindingen, waarin R_1 een fenylgroep, gesubstitueerd (in het bijzonder op de para-plaats) door een methoxy-, acetyl-, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHCOCH}_3$, benzoylamino-, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ of $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CONH}_2)\text{NHCOCH}_3$ groep, is of R_1 een 2-naftyl-groep is, zijn in het bijzonder bruikbaar.

10 In de groep Y zijn R_6 en R_7 bij voorkeur waterstofatomen. Verbindingen, waarin R_5 voorstelt H of $-\text{CH}_3$ en R_6 en R_7 waterstofatomen zijn, genieten eveneens de voorkeur.

15 Wanneer de Ar-fenylgroep gesubstitueerd is kan de substituent aanwezig zijn op de meta-, ortho- of para-plaatsen en kan deze bijvoorbeeld methyl, ethyl, propyl, butyl, methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, methylthio, methylsulfinyl, methylsulfonyl, fluor, chloor, broom of trifluormethyl zijn. Bij voorkeur is slechts één enkele substituent aanwezig, in het bijzonder op de para-plaats. In het algemeen is Ar bij voorkeur fenyl of fenyl, gesubstitueerd door halogeen, in het bijzonder fluor of chloor.

20 De bovengenoemde voorkeuren zijn zowel afzonderlijk als in combinatie met één of meer van de andere vermelde voorkeuren van toepassing.

25 Een voorkeursgroep van verbindingen volgens de uitvinding bezit dus de formule 1, waarin X voorstelt $-\text{CH}=\text{CH}-$ of $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ en n 1 is en m 3 is of n 2 is en m 2 of 4 is, of X voorstelt $-\text{CH}=\text{C}=\text{CH}-$ en n 1 is en m 2 is of n 2 is en m 1 of 3 is, R_1 voorstelt een fenylgroep, gesubstitueerd (bij voorkeur op de para-plaats) door een methoxy-, acetyl-, 30 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHCOCH}_3$, benzoylamino-, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ of $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CONH}_2)\text{NHCOCH}_3$ groep, of R_1 voorstelt een 2-naftyl-groep, R_5 voorstelt een waterstofatoom of een methylgroep, R_6 en R_7 voorstellen waterstofatomen, en Ar voorstelt fenyl of fenyl, gesubstitueerd door fluor of chloor.

35 Verbindingen van dit type, waarin het koolstofatoom, dat de $-(\text{CH}_2)_n\text{X}(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{R}_1$ groep draagt, in de R-

configuratie is, genieten in het bijzonder de voorkeur. Verbindingen van dit type, die in het bijzonder de voorkeur genieten, zijn de verbindingen, waarin R₁ voorstelt een fenylgroep, gesubstitueerd (bij voorkeur op de para-plaats) door benzoylamino of -CONH₂, in het bijzonder de eerste.

Een bijzonder bruikbare groep van verbindingen volgens de uitvinding wordt gevormd door de volgende verbindingen:

10
$$\left[\begin{array}{l} \text{1R} \\ \text{1}\alpha \end{array} \right] (\text{Z}) . 2\beta (\text{R}^*) . 3\alpha \left[\begin{array}{l} \text{7} \\ \text{7} \end{array} \right] (-) - 4 - \text{acetylphenyl-} \\ \text{7-} \left[\begin{array}{l} \text{3} \\ \text{3} \end{array} \right] \text{-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-fenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl} \left[\begin{array}{l} \text{7} \\ \text{7} \end{array} \right] \text{-5-heptenoaat,}$$

$$\left[\begin{array}{l} \text{1R} \\ \text{1}\alpha \end{array} \right] (\text{Z}) . 2\beta (\text{R}^*) . 3\alpha \left[\begin{array}{l} \text{7} \\ \text{7} \end{array} \right] (-) - 4 - (\text{acetyl-} \\ \text{amino)phenyl-7-} \left[\begin{array}{l} \text{3} \\ \text{3} \end{array} \right] \text{-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-fenoxypropoxy)-5-} \\ \text{oxocyclopentyl} \left[\begin{array}{l} \text{7} \\ \text{7} \end{array} \right] \text{-5-heptenoaat,}$$

15
$$\left[\begin{array}{l} \text{1R} \\ \text{1}\alpha \end{array} \right] (\text{Z}) . 2\beta (\text{R}^*) . 3\alpha \left[\begin{array}{l} \text{7} \\ \text{7} \end{array} \right] (-) - 4 - (\text{benzoyl-} \\ \text{amino)phenyl-7-} \left[\begin{array}{l} \text{3} \\ \text{3} \end{array} \right] \text{-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-fenoxypropoxy)-5-} \\ \text{oxocyclopentyl} \left[\begin{array}{l} \text{7} \\ \text{7} \end{array} \right] \text{-5-heptenoaat,}$$

20
$$\left[\begin{array}{l} \text{1R} \\ \text{1}\alpha \end{array} \right] (\text{Z.S}^*) . 2\beta (\text{R}^*) . 3\alpha \left[\begin{array}{l} \text{7} \\ \text{7} \end{array} \right] (+) - 4 - \left[\begin{array}{l} \text{2} \\ \text{2} \end{array} \right] \text{-} (\text{ace-} \\ \text{tylamino)-3-amino-3-oxopropyl} \left[\begin{array}{l} \text{7} \\ \text{7} \end{array} \right] \text{phenyl-7-} \left[\begin{array}{l} \text{3} \\ \text{3} \end{array} \right] \text{-hydroxy-2-(2-hydroxy-} \\ \text{3-fenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl} \left[\begin{array}{l} \text{7} \\ \text{7} \end{array} \right] \text{-5-heptenoaat,}$$

$$\left[\begin{array}{l} \text{1R} \\ \text{1}\alpha \end{array} \right] (\text{Z}) . 2\beta (\text{R}^*) . 3\alpha \left[\begin{array}{l} \text{7} \\ \text{7} \end{array} \right] (-) - 4 - (\text{amino-} \\ \text{carbonyl)phenyl-7-} \left[\begin{array}{l} \text{3} \\ \text{3} \end{array} \right] \text{-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-fenoxypropoxy)-5-} \\ \text{oxocyclopentyl} \left[\begin{array}{l} \text{7} \\ \text{7} \end{array} \right] \text{-5-heptenoaat,}$$

25
$$\left[\begin{array}{l} \text{1R} \\ \text{1}\alpha \end{array} \right] (\text{Z}) . 2\beta (\text{R}^*) . 3\alpha \left[\begin{array}{l} \text{7} \\ \text{7} \end{array} \right] (-) - 3 - (\text{benzoyl-} \\ \text{amino)phenyl-7-} \left[\begin{array}{l} \text{3} \\ \text{3} \end{array} \right] \text{-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-fenoxypropoxy)-5-oxo-} \\ \text{cyclopentyl} \left[\begin{array}{l} \text{7} \\ \text{7} \end{array} \right] \text{-5-heptenoaat,}$$

$$\left[\begin{array}{l} \text{1R} \\ \text{1}\alpha \end{array} \right] (\text{Z}) . 2\beta (\text{R}^*) . 3\alpha \left[\begin{array}{l} \text{7} \\ \text{7} \end{array} \right] (-) - 4 - (\text{N.N-di-} \\ \text{methylaminocarbonyl)phenyl-7-} \left[\begin{array}{l} \text{3} \\ \text{3} \end{array} \right] \text{-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-fenoxy-} \\ \text{propoxy)-5-oxocyclopentyl} \left[\begin{array}{l} \text{7} \\ \text{7} \end{array} \right] \text{-5-heptenoaat,}$$

30
$$\left[\begin{array}{l} \text{1R} \\ \text{1}\alpha \end{array} \right] (\text{Z}) . 2\beta (\text{R}^*) . 3\alpha \left[\begin{array}{l} \text{7} \\ \text{7} \end{array} \right] (-) - \text{methyl-4-} \\ \left[\begin{array}{l} \text{7} \\ \text{7} \end{array} \right] \text{-} \left[\begin{array}{l} \text{3} \\ \text{3} \end{array} \right] \text{-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-fenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl} \left[\begin{array}{l} \text{7} \\ \text{7} \end{array} \right] \text{-1-oxo-5-heptenyl} \left[\begin{array}{l} \text{7} \\ \text{7} \end{array} \right] \text{oxy} \left[\begin{array}{l} \text{7} \\ \text{7} \end{array} \right] \text{benzoaat,}$$

35
$$\left[\begin{array}{l} \text{1R} \\ \text{1}\alpha \end{array} \right] (\text{Z}) . 2\beta (\text{R}^*) . 3\alpha \left[\begin{array}{l} \text{7} \\ \text{7} \end{array} \right] \text{-2-nafthalenyl-7-} \\ \left[\begin{array}{l} \text{3} \\ \text{3} \end{array} \right] \text{-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-fenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl} \left[\begin{array}{l} \text{7} \\ \text{7} \end{array} \right] \text{-5-} \\ \text{heptenoaat,}$$

$$\left[\begin{array}{l} \text{1R} \\ \text{1}\alpha \end{array} \right] (\text{Z}) . 2\beta . 3\alpha \left[\begin{array}{l} \text{7} \\ \text{7} \end{array} \right] (-) - 4 - (\text{benzoylamino)-}$$

fenyl-7- $\bar{\bar{3}}$ -hydroxy-2-(2-hydroxy-2-methyl-3-fenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl $\bar{\bar{7}}$ -5-heptenoaat,

$\bar{\bar{1R}}-\bar{\bar{1\alpha}}(Z) . 2\beta . 3\alpha \bar{\bar{7}} \bar{\bar{7}}-4$ -methoxyfenyl-7- $\bar{\bar{2}}$ - $\bar{\bar{3}}$ -(4-fluorfenoxy)-2-hydroxypropoxy $\bar{\bar{7}}$ -3-hydroxy-5-oxocyclopentyl $\bar{\bar{7}}$ -5-heptenoaat,

$\bar{\bar{1R}}-\bar{\bar{1\alpha}}(Z) . 2\beta(R^*) . 3\alpha \bar{\bar{7}} \bar{\bar{7}}-(-)-4$ -(benzoylamino)fenyl-7- $\bar{\bar{3}}$ -hydroxy-2-(2-hydroxy-3-fenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl $\bar{\bar{7}}$ -4-heptenoaat,

$\bar{\bar{1R}}-\bar{\bar{1\alpha}} . 2\beta(R^*) . 3\alpha \bar{\bar{7}} \bar{\bar{7}}-(-)-4$ -(benzoylamino)-fenyl-3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-fenoxypropoxy)-5-oxocyclopentaaheptenoaat, en

$\bar{\bar{1R}}-\bar{\bar{1\alpha}}(E) . 2\beta(R^*) . 3\alpha \bar{\bar{7}} \bar{\bar{7}}-(-)-4$ -(aminocarbonyl)fenyl-7- $\bar{\bar{3}}$ -hydroxy-2-(2-hydroxy-3-fenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl $\bar{\bar{7}}$ -5-heptenoaat.

Een bijzonder bruikbare groep van verbindingen van dit type wordt gevormd door de volgende verbindingen:

$\bar{\bar{1R}}-\bar{\bar{1\alpha}}(Z) . 2\beta(R^*) . 3\alpha \bar{\bar{7}} \bar{\bar{7}}-(-)-4$ -acetyl-fenyl-7- $\bar{\bar{3}}$ -hydroxy-2-(2-hydroxy-3-fenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl $\bar{\bar{7}}$ -5-heptenoaat,

$\bar{\bar{1R}}-\bar{\bar{1\alpha}}(Z) . 2\beta(R^*) . 3\alpha \bar{\bar{7}} \bar{\bar{7}}-(-)-4$ -(acetylamino)fenyl-7- $\bar{\bar{3}}$ -hydroxy-2-(2-hydroxy-3-fenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl $\bar{\bar{7}}$ -5-heptenoaat,

$\bar{\bar{1R}}-\bar{\bar{1\alpha}}(Z) . 2\beta(R^*) . 3\alpha \bar{\bar{7}} \bar{\bar{7}}-(-)-4$ -(benzoylamino)fenyl-7- $\bar{\bar{3}}$ -hydroxy-2-(2-hydroxy-3-fenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl $\bar{\bar{7}}$ -5-heptenoaat,

$\bar{\bar{1R}}-\bar{\bar{1\alpha}}(Z) . 2\beta(R^*) . 3\alpha \bar{\bar{7}} \bar{\bar{7}}-(-)-4$ -(aminocarbonyl)fenyl-7- $\bar{\bar{3}}$ -hydroxy-2-(2-hydroxy-3-fenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl $\bar{\bar{7}}$ -5-heptenoaat,

$\bar{\bar{1R}}-\bar{\bar{1\alpha}}(Z) . 2\beta(R^*) . 3\alpha \bar{\bar{7}} \bar{\bar{7}}-(-)-3$ -(benzoylamino)fenyl-7- $\bar{\bar{3}}$ -hydroxy-2-(2-hydroxy-3-fenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl $\bar{\bar{7}}$ -5-heptenoaat,

$\bar{\bar{1R}}-\bar{\bar{1\alpha}}(Z) . 2\beta(R^*) . 3\alpha \bar{\bar{7}} \bar{\bar{7}}-(-)-4$ -(N.N-dimethylaminocarbonyl)fenyl-7- $\bar{\bar{3}}$ -hydroxy-2-(2-hydroxy-3-fenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl $\bar{\bar{7}}$ -5-heptenoaat,

$\bar{\bar{1R}}-\bar{\bar{1\alpha}}(Z) . 2\beta(R^*) . 3\alpha \bar{\bar{7}} \bar{\bar{7}}-(-)-$ methyl-4-

1000005

$\underline{\underline{1R}}-\underline{\underline{1\alpha(Z)}}.2\beta(R^*).3\alpha\underline{\underline{7}}-\underline{\underline{2}}$ -naphthalenyl-7- $\underline{\underline{3}}$ -hydroxy-2-(2-hydroxy-3-fenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl $\underline{\underline{7}}$ -1-oxo-5-heptenyl $\underline{\underline{7}}$ oxy $\underline{\underline{7}}$ benzoaat,

$\underline{\underline{1R}}-\underline{\underline{1\alpha(Z)}}.2\beta(R^*).3\alpha\underline{\underline{7}}-\underline{\underline{2}}$ -naphthalenyl-7- $\underline{\underline{3}}$ -hydroxy-2-(2-hydroxy-3-fenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl $\underline{\underline{7}}$ -5-heptenoaat,

5

$\underline{\underline{1R}}-\underline{\underline{1\alpha(Z)}}.2\beta.3\alpha\underline{\underline{7}}-\underline{\underline{4}}$ -methoxyfenyl-7- $\underline{\underline{2}}$ - $\underline{\underline{3}}$ -(4-fluorfenoxy)-2-hydroxypropoxy $\underline{\underline{7}}$ -3-hydroxy-5-oxocyclopentyl $\underline{\underline{7}}$ -heptenoaat,

10

$\underline{\underline{1R}}-\underline{\underline{1\alpha(Z)}}.2\beta(R^*).3\alpha\underline{\underline{7}}-\underline{\underline{(-)}}-\underline{\underline{4}}$ -(benzoylamino)fenyl-7- $\underline{\underline{3}}$ -hydroxy-2-(2-hydroxy-3-fenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl $\underline{\underline{7}}$ -4-heptenoaat, en

$\underline{\underline{1R}}-\underline{\underline{1\alpha}}.2\beta(R^*).3\alpha\underline{\underline{7}}-\underline{\underline{(-)}}-\underline{\underline{4}}$ -(benzoylamino)-fenyl-3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-fenoxypropoxy)-5-oxocyclopentaaan-heptenoaat.

15

Een bijzonder belangrijke groep van verbindingen volgens de uitvinding, die bijzonder bruikbare fysisch-chemische eigenschappen bezitten, die deze verbindingen zeer geschikt maken voor de bereiding van farmaceutische preparaten, wordt gevormd door de volgende verbindingen:

20

$\underline{\underline{1R}}-\underline{\underline{1\alpha(Z)}}.2\beta(R^*).3\alpha\underline{\underline{7}}-\underline{\underline{(-)}}-\underline{\underline{4}}$ -acetylfenyl-7- $\underline{\underline{3}}$ -hydroxy-2-(2-hydroxy-3-fenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl $\underline{\underline{7}}$ -5-heptenoaat,

25

$\underline{\underline{1R}}-\underline{\underline{1\alpha(Z)}}.2\beta(R^*).3\alpha\underline{\underline{7}}-\underline{\underline{(-)}}-\underline{\underline{4}}$ -(acetylamino)fenyl-7- $\underline{\underline{3}}$ -hydroxy-2-(2-hydroxy-3-fenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl $\underline{\underline{7}}$ -5-heptenoaat,

30

$\underline{\underline{1R}}-\underline{\underline{1\alpha(Z)}}.2\beta(R^*).3\alpha\underline{\underline{7}}-\underline{\underline{(-)}}-\underline{\underline{4}}$ -(benzoylamino)fenyl-7- $\underline{\underline{3}}$ -hydroxy-2-(2-hydroxy-3-fenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl $\underline{\underline{7}}$ -5-heptenoaat,

$\underline{\underline{1R}}-\underline{\underline{1\alpha(Z)}}.2\beta(R^*).3\alpha\underline{\underline{7}}-\underline{\underline{(-)}}-\underline{\underline{4}}$ - $\underline{\underline{4}}$ -(acetylamino)benzoylamino $\underline{\underline{7}}$ fenyl-7- $\underline{\underline{3}}$ -hydroxy-2-(2-hydroxy-3-fenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl $\underline{\underline{7}}$ -5-heptenoaat,

35

$\underline{\underline{1R}}-\underline{\underline{1\alpha(Z)}}.2\beta(R^*).3\alpha\underline{\underline{7}}-\underline{\underline{(-)}}-\underline{\underline{4}}$ -(aminocarbonyl)fenyl-7- $\underline{\underline{3}}$ -hydroxy-2-(2-hydroxy-3-fenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl $\underline{\underline{7}}$ -5-heptenoaat,

$\underline{\underline{1R}}-\underline{\underline{1\alpha(Z.S^*)}}.2\beta(R^*).3\alpha\underline{\underline{7}}-\underline{\underline{(+)}}$ - $\underline{\underline{2}}$ -(acetylamino)-3-amino-3-oxopropyl $\underline{\underline{7}}$ fenyl-7- $\underline{\underline{3}}$ -hydroxy-2-(2-hydroxy-

3-fenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl-5-heptenoaat,

$\underline{1R-\underline{1\alpha(Z).2\beta(R^*).3\alpha-7-7-(-)-3-(benzoyl-}$
amino)fenyl-7- $\underline{3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-fenoxypropoxy)-5-oxo-}$
cyclopentyl-5-heptenoaat,

5

$\underline{1R-\underline{1\alpha(Z).2\beta(R^*).3\alpha-7-7-(-)-methyl-4-}$
 $\underline{7-7-3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-fenoxypropoxy)-5-oxocyclo-}$
pentyl-1-oxo-5-heptenyl- $\underline{oxy-}$ benzoaat,

$\underline{1R-\underline{1\alpha(Z).2\beta(R^*).3\alpha-7-7-2-(benzoylamino)-}$
fenyl-7- $\underline{3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-fenoxypropoxy)-5-oxocyclo-}$
pentyl-5-heptenoaat,

10

$\underline{1R-\underline{1\alpha(Z).2\beta(R^*).3\alpha-7-7-2-nafthalenyl-7-}$
 $\underline{3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-fenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl-5-}$
heptenoaat,

$\underline{1R-\underline{1\alpha(Z).2\beta(R^*).3\alpha-7-7-4-(methylsulfonyl)-}$
fenyl-7- $\underline{3-hydroxy-2-2-hydroxy-3-4-(methylthio)fenoxy-}$
propoxy-5-oxocyclopentyl-5-heptenoaat,

15

$\underline{1R-\underline{1\alpha(Z).2\beta(R^*).3\alpha-7-7-(-)-4-(benzoyl-}$
amino)fenyl-7- $\underline{3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-fenoxypropoxy)-5-oxo-}$
cyclopentyl-4-heptenoaat,

20

$\underline{1R-\underline{1\alpha(Z).2\beta(R^*).3\alpha-7-7-(-)-4-(benzoyl-}$
amino)fenyl-9- $\underline{3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-fenoxypropoxy)-5-oxo-}$
cyclopentyl-7-nonenoaat, en

$\underline{1R-\underline{1\alpha(Z).2\beta(R^*).3\alpha-7-7-(-)-4-(benzoyl-}$
amino)fenyl-3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-fenoxypropoxy)-5-oxocyclo-
pentaanheptanoaat.

25

Een verbinding volgens de uitvinding, die in
het bijzonder de voorkeur geniet, is $\underline{1R-\underline{1\alpha(Z).2\beta(R^*).3\alpha-7-7-}$
 $\underline{(-)-4-(benzoylamino)fenyl-7-3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-fenoxy-}$
propoxy)-5-oxocyclopentyl-5-heptenoaat.

30

De verbindingen met de formule 1 remmen de
maagzuur-afscheiding, zoals bijvoorbeeld bepaald door hun ver-
mogen de door histamine geïnduceerde afscheidingsresponsies
bij de geperfuseerde maag van de rat te remmen, volgens de metho-
de van M.N. Ghosh en Schild in Br. J. Pharmacol. 13, 43 (1958),
zoals gemodificeerd door M.E. Parsons, Ph. D. Thesis,
University of London, 1969.

35

111025

De verbindingen voorzien eveneens in een maag-darm-celbescherming, zoals bijvoorbeeld bepaald door hun vermogen de door ethanol geïnduceerde lesies bij de bij bewustzijn zijnde rat te remmen, volgens de methode van Robert c.s. in Gastroenterology 77, 433 (1979), gemodificeerd door toepassing van 5 mg/kg/s.c. indomethacine voor de toediening van de proefverbinding.

De verbindingen zijn dus van belang bij het voorkomen en/of behandelen van ulcers. Zij kunnen eveneens worden gebruikt bij de behandeling van andere stoornissen, die voortkomen uit de hypersecretie van maagzuur. Zij kunnen op een gebruikelijke wijze worden gerecepteerd met één of meer farmaceutische dragers, bijvoorbeeld voor orale, buccale, parenterale of rectale toediening.

De verbindingen kunnen voor de orale toediening worden gerecepteerd als bijvoorbeeld tabletten, capsules, poeders, oplossingen of stropen, die onder toepassing van gebruikelijke methodes met aanvaardbare excipiëntia worden bereid.

De verbindingen kunnen worden gerecepteerd voor de parenterale toediening door bolus-injecties of continue infusie. De preparaten voor injecties kunnen worden gepresenteerd in eenheidsdoseringsvorm in ampullen, of in multidosis-houders met een toegevoegd conserveermiddel.

Voor de buccale toediening kunnen de verbindingen op een gebruikelijke wijze worden gerecepteerd als tabletten of zuigtabletten, en voor de rectale toediening kunnen preparaten, zoals zetpillen of retentie-klisterspuiten, die bijvoorbeeld gebruikelijke zetpil-bases, zoals cacaoboter of ander glyceride, bevatten, worden gebruikt.

De verbindingen worden bij voorkeur oraal toegediend, bijvoorbeeld in hoeveelheden van 0,5-300 µg/kg lichaamsgewicht, 1-4 maal dagelijks. Voor de parenterale toediening kunnen de verbindingen worden toegediend in hoeveelheden van 0,01-10 µg/kg lichaamsgewicht, 1-4 maal dagelijks. De exacte dosis zal natuurlijk afhankelijk zijn van de leef-

tijd en de conditie van de patiënt.

Geschikte methodes voor de bereiding van de
verbindingen volgens de uitvinding zijn hieronder beschreven,
waarbij de verschillende groepen en symbolen de hierboven aan-
gegeven betekenissen bezitten, uitgezonderd indien anders is
5 aangegeven.

(a) De verbindingen met de formule 1 kunnen
worden bereid door verwijdering van de beschermingsgroep van
een overeenkomstige verbinding, waarin de ring-hydroxygroep en
10 de hydroxygroep in Y zijn beschermd.

De beschermde verbindingen bezitten dus de
formule 2, waarin R_8 een geschikte hydroxyl-beschermingsgroep
is [bijvoorbeeld tetrahydropyran-2-yl, tetrahydrofuran-2-yl,
ethoxyethyl, tri(hydrocarbyl)silyl of arylmethyl] en Y' wordt
15 gedefinieerd als een groep met de formule 5.

De twee groepen R_8 in de verbindingen met de
formule 2 zijn op geschikte wijze dezelfde groepen, maar deze
kunnen desgewenst verschillend zijn.

Wanneer R_8 voorstelt tri(hydrocarbyl)silyl
20 kunnen de hydrocarbyl-substituenten gelijk of verschillend zijn,
bijvoorbeeld C_{1-6} alkyl-, C_{2-6} alkenyl-, C_{3-7} cycloalkyl-,
 C_{7-20} aralkyl- en C_{6-20} aryl-groepen. Dergelijke groepen omvat-
ten methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl,
t-butyl, allyl, fenyl en benzyl. Bevoorkeurde hydrocarbyl-
25 groepen zijn C_{1-4} alkyl, bijvoorbeeld methyl en t-butyl. Tri-
methylsilyl- en t-butyl-dimethylsilyl-groepen genieten in het
bijzonder de voorkeur.

Wanneer R_8 een arylmethylgroep is kan deze
tot 20 koolstofatomen bevatten, bijvoorbeeld benzyl, difenyl-
30 methyl of trifenylmethyl.

De methode, toegepast voor de verwijdering
van de beschermingsgroep van de beschermde hydroxylgroep, zal
afhangen van de aard van R_8 , maar in het algemeen kan een zure
hydrolyse of reductie worden toegepast.

35 Aldus kan bijvoorbeeld wanneer R_8 een tetra-
hydropyran-2-yl-, tetrahydrofuran-2-yl- of ethoxyethyl-groep

is de verwijdering van de beschermingsgroep worden uitgevoerd met een zuur. Geschikte zuren omvatten anorganische zuren, zoals chloorwaterstofzuur, en organische zuren, zoals azijnzuur of trifluorazijnzuur. Geschikte oplosmiddelen omvatten
5 ethers (bijvoorbeeld diethylether, dioxan en tetrahydrofuran), gehalogeneerde koolwaterstoffen (bijvoorbeeld dichloormethaan), koolwaterstoffen (bijvoorbeeld toluen), dipolaire aprotische oplosmiddelen (bijvoorbeeld aceton, acetonitril, dimethylsulfoxyde en dimethylformamide) en alcoholen (bijvoorbeeld
10 methanol, ethanol en ethyleenglycol). Desgewenst kunnen de oplosmiddelen worden gebruikt in combinatie met water. De reactie kan worden uitgevoerd bij een willekeurige geschikte temperatuur, zoals 0-50°C, bijvoorbeeld 40-50°C.

Een tri(hydrocarbyl)silyl-groep kan bijvoorbeeld
15 beeld worden verwijderd door zuur-hydrolyse, bijvoorbeeld met een verdund anorganisch zuur of trifluorazijnzuur, of door behandeling met fluoride-ionen (bijvoorbeeld uit een kwaternair ammoniumfluoride, zoals tetra-n-butylammoniumfluoride), of door behandeling met waterig fluorwaterstof. Arylmethyl-
20 groepen kunnen worden verwijderd door reductie, bijvoorbeeld door hydrogenolyse, bijvoorbeeld met een edelmetaal-katalysator, zoals platina of palladium, of door behandeling met een Lewis-zuur (bijvoorbeeld boortrifluoride-etheraat) in tegenwoordigheid van een thiol (bijvoorbeeld ethaanthiol) in een
25 geschikt oplosmiddel, zoals dichloormethaan, bij bijvoorbeeld kamertemperatuur.

De verbindingen met de formule 2 kunnen worden bereid door oxydatie van een verbinding met de formule 3 met bijvoorbeeld pyridiniumchlorochromaat in tegenwoordigheid
30 van een buffer (bijvoorbeeld natriumacetaat) in een geschikt oplosmiddel (bijvoorbeeld dichloormethaan) bij een geschikte temperatuur (bijvoorbeeld -10°C tot kamertemperatuur). Anderszijds kan de oxydatie worden uitgevoerd met dimethylsulfoxyde, geactiveerd door N.N'-dicyclohexylcarbodiimide, in tegenwoordigheid van pyridiniumtrifluoracetaat in een oplosmiddel, zoals
35 dichloormethaan, bij bijvoorbeeld -10°C tot kamertemperatuur.

Andere gebruikelijke oxydatiemethodes kunnen eveneens worden toegepast, bijvoorbeeld methodes onder gebruikmaking van Jones-reagens.

De intermediaire verbindingen met de formule 3 kunnen worden bereid volgens de methodes, die in het algemeen zijn beschreven in het Europese octrooischrift 160.495.

Het zal duidelijk zijn dat de beschermingsgroep-verwijderingsmethode (a) gewoonlijk wordt toegepast met betrekking tot de vorming door oxydatie van de cyclopentyl-ring-oxogroep. De verbindingen met de formule 1 kunnen dus in het algemeen worden bereid door oxydatie van een overeenkomstige verbinding met de formule 3.

De vorming van de ring-oxogroep kan echter voor de invoering van de gewenste groep R_1 worden bewerkstelligd door verestering (bijvoorbeeld volgens de onderstaande methode (b)) en de beschermingsgroepen kunnen daarna worden verwijderd.

(b) De verbindingen met de formule 1 kunnen eveneens worden bereid door verestering van de overeenkomstige carbonzuren, dat wil zeggen de verbindingen, waarin R_1 een waterstofatoom is, onder toepassing van gebruikelijke methodes.

Aldus kan bijvoorbeeld een verbinding met de formule 1 worden bereid door omzetting van het overeenkomstige carbonzuur in een geactiveerd derivaat (bijvoorbeeld een overeenkomstig gemengd anhydride), bijvoorbeeld gevormd door reactie met een alkylchloroformiaat (bijvoorbeeld isobutylchloroformiaat) of een zuurchloride (bijvoorbeeld pivaloylchloride) in tegenwoordigheid van een geschikte base (bijvoorbeeld triethylamine of pyridine). Het geactiveerde derivaat kan vervolgens in reactie worden gebracht met een geschikte verbinding R_1OH , die ofwel bekende verbindingen zijn ofwel kunnen worden bereid volgens methodes, die analoog zijn aan die welke worden toegepast voor de bereiding van bekende verbindingen. Geschikte oplosmiddelen omvatten dipolaire aprotische oplosmiddelen (bijvoorbeeld aceton, acetonitril en dimethylformamide)

331023

en gehalogeneerde koolwaterstoffen (bijvoorbeeld dichloormethaan). De reactie kan worden uitgevoerd bij een willekeurige geschikte temperatuur, bijvoorbeeld vanaf 0°C tot kamertemperatuur.

5 De zelfde groep van verbindingen met de formule 1 kan eveneens worden bereid door het overeenkomstige carbonzuur eerst in reactie te brengen met dicyclohexylcarbodiimide in tegenwoordigheid van 4-dimethylaminopyridine en het produkt vervolgens te behandelen met een fenol R_1OH . Deze reactie wordt op geschikte wijze uitgevoerd bij een geschikte
10 temperatuur (bijvoorbeeld 0°C tot kamertemperatuur) in een oplosmiddel, zoals ether of dichloormethaan.

De voor deze reactie als uitgangsmaterialen benodigde carbonzuren kunnen worden bereid volgens de methodes, die in het algemeen zijn beschreven in het Europese octrooi-
15 schrift 160.495.

(c) De verbindingen met de formule 1, waarin X een $-CH_2-CH_2-$ groep is, kunnen worden bereid door reductie van een overeenkomstige verbinding, waarin X een cis of trans- $CH=CH-$ groep of een ethyn-groep is. Geschikte methodes voor de
20 reductie omvatten de toepassing van waterstof in tegenwoordigheid van een katalysator, bijvoorbeeld palladium, op een drager (bijvoorbeeld koolstof). Geschikte oplosmiddel omvatten ethylacetaat, ethanol en methanol.

(d) De verbindingen met de formule 1, waarin X een $-CH=CH-$ groep is, kunnen worden bereid door selectieve reductie van een overeenkomstige verbinding, waarin X een ethyn-groep is. Geschikte methodes voor de reductie omvatten de toepassing van waterstof in tegenwoordigheid van een katalysator, bijvoorbeeld palladium op een drager (bijvoorbeeld
30 $CaCO_3$ of $BaSO_4$) en vergiftigd door bijvoorbeeld lood of chinoline. Geschikte oplosmiddelen omvatten ethylacetaat en methanol. Deze reactie is in het bijzonder geschikt voor de bereiding van verbindingen, waarin X voorstelt cis- $CH=CH-$.

De als uitgangsmaterialen benodigde ethyn-
35 verbindingen kunnen worden bereid uit de overeenkomstige ethynische zuren door verestering onder toepassing van de boven

beschreven methodes. De ethynische zuur-intermediären kunnen worden bereid volgens de methodes, die in het algemeen zijn beschreven in het Europese octrooischrift 160.495.

5 (e) De verbindingen met de formule 1, waarin X een trans-CH=CH-groep is, kunnen worden bereid door isomerisatie van een overeenkomstige verbinding, waarin X een cis-CH=CH-groep is.

10 De isomerisatie kan bijvoorbeeld worden uitgevoerd door behandeling van de overeenkomstige cis-verbinding met toluen-p-sulfinezuur in dioxan (bijvoorbeeld onder terugvloeikoeling), of azobisisobutyronitril en thiofenol, onder gebruikmaking van bijvoorbeeld een koolwaterstof-oplosmiddel (bijvoorbeeld benzeen) bij een willekeurige geschikte temperatuur tot de terugvloei temperatuur.

15 De werkwijzen volgens methodes (b)-(e) kunnen eveneens worden toegepast op de verbindingen met de formule 2 en 3 en de produkten kunnen vervolgens in de verbindingen met de formule 1 worden omgezet volgens de hierboven beschreven methodes.

20 Wanneer een specifiek enantiomeer met de formule 1 nodig is moeten uitgangsmaterialen met de gewenste stereochemische configuratie worden gebruikt bij de bovengenoemde werkwijzen. Dergelijke uitgangsmaterialen kunnen bijvoorbeeld onder gebruikmaking van de methodes, beschreven
25 in het Europese octrooischrift 160.495, worden bereid uit een enantiomeer intermediair als beschreven in het Europese octrooischrift 74.856.

De volgende voorbeelden illustreren de uitvinding. De temperaturen zijn in °C.

30 "Gedroogd" heeft betrekking op de droging met watervrij MgSO₄. T.l.c. = dunnelaagchromatografie over silica. De chromatografie werd uitgevoerd over silicagel.

De volgende afkortingen worden gebruikt:
ER = ether; EA = ethylacetaat; PE = petroleumether (kpt. 60-
35 80°C, tenzij anders is aangegeven); DIBAL = diisobutylaluminiumhydride; THF = tetrahydrofuran; CH₂Cl₂ = dichloormethaan;

CHCl₃ = chloroform; CHBr₃ = bromoform; DMF = dimethylformamide; DMSO = dimethylsulfoxyde; EtOH = ethanol; MeOH = methanol; CH₃CN = acetonitril; Et₃N = triethylamine; N.T.P. = normale temperatuur en druk.

5

Intermediair 1

1S-1α(Z).2β(2S*).3α.5α-7-7-5-hydroxy-2-3-fenoxy-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxypropoxy-3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxycyclopentyl-5-hepteenzuur.

10

Intermediair 2

1S-1α(Z).2β.3α.5α-7-7-(+)-methyl-7-5-hydroxy-2-2-methyl-3-fenoxy-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxypropoxy-3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxycyclopentyl-5-heptenoaat

15

Intermediair 3

(a) 1S-1α(Z).2β.3α.5α-7-7-(+)-methyl-7-2-3-(4-fluorfenox)-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxypropoxy-5-hydroxy-3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxycyclopentyl-5-heptenoaat.

20

(b) 1S-1α(Z).2β.3α.5α-7-7-(+)-methyl-7-2-3-(3-chloorfenox)-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxypropoxy-5-hydroxy-3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxycyclopentyl-5-heptenoaat.

25

(c) 1S-1α(Z).2β.3α.5α-7-7-(+)-methyl-7-5-hydroxy-2-3-4-(methylthio)fenox-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxypropoxy-3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxycyclopentyl-5-heptenoaat.

30

Intermediair 4

3aR-3α.4α(2R*).5β.6α-7-7-hexahydro-4-3-fenoxy-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxypropoxy-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy-2H-cyclopenta-b-furan-2-ol

Intermediair 5

1R-1 α .5 α .6 α .8R*(R*)-8-(2-hydroxy-3-fenoxypropoxy)-6-(fenylmethoxy)-2-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-on.

5 Intermediair 6

1S-1 α (Z).2 β (2S*).3 α .5 α -(+)-methyl-9-5-hydroxy-2-3-fenoxy-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxypropoxy-3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxycyclopentyl-7-nonenoaat.

10 Intermediaren 1-6 werden bereid als beschreven in het Europese octrooischrift 160.495.

Intermediair 7

Methyl-4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxybenzoaat.

15 Een oplossing van methyl-4-hydroxybenzoaat (10 g) in EA (60 ml), bevattende verzadigd etherisch HCl (3,5 ml), werd behandeld met dihydropyran (12 ml) en men liet de oplossing gedurende 24 uren bij kamertemperatuur staan. Een verdere hoeveelheid dihydropyran (12 ml) en etherisch HCl (3,5 ml) werd toegevoegd en men liet de oplossing gedurende 17 uren staan. Het oplosmiddel werd afgedampt en het residu werd opgelost in ER (100 ml) en gewassen met 2N. NaOH-oplossing (2 x 50 ml), pekkel (50 ml) en vervolgens gedroogd. 20 Door afdamping verkreeg men een residu, dat na de zuivering door chromatografie onder gebruikmaking van 3:97 ER-tolueen als elueermiddel de titelverbinding gaf als een witte vaste 25 stof (10,2 g); smp. = 58-62°C.

Intermediair 8

4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxybenzoëzuur.

30 Een suspensie van intermediair 7 (10,0 g) in MeOH (200 ml) en 5N. NaOH-oplossing (30 ml) werd gedurende 24 uren bij kamertemperatuur geroerd. De oplossing werd ingedampt tot ongeveer 50 ml en verdund met water (100 ml). Het mengsel werd afgefiltreerd door hyflo en het filtraat werd gewassen met ER (2 x 30 ml) en aangezuurd door druppelsgewijze 35 toevoeging van 5N. chloorwaterstofzuur. Het resulterende pre-

2331025

cipitaat werd afgefiltreerd, waarbij de titelverbinding werd verkregen als een witte vaste stof (8,25 g); smp. = 138-399°C.

Intermediair 9

5 N-(4-hydroxyfenyl)-4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy-benzamide.

Een oplossing van intermediair 8 (8,1 g) in droge THF (200 ml) bij 0°C werd behandeld met Et₃N (6,0 ml) en vervolgens pivaloylchloride (5,4 ml) en het mengsel werd gedurende 30 minuten bij 0°C geroerd. Een oplossing van 4-amino-10 fenol (3,0 g) in DMF (30 ml) werd toegevoegd en het mengsel werd gedurende 17 uren bij kamertemperatuur en gedurende 1,5 uur bij 90°C geroerd. Het mengsel werd afgefiltreerd, het filtraat ingedampt en het residu opgelost in ER (200 ml). Door uit-15 gieten in water (200 ml) verkreeg men een precipitaat, dat werd afgefiltreerd en werd gekristalliseerd uit EA-MeOH, waarbij de titelverbinding werd verkregen als een witte vaste stof (5,6 g); smp. = 173-174°C.

Intermediair 10

20 (a) 1S-1α(Z).2β(2S*).3α.5α-(+)-4-acetyl-fenyl-7-5-hydroxy-2-3-fenoxy-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxypropoxy-3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxycyclopentyl-5-heptenoaat.

Een oplossing van intermediair 1 (0,45 g) in droog CH₃CN (15 ml) bij -10°C werd behandeld met Et₃N 25 (0,2 ml), gevolgd door isobutylchloroformiaat (0,14 ml). Na roeren gedurende 45 minuten werd p-hydroxyacetofenon (0,23 g) toegevoegd. Het roeren werd gedurende 2 uren bij -10°C tot 0°C voortgezet en vervolgens werd het mengsel verdund met wa-30 ter en geëxtraheerd met ER (3 x 50 ml). De gecombineerde extracten werden gewassen met 10 %'s kopersulfaat-oplossing (75 ml) en water (10 ml) en vervolgens gedroogd. Door indamping verkreeg men een residu, dat na de zuivering door chromatografie onder gebruikmaking van 2:1 ER-PE (40-60°C) als elueermiddel 35 de titelverbinding gaf als een gom (0,43 g).

I.r. (CHBr₃) 3550, 1753, 1678 cm⁻¹, α_D²² +19,6° (MeOH).

De volgende verbindingen werden op een analoge wijze uit intermediair 1 en het geschikte fenol bereid:

(b) [1S-[1α(Z), 2β(2S*), 3α, 5α]]-(+)-4-(Acetylamino) fenyl 7-[5-hydroxy-2-[3-fenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]cyclopentyl]-5-heptenoaat,
I.r. (CHBr₃) 3580, 3425, 1750, 1690cm⁻¹; [α]_D²² + 7,9⁰ (MeOH)

5

(c) [1S-[1α(Z), 2β(2S*), 3α, 5α]]-(+)-4-[(Aminocarbonyl)amino] fenyl 7-[5-hydroxy-2-[3-fenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]cyclopentyl]-5-heptenoaat,
I.r. (CHBr₃) 3510, 3410, 1748, 1682cm⁻¹; [α]_D²² + 15,4⁰ (MeOH)

10

(d) [1S-[1α(Z), 2β(2S*), 3α, 5α]]-(+)-4-(Benzoylamino) fenyl 7-[5-hydroxy-2-[3-fenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]cyclopentyl]-5-heptenoaat

Pivaloylchloride (0,18 g) werd toegevoegd aan een oplossing van intermediair 1 (0,7 g) en Et₃N (0,38 g) in droog DMF (5 ml) bij 0°C. Na 10 minuten werd een oplossing van 4-(benzoylamino)fenol (0,53 g) in DMF (2 ml) toegevoegd en het roeren werd gedurende 6 uren bij 0°C en gedurende 18 uren bij kamertemperatuur voortgezet. Het reactiemengsel werd verdund met EA (150 ml) en achtereenvolgens gewassen met water (2 x 50 ml), 10 %'s kopersulfaatoplossing (2 x 50 ml), water (50 ml) en pekkel (50 ml). Het gedroogde organische extract werd ingedampt tot een residu, dat gezuiverd werd door chromatografie over Et₃N-gedesactiveerde silica onder gebruikmaking van 1:1 cyclohexaan-EA als elueermiddel. De titelverbinding werd verkregen als een gom (0,55 g).

25

I.r. (CHBr₃) 3520, 3425, 1750, 1673cm⁻¹; [α]_D²⁰ +20° (CHCl₃)

De volgende verbindingen werden op analoge wijze als intermediair 10d bereid uit intermediair 1 en de geschikte fenol:

(e) [1S-[1α(Z), 2β(2S*), 3α, 5α]]-(+)-4-(acetylamino)benzoylamino fenyl 7-[5-hydroxy-2-[3-fenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]cyclopentyl]-5-heptenoaat

30

I.r. (CHBr₃) 3580, 3520, 3425, 1745, 1690, 1670cm⁻¹; [α]_D²⁰ + 20,6° (CHCl₃)

35

8001025

- (f) [1S-[1 α (Z),2 β (2S*),3 α ,5 α]]-(+)-4-(Aminocarbonyl) fenyl 7-[5-hydroxy-2-[3-fenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]cyclopentyl]-5-heptenoaat
I.r. (CHBr₃) 3520, 3400, 1755, 1672cm⁻¹; [α]_D²⁰ + 20° (CHCl₃)
- 5
- (g) [1S-[1 α (Z,R*),2 β (2S*),3 α ,5 α]]-(+)-4-[2-(Acetylamino)-3-amino-3-oxopropyl] fenyl 7-[5-hydroxy-2-[3-fenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]cyclopentyl]-5-heptenoaat
I.r. (CHBr₃) 3500, 3400, 1745, 1690, 1660cm⁻¹; [α]_D²⁰ + 24° (CHCl₃)
- 10
- (h) [1S-[1 α (Z),2 β (2S*),3 α ,5 α]]-(+)-3-(Benzoylamino) fenyl 7-[5-hydroxy-2-[3-fenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]cyclopentyl]-5-heptenoaat
I.r. (CHBr₃) 3700-3100, 1755, 1677cm⁻¹; [α]_D²⁰ + 27° (CHCl₃)
- 15
- (i) [1S-[1 α (Z),2 β (2S*),3 α ,5 α]]-4-(N,N-Dimethylaminocarbonyl) fenyl 7-[5-hydroxy-2-[3-fenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]cyclopentyl]-5-heptenoaat
I.r. (CHBr₃) 3530, 1750, 1740, 1626cm⁻¹
- 20
- (j) [1S-[1 α (Z),2 β (2S*),3 α ,5 α]] Methyl 4-[[7-[5-hydroxy-2-[3-fenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]cyclopentyl]-1-oxo-5-heptenyl]oxy]benzoaat
I.r. (CHBr₃) 3590, 3520, 1750, 1715cm⁻¹
- 25
- (k) [1S-[1 α (Z),2 β (2S*),3 α ,5 α]]-(+)-4-[[[4-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy] fenyl]carbonyl]amino] fenyl 7-[5-hydroxy-2-[3-fenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]cyclopentyl]-5-heptenoaat, uit intermediairen 1 en 9
I.r. (CHBr₃) 3580, 3420, 1748, 1668cm⁻¹; [α]_D²⁰ + 21° (CHCl₃)
- 30

0000025

5
(l) [1S-[1 α (Z),2 β (2S*),3 α ,5 α]]-2-(Benzoylamino)-fenyl 7-[5-hydroxy-2-[3-fenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]cyclopentyl]-5-heptenoaat
I.r. (CHBr₃) 3520, 3440, 1728, 1688, 1516cm⁻¹

10
[1S-[1 α (Z),2 β (2S*),3 α ,5 α]]-2-Nafthalenyl 7-[5-hydroxy-2-[3-fenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]cyclopentyl]-5-heptenoaat
I.r. (CHBr₃) 3530, 1750cm⁻¹

15
(n) [1S-[1 α (Z),2 β ,3 α ,5 α]]-4-(Benzoylamino) fenyl 7-[5-hydroxy-2-[2-methyl-3-fenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]cyclopentyl]-5-heptenoaat, uit intermediair 12a.
I.r. (CHBr₃) 3520, 3430, 1750, 1675cm⁻¹

20
(o) [1S-[1 α (Z),2 β ,3 α ,5 α]]-4-Methoxy, fenyl 7-[2-[3-(4-fluor-fenoxy)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propoxy]-5-hydroxy-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]cyclopentyl]-5-heptenoaat, uit intermediair 12b. I.r. (CHBr₃) 3590, 3530, 1748cm⁻¹

25
(p) [1S-[1 α (Z),2 β ,3 α ,5 α]]-4-(Methylthio)-fenyl 7-[2-[3-(3-chloor-fenoxy)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propoxy]-5-hydroxy-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]cyclopentyl]-5-heptenoaat
uit intermediair 12c. I.r. (CHBr₃) 3580, 3520, 1750cm⁻¹

30
(q) [1S-[1 α (Z),2 β ,3 α ,5 α]]-4-(Methylsulfonyl)-fenyl 7-[5-hydroxy-2-[3-[4-(methylthio)-fenoxy]-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]cyclopentyl]-5-heptenoaat, uit intermediair 12d. I.r. (CHBr₃) 3520, 1758cm⁻¹

35
(r) [1S-[1 α ,2 β (2S*),3 α ,5 α]]-4-(Aminocarbonyl)-fenyl 7-[5-hydroxy-2-[3-fenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]cyclopentyl]-4,5-heptadienoaat, uit intermediair 12e. I.r. (CHBr₃) 3520, 3405, 3600-3200, 1960, 1758, 1675cm⁻¹

0001000

(s) [1S-[1 α (Z), 2 β (2S*), 3 α , 5 α]]-4-(Benzoylamino) fenyl 7-[5-hydroxy-2-[3-fenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]cyclopentyl]-4-heptenoaat,
uit intermediair 12f. I.r. (CHBr₃) 3520, 3430, 1750, 1678cm⁻¹

5 (t) [1S-[1 α (Z), 2 β (2S*), 3 α , 5 α]]-4-(Benzoylamino) fenyl 9-[5-hydroxy-2-[3-fenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]cyclopentyl]-7-nonenoaat,
uit intermediair 12g. I.r. (CHBr₃) 3520, 3420, 1748, 1672cm⁻¹

10 Intermediair 11

(a) [1R-[1 α (Z), 2 β (2R*), 3 α]]-(-)-4-Acetyl-fenyl 7-[5-oxo-2-[3-fenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]cyclopentyl]-5-heptenoaat.

Een geroerde oplossing van intermediair 10a (0,39 g) in droog CH₂Cl₂ (4 ml) en droge DMSO (0,4 ml) werd behandeld met dicyclohexylcarbodiimide (0,5 g), gevolgd door pyridiniumtrifluoracetaat (0,17 g). Na 5 uren bij kamertemperatuur werd het mengsel uitgegoten in water (50 ml) en geëxtraheerd met ER (3 x 75 ml). Door indamping van de gedroogde extracten verkreeg men een residu, dat gezuiverd werd door chromatografie over met zuur gewassen (pH 3,8) silica. De titelverbinding werd verkregen als een kleurloze gom (0,27 g).
I.r. (CHBr₃) 1760, 1743, 1680cm⁻¹, $\int_{\alpha}^{\gamma} \int_D^{22,2} -13,7^{\circ}$ (MeOH).

De volgende verbinding werd op analoge wijze bereid:

25 (b) $\int_{1R}^{\int_{1\alpha}(Z)} . 2\beta(2R*) . 3\alpha \int_{\int}^{\int} - (+) - 4 - (Acetyl\ amino) fenyl 7 - \int_{5}^{\int} - oxo - 2 - \int_{3}^{\int} - fenoxy - 2 - \int_{(tetrahydro - 2H - pyran - 2 - yl) oxy}^{\int} / propoxy \int_{- 3 - \int_{(tetrahydro - 2H - pyran - 2 - yl) oxy}^{\int} / cyclopentyl}^{\int} - 5 - heptenoaat,$ uit intermediair 10b,
I.r. (CHBr₃) 3420, 1740, 1685cm⁻¹; $\int_{\alpha}^{\int} \int_D^{18,6} +16,7^{\circ}$ (MeOH).

30 (c) $\int_{1R}^{\int_{1\alpha}(Z)} . 2\beta(2R*) . 3\alpha \int_{\int}^{\int} - 4 - \int_{(Aminocarbonyl) amino}^{\int} / fenyl 7 - \int_{5}^{\int} - oxo - 2 - \int_{3 - \int_{(tetrahydro - 2H - pyran - 2 - yl) oxy}^{\int} / propoxy}^{\int} - 3 - \int_{(tetrahydro - 2H - pyran - 2 - yl) oxy}^{\int} / cyclopentyl}^{\int} - 5 - heptenoaat.$

Een koude (0°C), geroerde suspensie van intermediair 10c (0,15 g) en watervrij natriumacetaat (0,05 g) in CH₂Cl₂ (2 ml) werd behandeld met pyridiniumchlorochromaat (0,13 g). Het mengsel werd ge-

durende 30 minuten bij 0°C en gedurende 1 uur bij kamertemperatuur geroerd en vervolgens gezuiverd door chromatografie over met zuur gewassen (pH 3,8) silica onder gebruikmaking van EA als elueermiddel. De titelverbinding werd verkregen als een gom (0,09 g). T.l.c. EA Rf 0,3.

De volgende verbindingen werden op analoge wijze bereid:

10 (d) [1R-[1 α (Z),2 β (2R*),3 α]]-(-)-4-(Benzoylamino)-fenyl 7-[5-oxo-2-[3-fenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]cyclopentyl]-5-heptenoaat, uit intermediair 10d
I.r. (CHBr₃) 3430, 1740, 1675cm⁻¹; [α]_D²⁰ -11^o (CHCl₃)

15 (e) [1R-[1 α (Z),2 β (2R*),3 α]]-(-)-4-[4-(Acetylamino)benzoylamino]-fenyl 7-[5-oxo-2-[3-fenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]cyclopentyl]-5-heptenoaat, uit intermediair 10e
I.r. (CHBr₃) 3420, 1740, 1690, 1670cm⁻¹; [α]_D²⁰ -5^o (CHCl₃)

20 (f) [1R-[1 α (Z),2 β (2R*),3 α]]-(-)-4-(Aminocarbonyl) fenyl 7-[5-oxo-2-[3-fenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]cyclopentyl]-5-heptenoaat, uit intermediair 10f
I.r. (CHBr₃) 3525, 3405, 1742, 1675, 1599cm⁻¹; [α]_D²⁰ -16,3^o (CHCl₃)

25 (g) [1R-[1 α (Z,S*),2 β (2R*),3 α]]-(-)-4-[2-(Acetylamino)-3-amino-3-oxopropyl] fenyl 7-[5-oxo-2-[3-fenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]cyclopentyl]-5-heptenoaat, uit intermediair 10g.
I.r. (CHBr₃) 3505, 3400, 1740, 1690, 1665cm⁻¹; [α]_D²⁰ -3,4^o (CHCl₃)

30 (h) [1R-[1 α (Z),2 β (2R*),3 α]]-(-)-3-(Benzoylamino)-fenyl 7-[5-oxo-2-[3-fenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]cyclopentyl]-5-heptenoaat, uit intermediair 10h. I.r. (CHBr₃) 3430, 1742, 1680, 1526cm⁻¹; [α]_D²⁰ -7^o (CHCl₃)

35

0301025

- 5 (i) [1R-[1 α (Z),2 β (2R*),3 α]]-4-(N,N-Dimethylaminocarbonyl)-fenyl 7-[5-oxo-2-[3-fenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]cyclopentyl]-5-heptenoaat, uit intermediair 10i. I.r. (CHBr₃) 1740, 1622cm⁻¹
- 10 (j) [1R-[1 α (Z),2 β (2R*),3 α]] Methyl 4-[[7-[5-oxo-2-[3-fenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]cyclopentyl]-1-oxo-5-heptenyl]oxy]benzoaat, uit intermediair 10j. I.r. (CHBr₃) 1745, 1720cm⁻¹
- 15 (k) [1R-[1 α (Z),2 β (2R*),3 α]]-(-)-4-[[[4-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-fenyl]carbonyl]amino] fenyl 7-[5-oxo-2-[3-fenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propoxy-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]cyclopentyl]-5-heptenoaat, uit intermediair 10k
I.r. (CHBr₃) 3435, 1745, 1720, 1672cm⁻¹,
[α]_D²⁰ -8,9⁰ (CHCl₃)
- 20 11l) [1R-[1 α (Z),2 β (2R*),3 α]]-2-(Benzoylamino)-fenyl 7-[5-oxo-2-[3-fenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]cyclopentyl]-5-heptenoaat, uit intermediair 10l
I.r. (CHBr₃) 3440, 1760, 1740, 1678cm⁻¹
- 25 11m) [1R-[1 α (Z),2 β (2R*),3 α]]-2-Naf thalenyl 7-[5-oxo-2-[3-fenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]cyclopentyl]-5-heptenoaat, uit intermediair 10m
I.r. (CHBr₃) 1745cm⁻¹
- 30 11n) [1R-[1 α (Z),2 β ,3 α]]-4-(Benzoylamino)-fenyl 7-[2-[2-methyl-3-fenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propoxy]-5-oxo-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]cyclopentyl]-5-heptenoaat, uit intermediair 10n
I.r. (CHBr₃) 3430, 1740, 1672cm⁻¹
- 35 11o) [1R-[1 α (Z),2 β ,3 α]]-4-Methoxy fenyl 7-[2-[3-(4-fluor-fenoxy)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propoxy]-5-oxo-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]cyclopentyl]-5-heptenoaat, uit intermediair 10o.

I.r. (CHBr₃) 1744cm⁻¹

De volgende verbindingen werden op analoge wijze als intermediair 11a bereid:

5 11p) [1R-[1α(Z),2β,3α]]-4-(Methylthio)-fenyl 7-[2-[3-(3-chloor-fenoxy)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propoxy]-5-oxo-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]cyclopentyl]-5-heptenoaat, uit intermediair 10p. I.r. (CHBr₃) 1742cm⁻¹

10 (q) [1R-[1α(Z),2β,3α]]-4-(Methylsulfonyl)fenyl - 7-[2-[3-[4-(methylthio)-fenoxy]-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propoxy]-5-oxo-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]cyclopentyl]-5-heptenoaat, uit intermediair 10q. I.r. (CHBr₃) 1740cm⁻¹

15 De volgende verbindingen werden op analoge wijze als intermediair 11c bereid:

20 (r) [1R-[1α,2β(2R*),3α]]-4-(Aminocarbonyl)-fenyl 7-[5-oxo-2-[3-fenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]cyclopentyl]-4,5-heptadienoaat, uit intermediair 10r. I.r. (CHBr₃) 3520, 3410, 1962, 1742, 1676cm⁻¹

25 (s) [1R-[1α(Z),2β(2R*),3α]]-4-(Benzoylamino)-fenyl 7-[5-oxo-2-[3-fenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]cyclopentyl]-4-heptenoaat, uit intermediair 10s. I.r. (CHBr₃) 3430, 1742, 1675cm⁻¹

30 (t) [1R-[1α(Z),2β(2R*),3α]]-4-(Benzoylamino)-fenyl 9-[5-oxo-2-[3-fenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]cyclopentyl]-7-nonenoaat, uit intermediair 10t. I.r. (CHBr₃) 3430, 1742, 1678cm⁻¹.
Intermediair 12

(a) [1S-[1α(Z),2β,3α,5α]]-7-[5-Hydroxy-2-[2-methyl-3-fenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]cyclopentyl]-5-hepteenzuur.

35 Een oplossing van intermediair 2 (0,98 g) in MeOH (15 ml) werd behandeld met 5N. NaOH-oplossing (6 ml). Na 30 minuten werd het meng-

sel uitgegoten in water (100 ml) en geëxtraheerd met ER (150 ml). De waterige oplossing werd aangezuurd met een verzadigde NH_4Cl -oplossing (150 ml) en vervolgens geëxtraheerd met EA (4 x 50 ml). De gecombineerde extracten werden gedroogd en ingedampt, waarbij de titelverbinding werd verkregen als een gom (0,88 g). I.r. (CHBr_3) 3510, 3400-2500, 1730, 1708 cm^{-1} .

De volgende verbindingen werden op analoge wijze bereid:

10 (b) [1S[1 α (Z),2 β ,3 α ,5 α]]-7-[2-[3-(4-Fluor-fenoxy)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propoxy]-5-hydroxy-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]cyclopentyl]-5-hepteenzuur, uit intermediair 3a. I.r. (CHBr_3) 3510, 3400-2400, 1730, 1708 cm^{-1}

15 (c) [1S[1 α (Z),2 β ,3 α ,5 α]]-7-[2-[3-(3-Chloor-fenoxy)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propoxy]-5-hydroxy-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]cyclopentyl]-5-hepteenzuur, uit intermediair 3b I.r. (CHBr_3) 3590, 3510, 3700-2400, 1730, 1705 cm^{-1}

20 (d) [1S-[1 α (Z),2 β ,3 α ,5 α]]-7-[5-Hydroxy-2-[3-[4-(methylthio)fenoxy]-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]cyclopentyl]-5-hepteenzuur, uit intermediair 3c. I.r. (CHBr_3) 3520, 3600-2500, 1730, 1708 cm^{-1}

25 (e) [1S-[1 α ,2 β (2S*),3 α ,5 α]]-7-[5-Hydroxy-2-[3-fenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]cyclopentyl]-4,5-heptadien zuur, uit intermediair 15 I.r. (CHBr_3) 3500, 1920, 1730 cm^{-1}

30 (f) [1S-[1 α (Z),2 β (2S*),3 α ,5 α]]-7-[5-Hydroxy-2-[3-fenoxy-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propoxy]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]cyclopentyl]-4-hepteen zuur.

35 (3-Carboxypropyl)trifenylfosfoniumbromide (1,11 g) en kalium-tert.-butoxyde (0,58 g) in droge THF (10 ml) werden gedurende 45 minuten bij omgevingstemperatuur geroerd. Een oplossing van het intermediair 19 (0,58 g) in droge THF (10 ml) werd toegevoegd en het roeren bij omgevingstemperatuur werd gedurende 1 uur voortgezet. Een verdere identieke hoeveelheid van te voren gevormd ylide werd toegevoegd aan het reactiemengsel en het roeren werd gedurende 1,5

uren voortgezet. Water (20 ml) werd toegevoegd en het mengsel werd gewassen met ER (3 x 50 ml). De organische wasvloeistoffen werden teruggeëxtraheerd met 8 %'s NaHCO₃-oplossing (2 x 20 ml). De gecombineerde waterige extracten werden behandeld met verzadigd NH₄Cl (30 ml) en het produkt werd geëxtraheerd met ER (3 x 50 ml). De extracten werden gewassen met pekkel (15 ml), gedroogd en in vacuo geconcentreerd, waarbij de titelverbinding werd verkregen als een olie (0,55 g). I.r. (CHBr₃) 3500, 3600-2300, 1728, 1710 cm⁻¹.

10 De volgende verbinding werd analoog aan intermediair 12a bereid:

(g) 1S-1α(Z).2β(2S*).3α.5α]-7-]-5-hydroxy-2-]-3-fenoxy-2-]- (tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-propoxy]-3-]- (tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-cyclopentyl]-7-noneenzuur, uit intermediair 6.

15 I.r. (CHBr₃) 3510, 3000-2500, 1730, 1710 cm⁻¹.

Intermediair 13

20 1S-1α.2β(2S*).3α.5α]-]-methyl-6-hydroxy-7-]-5-hydroxy-2-]-3-fenoxy-2-]- (tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-propoxy]-3-]- (tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-cyclopentyl]-heptynoaat.

n-butyllithium (1,6 M in hexaan, 61,5 ml) werd toegevoegd aan een oplossing van diisopropylamine (13,8 ml) en hexamethylfosforamide (17,5 ml) in ER (140 ml) bij 25 0°C in een stikstofatmosfeer. De oplossing werd afgekoeld tot -70°C en een oplossing van 4-pentynzuur (4,87 g) in THF (50 ml) werd toegevoegd. Men liet de temperatuur van het mengsel vervolgens oplopen tot kamertemperatuur en na 1 uur werd een oplossing van intermediair 4 (3,5 g) in ER (60 ml) toegevoegd. 30 Na 18 uren werd een oplossing van oxaalzuur-dihydraat (14 g) in water (200 ml) toegevoegd en de organische fase afgescheiden. De waterige fase werd geëxtraheerd met EA (200 ml) en de gecombineerde organische fasen werden gedroogd en ingedampt. Het residu werd opgelost in DMF (30 ml) en behandeld met 35 methyljodide (12 ml) en kaliumfluoride (8 g). Na 3 uren werd de oplossing verdund met EA (200 ml) en gewassen met water

(3 x 200 ml) en pekkel (200 ml). De waterige wasvloeistoffen werden teruggeëxtraheerd met EA (200 ml) en de gecombineerde organische fasen werden gedroogd en ingedampt. Het residu werd gezuiverd door chromatografie onder gebruikmaking van 4:1 stijgende tot 2:1 ER-EA als elueermiddel, waarbij de titelverbinding werd verkregen als een olie (2,9 g).

I.r. (CHBr₃) 3580, 3500, 1728 cm⁻¹.

Intermediair 14

10 1R-1α.2β(2R*).3α.5α]-]-methyl-6-acetyloxy-7-]-5-acetyloxy-2-]-3-fenoxy-2-]- (tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-propoxy]-3-]- (tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-cyclopentyl]-4-heptynoaat.

Triethylamine (8,2 ml), azijnzuuranhydride (6,7 ml) en 4-dimethylaminopyridine (70 mg) werden toegevoegd aan een geroerde oplossing van intermediair 13 (2,8 g) in CH₂Cl₂ (60 ml). Na 2 uren werd het oplosmiddel verwijderd en door chromatografie van het residu onder gebruikmaking van 4:1 ER-PE (40-60°C) als elueermiddel verkreeg men de titelverbinding als een olie (3,1 g). I.r. (CHBr₃) 1728 cm⁻¹.

Intermediair 15

20 1R-1α.2β(2R*).3α.5α]-]-Methyl-7-]-5-acetyloxy-2-]-3-fenoxy-2-]- (tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-propoxy]-3-]- (tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-cyclopentyl]-4.5-heptadiënoaat.

Methylolithium (1,6 M in ER, 44,5 ml) werd toegevoegd aan een geroerde suspensie van cuprojodide (6,8 g) in ER (120 ml) bij -10°C in een stikstofatmosfeer. Na de voltooiing van de toevoeging werd een heldere oplossing verkregen, die vervolgens werd afgekoeld tot -78°C, en een oplossing van intermediair 14 (0,85 g) in ER (50 ml) bij -78°C werd toegevoegd. Na 1,5 uren werd verzadigde NH₄Cl-oplossing (200 ml) toegevoegd en het mengsel gedurende 1 uur bij kamertemperatuur geroerd. De organische fasen werden gewassen met verzadigde pekkel (200 ml) en de waterige fase werd geëxtraheerd met ER (200 ml). De gedroogde organische extracten werden ingedampt en het residu werd gezuiverd door chromatografie onder gebruikmaking van 3:1 ER-PE (40-60°C) als elueermiddel, waarbij de

titelverbinding werd verkregen als een olie (1,2 g). I.r.
(CHBr₃) 1960, 1728 cm⁻¹.

Intermediair 16

5 [-1R-[-1α.5α.6α.8R*(R*)-]]-8-(2-hydroxy-3-fenoxypropoxy)-6-
(fenylmethoxy)-2-oxabicyclo[-3.2.1]octan-3-ol.

DIBAL (1M in hexaan, 10 ml) werd toegevoegd
aan een koude (-78°C), geroerde oplossing van intermediair 5
(2,7 g) in CH₂Cl₂ (50 ml). Na 2 uren werd een verdere hoe-
veelheid DIBAL (6,7 ml) toegevoegd en het roeren werd gedu-
rende 2,5 uren voortgezet. MeOH (20 ml) werd druppelsgewijze
10 toegevoegd en na 15 minuten bij kamertemperatuur werd ether
(60 ml) toegevoegd. Het resulterende mengsel werd afgefil-
treerd door hyflo en het filtraat werd ingedampt, waarbij de
titelverbinding werd verkregen als een gom (2,6 g). I.r.
15 (CHBr₃) 3580, 2720, 1718 cm⁻¹.

Intermediair 17

[-1S-[-1α.2β(S*).3α.5α-]]-3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-fenoxy-
propoxy)-5-(fenylmethoxy)cyclopentaaanpropanal.

Aan een koude (0°C) oplossing van kalium-tert.-
20 butoxyde (2,9 g) in THF (40 ml) in een stikstofatmosfeer werd
(methoxymethyl) trifenylfosfoniumchloride (8,84 g) toegevoegd.
Na 5 minuten werd een oplossing van intermediair 16 (2,6 g)
in THF (25 ml) toegevoegd en het mengsel werd gedurende 30
minuten bij 0°C geroerd. Een verzadigde oplossing van NH₄Cl
25 (50 ml) werd toegevoegd en het mengsel werd geëxtraheerd met
ER (3 x 60 ml). De gecombineerde extracten werden gedroogd
en ingedampt, waarbij een olie werd verkregen (9,1 g).

Het ruwe produkt werd gedurende 48 uren bij
omgevingstemperatuur geroerd in 1:1 0,25 N zwavelzuur-aceton
30 (80 ml). Het organische oplosmiddel werd vervolgens in vacuo
verwijderd en het waterige residu geëxtraheerd met EA (3 x 50
ml). De gecombineerde organische fasen werden gewassen met ver-
zadigde pekkel (30 ml), gedroogd en ingedampt. Het residu werd
gezuiverd door chromatografie onder gebruikmaking van ER als
35 elueermiddel, waarbij de titelverbinding werd verkregen als
een olie (1,5 g).

0011025

I.r. (CHBr₃) 3580, 3460, 2720, 1718 cm⁻¹.

Intermediair 18

5 1S-1α.2β(2S*).3α.5α -2-3-fenoxy-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxypropoxy-5-(fenylmethoxy)-3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxycyclopentaanpropanal.

Dihydropyran (0,95 ml) en pyridinium-tolueen-p-sulfonaat (0,1 g) werden toegevoegd aan een geroerde oplossing van intermediair 17 (1,44 g) in CH₂Cl₂ (40 ml) bij 0°C. Na roeren gedurende 20 uren bij kamertemperatuur werd het mengsel gewassen met water (2 x 10 ml), 8 %'s NaHCO₃ (2 x 10 ml) en pekkel (2 x 10 ml). Het oplosmiddel werd afgedampt en het residu gezuiverd door chromatografie onder gebruikmaking van 1:1 ER-PE (40-60°C) als elueermiddel, waarbij de titelverbinding werd verkregen als een gom (1,9 g). I.r. (CHBr₃) 2720, 1720 cm⁻¹.

Intermediair 19

20 4aR-4α.5α(2R*).6β.7α -octahydro-5-3-fenoxy-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxypropoxy-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxycyclopenta**b**pyran-2-ol.

Een oplossing van intermediair 18 (0,94 g) in EA (50 ml) werd gehydrogeneerd over van te voren gereduceerde 10 %'s palladium-op-houtskool (0,97 g) bij NTP gedurende 22 uren. De katalysator en het oplosmiddel werden verwijderd en de residuale olie (0,75 g) werd gezuiverd door chromatografie onder gebruikmaking van 3:1 ER-PE (40-60°C) als elueermiddel, waarbij de titelverbinding werd verkregen als een olie (0,49 g). I.r. (CHBr₃) 3570 cm⁻¹.

In de volgende voorbeelden, waarin de experimentele details niet zijn aangegeven, werden de verbindingen op analoge wijze als de verbinding van voorbeeld I bereid.

Voorbeeld I

1R-1α(Z).2β(R*).3α -(-)-4-acetylfenyl-7-3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-fenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl-5-heptenoaat.

35 Een oplossing van intermediair 11a (0,24 g) in 20:10:3 azijnzuur-water-THF (2,5 ml) werd gedurende 4 uren

op 40°C verhit. Het oplosmiddel werd in vacuo verwijderd en het residu werd gezuiverd door chromatografie over met zuur gewassen (pH 3,8) silica onder gebruikmaking van 75:1 ER-MeOH als elueermiddel, waarbij de titelverbinding werd verkregen als een witte vaste stof (0,14 g); smp. = 55-56,5°C. Kristallisatie uit methylacetaat-PE gaf een witte vaste stof smp. = 64-65°C; $[\alpha]_D^{22,4} -18,1^\circ$ (MeOH).

Analyse: Gevonden C 68,02, H 6,63 %

Theoretisch voor $C_{29}H_{34}O_8$: C 68,22, H 6,71 %.

10 Voorbeeld II

$[\text{1R-1}\alpha(\text{Z}).2\beta(\text{R}^*).3\alpha]$ -(-)-4-(acetylamino)fenyl-7-3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-fenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl-5-heptenoaat

Een oplossing van intermediair 11b (0,3 g) in 20:10:3 azijnzuur-water-THF (3 ml) werd gedurende 4 uren verhit op 40-43°C. Het oplosmiddel werd in vacuo verwijderd en het residu werd gezuiverd door chromatografie over met zuur gewassen (pH 3,8) silica onder gebruikmaking van EA als elueermiddel, waarbij de titelverbinding werd verkregen als een witte vaste stof (0,12 g), smp. = 60-63°C. Door kristallisatie uit t-butylmethylether verkreeg men een witte vaste stof; smp. = 74,5-75°C; $[\alpha]_D^{20,9} -19,4^\circ$ (MeOH).

Analyse: Gevonden: C 65,86, H 6,71, N 2,66 %

Theoretisch voor $C_{29}H_{35}NO_8$: C 66,27, H 6,71, N 2,57 %.

25 Voorbeeld III

$[\text{1R-1}\alpha(\text{Z}).2\beta(\text{R}^*).3\alpha]$ -4-(aminocarbonyl)amino-7-fenyl-7-3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-fenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl-5-heptenoaat, (0,04 g) uit intermediair 11c (0,09 g), gezuiverd onder gebruikmaking van 20:1 EA-MeOH als elueermiddel.

30 T.l.c. 20:1 EA-MeOH Rf 0,25. I.r. (CHBr_3) 3570, 3500, 3400, 1740, 1680 cm^{-1} .

Voorbeeld IV

$[\text{1R-1}\alpha(\text{Z}).2\beta(\text{R}^*).3\alpha]$ -(-)-4-(benzoylamino)fenyl-7-3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-fenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl-5-heptenoaat.

Een oplossing van intermediair 11d (0,24 g)

0001005

in 20:10:3 azijnzuur-water-THF (3 ml) werd gedurende 3 uren
verhit op 40-42°C. Het oplosmiddel werd in vacuo verwijderd
en het residu werd gezuiverd door chromatografie over met
zuur gewassen (pH 3,8) silica onder gebruikmaking van 7:3
5 EA-cyclohexaan als elueermiddel, waarbij na de samenwrijving
met ER de titelverbinding werd verkregen als een wit poeder
(0,07 g); smp. = 125-127°C; $[\alpha]_D^{20} -29,3^\circ$ (CHCl₃).

Analyse: Gevonden: C 69,4, H 6,4, N 2,3 %

Theoretisch C₃₄H₃₇N₂O₈: C 69,5, H 6,4, N 2,4 %.

10 Voorbeeld V

$[\alpha]_D^{20} -1R-[\alpha]_D^{20} 1\alpha(Z).2\beta(R^*).3\alpha[\alpha]_D^{20}]-(-)-4-[\alpha]_D^{20} 4-(acetylamino)benzoyl-$
amino $[\alpha]_D^{20}]$ fenyl-7- $[\alpha]_D^{20}]$ 3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-fenoxypropoxy)-5-oxocyclo-
pentyl $[\alpha]_D^{20}]$ -5-heptenoaat.

Een oplossing van intermediair 11e (0,24 g)

15 in 20:10:3 azijnzuur-water-THF (3 ml) werd gedurende 4 uren
verhit op 40-42°C. Het oplosmiddel werd in vacuo verwijderd,
waarbij een vast residu werd verkregen, dat gezuiverd werd
door chromatografie over met zuur gewassen (pH 3,8) silica
20 onder gebruikmaking van EA als elueermiddel, waarbij na de
samenwrijving met ER de titelverbinding werd verkregen als een
wit poeder (0,06 g); smp. = 150-154°C; $[\alpha]_D^{20} -10^\circ$ (MeOH).

Analyse: Gevonden: C 66,7, H 6,3, N 4,5 %

Theoretisch voor C₃₆H₄₀N₂O₉: C 67,1, H 6,3, N 4,4 %.

Voorbeeld VI

25 $[\alpha]_D^{20} -1R-[\alpha]_D^{20} 1 (Z).2 (R^*).3 [\alpha]_D^{20}]-(-)-4-(aminocarbonyl)fenyl-7-[\alpha]_D^{20}]$ -3-
hydroxy-2-(2-hydroxy-3-fenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl $[\alpha]_D^{20}]$ -5-hepte-
noaat.

Een oplossing van intermediair 11f (0,44 g)

30 in 20:10:3 azijnzuur-water-THF (5 ml) werd gedurende 3 uren
verhit op 40°C. Het oplosmiddel werd in vacuo verwijderd en
het residu werd gezuiverd door chromatografie over met zuur ge-
wassen (pH 3,8) silica onder gebruikmaking van 95:5 EA-EtOH
als elueermiddel. De samenwrijving met ER, gevolgd door
kristallisatie uit EA-PE, gaf de titelverbinding als een witte
35 vaste stof (0,14 g); smp. = 104-105°C; $[\alpha]_D^{20} -13,2^\circ$ (EtOH).

Analyse: Gevonden: C 65,65, H 6,7, N 2,7 %

Theoretisch voor $C_{28}H_{33}NO_8$: C 65,7, H 6,5, N 2,7 %.

Voorbeeld VII

5 $\overline{1R-\overline{1\alpha(Z.S^*)} . 2\beta(R^*) . 3\alpha\overline{7}\overline{7}}-(+)-4-\overline{2}-(\text{acetylamin})-3\text{-amino-}$
 $3\text{-oxopropyl}\overline{7}\text{fenyl-7-}\overline{3}\text{-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-fenoxypropoxy)-}$
 $5\text{-oxocyclopentyl}\overline{7}\text{-5-heptenoaat.}$

Een oplossing van intermediair 11g (0,37 g)
in 20:10:3 azijnzuur-water-THF (6 ml) werd gedurende 3 uren
verhit op 40°C. Het oplosmiddel werd in vacuo verwijderd en
10 een gedeelte van het residu (0,19 g) werd gezuiverd door chroma-
tografie over met zuur gewassen (pH 3,8) silicagel onder gebruik-
making van 9:1 CH_2Cl_2 -EtOH als elueermiddel. Samenwrijving met
ER, gevolgd door kristallisatie uit EA-PE, gaf de titelverbin-
ding als een witte vaste stof (0,04 g); smp. = 105°C.

15 $\overline{\alpha\overline{7}}_D^{20} +3,5^\circ$ (EtOH), I.r. (Nujol) 1740, 1720, 1660, 1645 cm^{-1} .

Voorbeeld VIII

$\overline{1R-\overline{1\alpha(Z)} . 2\beta(R^*) . 3\alpha\overline{7}\overline{7}}-(-)-3\text{-(benzoylamino)fenyl-7-}\overline{3}\text{-}$
 $\text{hydroxy-2-(2-hydroxy-3-fenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl}\overline{7}\text{-5-hep-}$
 tenoaat.

20 Een oplossing van intermediair 11h (0,35 g)
in 20:10:3 azijnzuur-water-THF (5 ml) werd gedurende 2,5 uren
verhit op 40-42°C. Het oplosmiddel werd in vacuo verwijderd en
het residu werd gezuiverd door chromatografie over met zuur ge-
wassen (pH 3,8) silica onder gebruikmaking van 3:1 EA-cyclo-
25 hexaan als elueermiddel, waarbij na de samenwrijving met ER de
titelverbinding werd verkregen als een wit poeder (0,16 g); smp.
= 89-91°C; $\overline{\alpha\overline{7}}_D^{20} -25,7^\circ$ ($CHCl_3$).

Analyse: Gevonden: C 69,3, H 6,4, N 2,2 %

30 Theoretisch voor $C_{34}H_{37}NO_8$: C 69,5, H 6,4, N 2,4 %

Voorbeeld IX

$\overline{1R-\overline{1(Z)} . 2(R^*) . 3\overline{7}\overline{7}}-(-)-4\text{-(N.N-dimethylaminocarbonyl)-}$
 $\text{fenyl-7-}\overline{3}\text{-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-fenoxypropoxy)-5-oxocyclo-}$
 $\text{pentyl}\overline{7}\text{-5-heptenoaat, (0,08 g) uit intermediair 11i (0,24 g),}$

35 gezuiverd onder gebruikmaking van EA als elueermiddel.

I.r. (CHBr₃) 3580, 3420, 1745, 1624 cm⁻¹; $\int_{\alpha}^{\gamma} \int_{D}^{20} -29^{\circ}$
(CHCl₃).

Analyse: Gevonden: C 66,53, H 7,04, N 2,53 %

Theoretisch voor C₃₀H₃₇NO₈: C 66,77, H 6,91, N 2,60 %.

5 Voorbeeld X

$\int_{1R} \int_{1\alpha(Z)} . 2\beta(R^*) . 3\alpha \int \int - (-)$ -methyl-4- $\int \int$ 7- \int 3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-fenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl \int -1-oxo-5-heptenyl \int oxy \int benzoaat.

10 Een oplossing van intermediair 11i (0,19 g) in 20:10:3 azijnzuur-water-THF (10 ml) werd gedurende 3 uren verhit op 40°C. Het oplosmiddel werd in vacuo verwijderd en het residu werd gezuiverd door chromatografie over met zuur gewassen (pH 3,8) silica onder gebruikmaking van ER als elueermiddel, waarbij de titelverbinding werd verkregen als een witte
15 vaste stof (0,1 g); smp. = 45-47°C; $\int_{\alpha}^{\gamma} \int_{D}^{20} -33^{\circ}$ (CHCl₃).

Analyse: Gevonden: C 66,25, H 6,63 %

Theoretisch voor C₂₉H₃₄O₉: C 66,15, H 6,51 %.

Voorbeeld XI

20 $\int_{1R} \int_{1\alpha(Z)} . 2\beta(R^*) . 3\alpha \int \int - (-)$ -4- \int 4-(hydroxy)benzoylamino \int -fenyl-7- \int 3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-fenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl \int -5-heptenoaat.

25 Een oplossing van intermediair 11k (0,57 g) in 20:10:3 azijnzuur-water-THF (10 ml) werd gedurende 3,5 uren verhit op 40°C. Het oplosmiddel werd in vacuo verwijderd en het residu werd gezuiverd door chromatografie over met
30 zuur gewassen (pH 3,8) silica onder gebruikmaking van 4:1 EA-PE als elueermiddel, waarbij na de samenwrijving met ER een wit poeder werd verkregen (0,22 g). Door kristallisatie uit EA-PE verkreeg men de titelverbinding als een witte vaste stof (0,18 g); smp. = 108-110°C; $\int_{\alpha}^{\gamma} \int_{D}^{20} -13,9^{\circ}$ (EtOH).

Analyse: Gevonden: C 67,35, H 6,1, N 2,2 %

Theoretisch voor C₃₄H₃₇NO₉: C 67,65, H 6,2, N 2,3 %.

Voorbeeld XII

35 $\int_{1R} \int_{1\alpha(Z)} . 2\beta(R^*) . 3\alpha \int \int$ -2-(benzoylamino)fenyl-7- \int 3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-fenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl \int -5-heptenoaat,

(0,029 g) uit intermediair 11l (0,050 g), gezuiverd onder gebruikmaking van 2:1 EA-cyclohexaan als elueermiddel.

T.l.c. 2:1 EA-cyclohexaan Rf 0,2, I.r. (CHBr₃) 3580, 3440, 1742, 1675 cm⁻¹.

5 Voorbeeld XIII

1R-1α(Z).2β(R*).3α-2-Naftaleny-7-3-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-fenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl-5-heptenoat.

Een oplossing van intermediair 11m (0,44 g) in 20:10:3 azijnzuur-water-THF (12 ml) werd gedurende 3 uren verhit op 40-42°C. Het oplosmiddel werd in vacuo verwijderd en het residu werd gezuiverd door chromatografie over met zuur gewassen (pH 3,8) silica onder gebruikmaking van 3:1 ER-EA als elueermiddel, waarbij na de samenwrijving met ER de titelverbinding werd verkregen als een wit poeder (0,15 g); smp. = 71-73°C; α_D²⁰ -35° (CHCl₃).

Analyse: Gevonden: C 71,79, H 6,60 %

Theoretisch voor C₃₁H₃₄O₇: C 71,79, H 6,61 %.

Voorbeeld XIV

20 1R-1α(Z).2β3α-(-)-4-(benzoylamino)fenyl-7-3-hydroxy-2-(2-hydroxy-2-methyl-3-fenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl-5-pentenoat,

(0,06 g) uit intermediair 11n (0,11 g), gezuiverd onder gebruikmaking van ER als elueermiddel. I.r. (CHBr₃) 3580, 3420, 1742, 1672 cm⁻¹; α_D²⁰ -7° (MeOH).

25 Analyse: Gevonden: C 69,42, H 6,85, N 2,21 %

Theoretisch voor C₃₅H₃₉NO₈: C 69,87, H 6,53, N 2,3 %.

Voorbeeld XV

1R-1α(Z).2β.3α-4-methoxyfenyl-7-2-(4-fluorfenoxy)-2-hydroxypropoxy-3-hydroxy-5-oxocyclopentyl-5-heptenoat,

30 (0,06 g) uit intermediair 11o (0,09 g), gezuiverd onder gebruikmaking van 97:3 ER-MeOH als elueermiddel. I.r. (CHBr₃) 3580, 3450, 1745 cm⁻¹.

Analyse: Gevonden: C 64,75, H 6,59 %

Theoretisch voor C₂₈H₃₃FO₈: C 65,10, H 6,44 %.

35 Voorbeeld XVI

$\overline{\overline{1R}}-\overline{\overline{1\alpha(Z)}}.2\beta.3\alpha\overline{\overline{7}}\overline{\overline{7}}-4-(\text{methylthio})\text{fenyl}-7-\overline{\overline{2}}-\overline{\overline{3}}-(4\text{-chlorofenoxy})-2\text{-hydroxypropoxy}\overline{\overline{7}}-3\text{-hydroxy}-5\text{-oxocyclopentyl}\overline{\overline{7}}-5\text{-heptenoaat,}$

(0,1 g) uit intermediair 11p (0,16 g), gezuiverd onder gebruikmaking van 98:2 ER-MeOH als elueermiddel. I.r. (CHBr_3) 3580, 3440, 1742 cm^{-1} ; T.l.c. 98:2 ER-MeOH Rf 0,25.

Voorbeeld XVII

$\overline{\overline{1R}}-\overline{\overline{1\alpha(Z)}}.2\beta.3\alpha\overline{\overline{7}}\overline{\overline{7}}-4-(\text{methylsulfonyl})\text{fenyl}-7-\overline{\overline{3}}\text{-hydroxy}-2-\overline{\overline{2}}\text{-hydroxy}-3-\overline{\overline{4}}-(\text{methylthio})\text{fenoxy}\overline{\overline{7}}\text{propoxy}\overline{\overline{7}}-5\text{-oxocyclopentyl}\overline{\overline{7}}-5\text{-heptenoaat.}$

Een oplossing van intermediair 11q (0,14 g) in 20:10:3 azijnzuur-water-THF (3 ml) werd gedurende 3 uren verhit op 40-42°C. Het oplosmiddel werd in vacuo verwijderd en het residu werd gezuiverd door chromatografie over met zuur gewassen (pH 3,8) silica onder gebruikmaking van 75:25 stijgende tot 90:10 EA-ER als elueermiddel, waarbij de titelverbinding werd verkregen als een witte vaste stof (0,09 g); smp. = 73-76°C.

I.r. (CHBr_3) 3580, 3440, 1742 cm^{-1} .

20 Voorbeeld XVIII

$\overline{\overline{1R}}(1\alpha.2\beta(R^*).3\alpha)\overline{\overline{7}}\overline{\overline{7}}-(-)-4-(\text{aminocarbonyl})\text{fenyl}-7-\overline{\overline{3}}\text{-hydroxy}-2-(2\text{-hydroxy}-3\text{-fenoxypropoxy})-5\text{-oxocyclopentyl}\overline{\overline{7}}-4.5\text{-heptadienoaat,}$

(0,19 g) uit intermediair 11r (0,35 g), gezuiverd onder gebruikmaking van 3:2 EA- CH_3CN als elueermiddel. T.l.c. 3:2 EA- CH_3CN Rf 0,3; I.r. (CHBr_3) 3580, 3520, 3400, 1960, 1740, 1672 cm^{-1} ; $\overline{\overline{\alpha}}\overline{\overline{7}}_D^{20} -21,0^\circ$ (CHCl_3).

Voorbeeld XIX

$\overline{\overline{1R}}-\overline{\overline{1\alpha(Z)}}.2\beta(R^*).3\alpha\overline{\overline{7}}\overline{\overline{7}}-(-)-4-(\text{benzoylamino})\text{fenyl}-7-\overline{\overline{3}}\text{-hydroxy}-2-(2\text{-hydroxy}-3\text{-fenoxypropoxy})-5\text{-oxocyclopentyl}\overline{\overline{7}}-4\text{-heptenoaat.}$

Een oplossing van intermediair 11s (0,17 g) in 20:10:3 azijnzuur-water-THF (10 ml) werd gedurende 2 uren verhit op 40°C. Het oplosmiddel werd in vacuo verwijderd en het residu werd gezuiverd door chromatografie over met zuur gewassen (pH 3,8) silica onder gebruikmaking van 2:1 EA-cyclo-

hexaan als elueermiddel, waarbij de titelverbinding werd verkregen als een vaste stof (0,11 g); smp. = 85-88°C.

I.r. (CHBr₃) 3580, 3430, 1745, 1675; $\int_{\alpha}^{\gamma} \int_{D}^{20} -27^{\circ}$ (CHCl₃)

Voorbeeld XX

5 $\int_{1R}^{\gamma} \int_{1\alpha}^{\gamma} .2\beta(R^*) .3\alpha \int_{\gamma}^{\gamma} (-) -4 - (\text{benzoylamino}) \text{fenyl} -9 - \int_{3}^{\gamma} -$
hydroxy-2-(2-hydroxy-3-fenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl $\int_{7}^{\gamma} -7-$
nonenoaat.

Een oplossing van intermediair 11t (0,55 g) in 20:10:3 azijnzuur-water-THF (15 ml) werd gedurende 4 uren
10 verhit op 40°C. Het oplosmiddel werd in vacuo verwijderd en het residu werd gezuiverd door chromatografie over met zuur gewassen (pH 3,8) silica onder gebruikmaking van 7:3 EA:cyclohexaan als elueermiddel, waarbij na de samenwrijving met ER de titelverbinding werd verkregen als een witte vaste stof
15 (0,24 g); smp. = 121-122°C; $\int_{\alpha}^{\gamma} \int_{D}^{20} -34^{\circ}$ (CHCl₃).

Analyse: Gevonden: C 70,23, H 6,66, N 2,17 %

Theoretisch voor C₃₆H₄₁NO₈: C 70,22, H 6,71, N 2,27 %.

Voorbeeld XXI

20 $\int_{1R}^{\gamma} \int_{1\alpha}^{\gamma} .2\beta(R^*) .3\alpha \int_{\gamma}^{\gamma} (-) -4 - (\text{benzoylamino}) \text{fenyl} -3 - \text{hydroxy} -2 -$
(2-hydroxy-3-fenoxypropoxy)-5-oxocyclopentaaheptanoaat.

Een oplossing van de verbinding van voorbeeld IV (0,1 g) in EA (35 ml) werd gehydrogeneerd over van te voren gereduceerd 10 %'s palladium-op-houtskool (0,03 g) bij NTP gedurende 40 minuten en vervolgens werden het oplosmiddel en de katalysator verwijderd. De titelverbinding werd
25 verkregen als een witte vaste stof (0,07 g); smp. = 127-130°C; $\int_{\alpha}^{\gamma} \int_{D}^{20} -29,3^{\circ}$ (CHCl₃).

Analyse: Gevonden: C 69,38, H 6,69, N 2,15 %

Theoretisch voor C₃₄H₃₉NO₈: C 69,25, H 6,67, N 2,38 %.

30 Voorbeeld XXII

$\int_{1R}^{\gamma} \int_{1\alpha}^{\gamma} (E) .2\beta(R^*) .3\alpha \int_{\gamma}^{\gamma} (-) -4 - (\text{aminocarbonyl}) \text{fenyl} -7 - \int_{3}^{\gamma} -$
hydroxy-2-(2-hydroxy-3-fenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl $\int_{7}^{\gamma} -5-$
heptenoaat.

Een oplossing van de verbinding van voorbeeld
35 VI (0,15 g), thiofenol (0,46 ml) en azobisisobutyronitril (0,1 g) in CH₂CN (3 ml) en benzeen (3 ml) werd gedurende 6,5

0001323

uren onder terugvloeiakoeling geroerd. Zuivering door chromatografie (x 2) over met zuur gewassen (pH 3,8) silica onder gebruikmaking van 9:1 EA-CH₃CN als elueermiddel gaf de titelverbinding als een gom (0,13 g).

5 I.r. (CHBr₃) 3580, 3515, 3400, 1742, 1672 cm⁻¹; $\int_{\alpha}^{\gamma} \int_D^{20} -30^{\circ}$
(CHCl₃).

Analyse: Gevonden: C 66,12, H 6,8, N 2,52 %

Theoretisch voor C₂₈H₃₃NO₈: C 65,74, H 6,5, N 2,74 %.

Voorbeeld XXIII

10 $\int_{1R}^{\int_{1\alpha(Z)} \cdot 2\beta(R^*) \cdot 3\alpha} \int \int - (-) - 4 - (\text{benzoylamino})\text{fenyl} - 7 - \int_{3}^{\int} - 3 -$
hydroxy-2-(2-hydroxy-3-fenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl $\int_{5}^{\int} - 5 -$
heptenoaat.

Pivaloylchloride (0,01 ml) werd toegevoegd aan een oplossing van intermediair 1 (0,03 g) en Et₃N (0,01 ml) in droog DMF (1 ml) bij 0°C. Na 10 minuten werd een oplossing
15 van 4-(benzoylamino)fenol (0,17 g) en Et₃N (0,01 ml) in DMF (1 ml) toegevoegd en het roeren werd gedurende 2 uren bij 0°C en gedurende 3,5 uren bij kamertemperatuur voortgezet. Het reactiemengsel werd verdund met EA (30 ml) en achtereenvolgens
20 gewassen met water (10 ml), 10 %'s kopersulfaat-oplossing (15 ml), water (10 ml) en pekkel (15 ml). Het gedroogde organische extract werd ingedampt, waarbij een residu werd verkregen, dat werd gezuiverd door chromatografie over met zuur
25 gewassen (pH 3,8) silica onder gebruikmaking van 1:1 cyclohexaan-EA als elueermiddel. De titelverbinding werd verkregen als een witte vaste stof (0,05 g).

I.r. (CHBr₃) 3580, 3430, 1745, 1675 cm⁻¹; T.l.c. 1:1 cyclohexaan-EA Rf 0,15.

Hieronder volgen voorbeelden van farmaceutische preparaten, bereid onder gebruikmaking van de verbindingen volgens de uitvinding. In de voorbeelden wordt de uitdrukking "actief bestanddeel" gebruikt voor het aanduiden van een verbinding volgens de uitvinding, zoals een verbinding, beschreven in de voorgaande voorbeelden, bijvoorbeeld de verbinding van voorbeeld IV.
35

(1) Tabletten.

Deze kunnen worden bereid door directe
samendrukking van

	<u>mg/tablet</u>
actief bestanddeel	0,015 tot 0,2
5 magnesiumstearaat, BP	1,5
microkristallijne cellulose, USP	150,0
tot samendrukkingsgewicht	

Het actieve bestanddeel wordt gemengd met
ongeveer 10 % van de microkristallijne cellulose en vervolgens
10 gemengd met de resterende microkristallijne cellulose en met
magnesiumstearaat. Het mengsel wordt vervolgens onder gebruik-
making van ponzen met een diameter van 6 mm op een geschikte
machine samengeperst tot tabletten.

De tabletten kunnen met een film worden be-
15 kleed met behulp van geschikte filmvormende materialen, bijvoor-
beeld methylcellulose of hydroxypropylmethylcellulose, onder
toepassing van standaardtechnieken.

(2) Capsules.

	<u>mg/tablet</u>
20 actief bestanddeel	0,015 tot 0,2
magnesiumstearaat, BP	1,0
*Zetmeel 1500	100,0
tot vullingsgewicht	

25 *Een vorm van direct samendrukbare zetmeel.

Het actieve bestanddeel wordt van te voren
gemengd met een kleine hoeveelheid van de zetmeel 1500 en ver-
volgens wordt dit voormengsel gemengd met de resterende hoe-
30 veelheid zetmeel 1500 en magnesiumstearaat. Het mengsel wordt
vervolgens onder gebruikmaking van een geschikt apparaat afge-
vuld in harde gelatine-capsules met afmeting No. 2.

C o n c l u s i e s

1. Verbindingen met de algemene formule 1,
waarin n 1 of 2 is, m 2-5 is en X voorstelt cis of trans
5 -CH=CH- of -CH₂-CH₂-, of m 1-4 is en X voorstelt -CH=C=CH-,
R₁ voorstelt (a) fenyl [] eventueel gesubstitueerd door C₁₋₄
alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkanoyl, methylthio, methylsulfinyl,
methylsulfonyl, halogeen, -CO₂R₂ (waarin R₂ een waterstofatoom
of C₁₋₄ alkyl of fenyl is), -NHCOR₂ (waarin R₂ de boven aange-
10 geven betekenissen bezit of een fenylgroep, eventueel gesub-
stitueerd door hydroxyl, CH₃CONH- of benzoylamino is),
-CONR₃R₄ (waarin R₃ en R₄ gelijk of verschillend kunnen zijn en
elk een waterstofatoom of een C₁₋₄ alkylgroep voorstellen),
-NHCONH₂, -CH₂CH(CONH₂)NHCOC₃, of -CH₂CH(CONH₂)NHCOC₆ 7
15 of (b) 2-naftyl, en Y voorstelt een groep met de formule
4, waarin R₅, R₆ en R₇ elk voorstellen een waterstofatoom of
een methylgroep en ten minste één daarvan een waterstofatoom is,
en Ar voorstelt een fenylgroep, (eventueel gesubstitueerd door
één of twee C₁₋₄ alkyl-, C₁₋₄ alkoxy-, C₁₋₄ alkylthio-, C₁₋₄
20 alkylsulfinyl-, C₁₋₄ alkylsulfonyl-, halogeen- of trifluormethyl-
groepen), en de zouten van de verbindingen, waarin R₂ een water-
stofatoom is.

2. Verbindingen volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat X voorstelt -CH=CH- of -CH₂-CH₂- en m 3 is wanneer
25 n 1 is en m 2 of 4 is wanneer n 2 is, of X voorstelt -CH=C=CH-
en m 2 is wanneer n 1 is en m 1 of 3 is wanneer n 2 is.

3. Verbindingen volgens conclusies 1 of 2,
met het kenmerk, dat R₁ voorstelt fenyl, gesubstitueerd door
een C₁₋₄ alkoxy-, C₁₋₄ alkanoyl-, methylthio-, methylsulfonyl-,
30 -CO₂R₂, -NHCOR₂, -CONR₃R₄, -NHCONH₂ of -CH₂CH(CONH₂)NHCOC₃-
groep, of R₁ een 2-naftyl-groep is.

4. Verbindingen volgens conclusies 1 of 2,
met het kenmerk, dat R₁ voorstelt fenyl, gesubstitueerd door
een methoxy-, acetyl-, -CO₂CH₃, -NHCOC₃, benzoylamino-,
35 -CONH₂, -CON(CH₃)₂ of -CH₂CH(CONH₂)NHCOC₃-groep, of R₁ een
2-naftyl-groep is.

5. Verbindingen volgens een of meer der voorgaande conclusies, met het kenmerk, dat R_5 , R_6 en R_7 waterstofatomen zijn en Ar fenyl of fenyl, gesubstitueerd door fluor of chloor, voorstelt.

5 6. Verbindingen volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat X voorstelt $-\text{CH}=\text{CH}-$ of $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ en n 1 is en m 3 is of n 2 is en m 2 of 4 is, of X voorstelt $-\text{CH}=\text{C}=\text{CH}-$ en n 1 is en m 2 is of n 2 is en m 1 of 3 is, R_1 voorstelt een fenylgroep, gesubstitueerd door een methoxy-, acetyl-,
10 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHCOCH}_3$, benzoylamino-, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ of $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CONH}_2)\text{NHCOCH}_3$ groep, of R_1 een 2-naftyl-groep is, R_5 voorstelt een waterstofatoom of een methylgroep, R_6 en R_7 waterstofatomen zijn, en Ar voorstelt fenyl of fenyl, gesubstitueerd door fluor of chloor.

15 7. Verbindingen volgens een of meer der voorgaande conclusies, met het kenmerk, dat het koolstofatoom, dat de groep $-(\text{CH}_2)_n\text{X}(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{R}_1$ draagt, in de R-configuratie is.

20 8. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat deze verbinding $\underline{1}\text{R}-\underline{1}\alpha(\text{Z})\cdot 2\beta(\text{R}^*)\cdot 3\alpha\text{ } \underline{7} \underline{7}-(\text{---})\text{---}4\text{---}$ (benzoylamino)fenyl-7- $\underline{3}$ -hydroxy-2-(2-hydroxy-3-fenoxypropoxy)-5-oxocyclopentyl $\underline{7}$ -5-heptenoaat is.

25 9. Een farmaceutisch preparaat, met het kenmerk, dat dit een verbinding als gedefinieerd in de voorgaande conclusies, samen met één of meer farmaceutische dragers, bevat.

10. Werkwijze ter bereiding van een verbinding als gedefinieerd in conclusie 1, met het kenmerk, dat men

30 (a) de beschermingsgroepen verwijdert uit een overeenkomstige verbinding, waarin de ring-hydroxygroep en de hydroxygroep in Y zijn beschermd,

(b) een overeenkomstige verbinding, waarin R_1 een waterstofatoom is, verestert,

35 (c) bij de bereiding van een verbinding, waarin X voorstelt $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, een overeenkomstige verbinding,

waarin X voorstelt $-\text{CH}=\text{CH}-$ of een ethyn-groep, reduceert,

(d) bij de bereiding van een verbinding,

waarin X voorstelt $-\text{CH}=\text{CH}-$, de overeenkomstige verbinding, waarin X een ethyn-groep voorstelt, selectief reduceert, of

5

(e) bij de bereiding van een verbinding,

waarin X voorstelt $\text{trans-CH}=\text{CH}-$, de overeenkomstige verbinding, waarin X voorstelt $\text{cis-CH}=\text{CH}-$, isomeriseert.

11. Verbindingen en werkwijzen als beschreven in de beschrijving en/of voorbeelden.

10

0000023

