



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 C 177/00
A 61 K 31/557

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

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪

646 148

⑳ Gesuchsnummer: 2772/81

⑦③ Inhaber:
Gyogyszerkutató Intézet, Budapest (HU)

㉒ Anmeldungsdatum: 29.04.1981

⑦② Erfinder:
Ambrus, Gabor, Dr., Budapest (HU)
Toth, Eva (-Sarudy), Dr., Budapest (HU)
Cseh, György, Dr., Budapest (HU)
Barta, Istvan, Budapest (HU)
Horvath, Gyula, Budapest (HU)

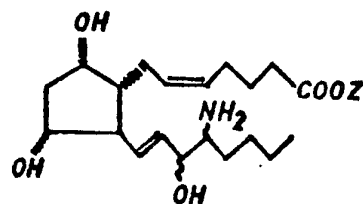
㉔ Patent erteilt: 15.11.1984

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 15.11.1984

⑦④ Vertreter:
Patentanwälte, Schaad, Balass, Sandmeier, Alder,
Zürich

⑤④ 16-Amino-Prostaglandin-Derivate und Verfahren zu ihrer Herstellung.

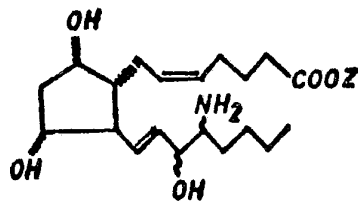
⑤⑦ Die 16-Amino-prostaglandin-Derivate der Formel I und deren Säureadditionssalze weisen pharmakologische Wirksamkeit auf. In der Formel I steht Z für Wasserstoff oder Niederalkyl. Diese Verbindungen können aus den entsprechenden in 16-Stellung durch die p-Nitrocarbobenzoxy-Gruppe geschützten Verbindungen hergestellt werden.



(I),

PATENTANSPRÜCHE

1. 16-Amino-prostaglandin-Derivate der Formel I



worin die C-Atome 15 und 16 in S- oder R-Konfiguration vorliegen können und Z für Wasserstoff oder eine niedrigere Alkylgruppe steht, sowie deren Säureadditionssalze.

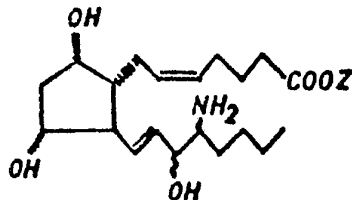
2. $9\alpha,11\alpha,15(S)$ -Trihydroxy-16(S)-amino-5-cis,13-trans-prostadiensäure-methylester als Verbindung nach Anspruch 1.

3. $9\alpha,11\alpha,15(R)$ -Trihydroxy-16(S)-amino-5-cis,13-trans-prostadiensäure-methylester als Verbindung nach Anspruch 1.

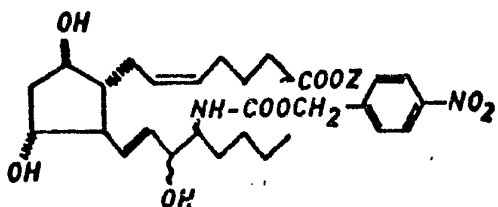
4. $9\alpha,11\alpha,15(S)$ -Trihydroxy-16(S)-amino-5-cis,13-trans-prostadiensäure als Verbindung nach Anspruch 1.

5. $9\alpha,11\alpha,15(R)$ -Trihydroxy-16(S)-amino-5-cis,13-trans-prostadiensäure als Verbindung nach Anspruch 1.

6. Verfahren zur Herstellung neuer 16-Amino-prostaglandin-Derivate der Formel I

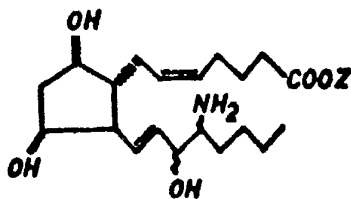


worin die C-Atome 15 und 16 in S- oder R-Konfiguration vorliegen können und Z für eine niedrigere Alkylgruppe steht, und ihrer Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, dass man von $9\alpha,11\alpha,15$ -Trihydroxy-16-p-nitrocarbonyl-amido-5-cis,13-trans-prostadiensäure-Derivaten der Formel XII



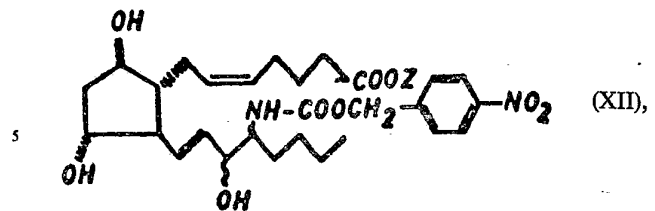
worin die C-Atome 15 und 16 in S- oder R-Konfiguration vorliegen können und Z für eine niedrigere Alkylgruppe steht, die p-Nitrocarbonyl-Schutzgruppe entfernt und gewünschtenfalls aus der erhaltenen Verbindung der Formel I ein Säureadditionssalz bildet.

7. Verfahren zur Herstellung neuer 16-Aminoprostaglandin-Derivate der Formel I



worin die C-Atome 15 und 16 in S- oder R-Konfiguration vorliegen können und Z für Wasserstoff steht, und ihrer Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, dass man von $9\alpha,11\alpha,15$ -Trihydroxy-16-p-nitrocarbonyl-amido-5-cis,13-trans-prostadiensäure-Derivaten der Formel XII

(I),



worin die C-Atome 15 und 16 in S- oder R-Konfiguration vorliegen können und Z für eine niedrigere Alkylgruppe steht, die p-Nitrocarbonyl-Schutzgruppe und die Estergruppe in beliebiger Reihenfolge entfernt und gewünschtenfalls aus der erhaltenen Verbindung der Formel I ein Säureadditionssalz bildet.

8. Verfahren nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, dass man die p-Nitrocarbonyl-Schutzgruppe durch Reduktion mit Zink und Essigsäure entfernt.

9. Verfahren nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, dass man die Estergruppe durch in dem Gemisch aus einem niederen Alkohol, zweckmässig Methanol und Wasser mit einem Alkalihydroxyd, zweckmässig Lithiumhydroxyd, vorgenommene Hydrolyse und anschließendes Behandeln mit einer Säure entfernt.

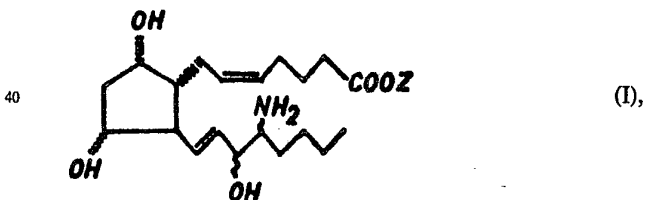
10. Verfahren nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, dass man die Estergruppe mit einem Esterase-Enzym, zweckmässig mit Lipase von *Rhizopus oryzae*, entfernt.

11. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Verbindungen der Formel I oder deren Säureadditionssalzen.

(I),

30

Die Erfindung betrifft neue 16-Amino-prostaglandin-Derivate, deren Säureadditionssalze, ein Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen und die diese Verbindungen enthaltenden Arzneimittelpräparate. Die neuen Verbindungen entsprechen der allgemeinen Formel I



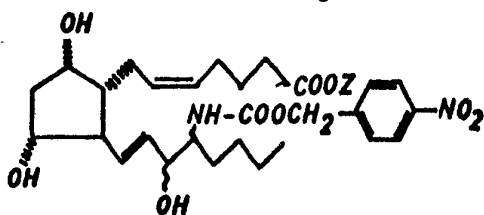
worin die C-Atome 15 und 16 in S- oder R-Konfiguration vorliegen können und Z für Wasserstoff oder niedrigere Alkylgruppe steht.

Es ist bekannt, dass die natürlichen Prostaglandine im Organismus schnell metabolisiert werden und infolgedessen ihre biologische Aktivität verlieren. Der erste Schritt der Metabolisierung ist im allgemeinen die enzymatische Dehydrierung der Hydroxylgruppe in 15-Stellung zur 15-Oxogruppe. Durch chemische Modifizierung am C-Atom in 15-Stellung oder in seiner Umgebung gelang es, Derivate der natürlichen Prostaglandine herzustellen, die von dem Enzym 15-Hydroxy-prostaglandin-dehydrogenase nicht angegriffen werden. Von diesen Derivaten erwiesen sich die in 15- beziehungsweise 16-Stellung eine Methylgruppe tragenden Derivate als pharmazeutisch wertvoll; ihre Wirkung hält länger an und ist selektiver als die der natürlichen Prostaglandine [G. L. Bundy u.a.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 180, 76 (1971); M. Hayashi u.a.: *J. Org. Chem.* 38, 1250 (1973); B. J. Magerlein u.a.: *Prostaglandins* 4, 143 (1973)].

Ziel der Erfindung war es, neue, in 16-Stellung amino-substituierte Derivate der Prostaglandine herzustellen.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von 16-Amino-prostaglandin-Derivaten der allgemeinen Formel I, worin die C-Atome 15 und 16 in S- oder R-Kon-

figuration vorliegen können und Z für Wasserstoff oder niedere Alkylgruppe steht, sowie der Säureadditionssalze dieser Verbindungen. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I werden erfindungsgemäss erhalten, indem man von 9 α ,11 α ,15-Trihydroxy-16-p-nitrocarboboxyamido-5-cis,-13-trans-prostadiensäure-Derivaten der allgemeinen Formel XII



worin die C-Atome 15 und 16 in S- oder R-Konfiguration vorliegen können und Z für niedere Alkylgruppe steht,

— zur Herstellung von als Substituenten Z eine niedere Alkylgruppe enthaltenden Verbindungen der allgemeinen Formel I die p-Nitrocarboboxy-Schutzgruppe, oder

— zur Herstellung von als Substituenten Z ein Wasserstoffatom enthaltenden Verbindungen der allgemeinen Formel I die p-Nitrocarboboxy-Schutzgruppe und die Estergruppe in beliebiger Reihenfolge entfernt und gewünschtenfalls aus der erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel I ein Säureadditionssalz bildet.

Gemäss einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemässen Verfahrens wird von einem 9 α ,11 α ,15-Trihydroxy-16-p-nitrocarboboxyamido-5-cis,13-trans-prostadiensäure-Derivat der allgemeinen Formel XII die p-Nitrocarboboxy-Schutzgruppe mit Zinkstaub in Essigsäure entfernt, und gewünschtenfalls wird die Estergruppe des entstandenen 9 α ,11 α ,15-Trihydroxy-16-amino-5-cis,13-trans-prostadiensäureesters in einem Gemisch aus Wasser und einem niederen Alkanol, zweckmässig Methanol, mit einem Alkalihydroxyd, zweckmässig Lithiumhydroxyd, hydrolytisch abgespalten und das Produkt bis zu seinem isoelektrischen Punkt einer sauren Behandlung unterzogen. Das abgetrennte Produkt kann gewünschtenfalls in an sich bekannter Weise zu einem Säureadditionssalz umgesetzt werden.

Die Reduktion mit Zink in Essigsäure wird bevorzugt bei Temperaturen zwischen -5 und +10°C, insbesondere bei etwa 0°C, ausgeführt. Die Hydrolyse der Estergruppe geschieht zweckmässig bei Temperaturen zwischen 0 und +10°C, insbesondere etwa +5°C.

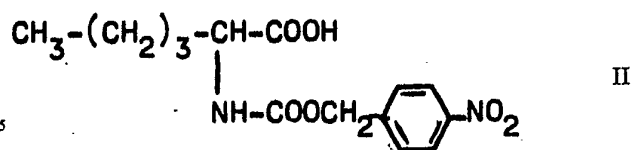
Die Hydrolyse der Estergruppe kann vorteilhaft auch unter Verwendung von Esterasenzymen, zum Beispiel der Lipase von *Rhizopus oryzae* [ungarische Patentschrift Nr. 160 109], auf enzymatischem Wege vorgenommen werden.

Die Reihenfolge, in der die p-Nitrocarboboxy-Schutzgruppe und die Estergruppe abgespalten werden, ist beliebig.

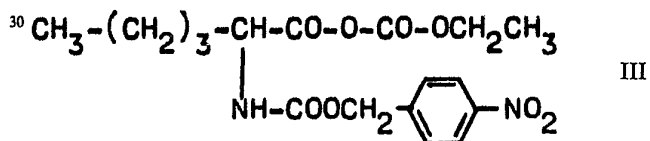
Zur Herstellung der Säureadditionssalze der Verbindungen der allgemeinen Formel I wird die nach Entfernen der p-Nitrocarboboxy-Schutzgruppe und gegebenenfalls auch der Estergruppe erhaltene, eine freie Aminogruppe aufweisende Verbindung der allgemeinen Formel I in Lösung mit einer entsprechenden anorganischen oder organischen Säure umgesetzt und das Säureadditionssalz in an sich bekannter Weise isoliert.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formel XII sind ebenfalls neu. Sie werden zweckmässig auf folgendem Syntheseweg erhalten:

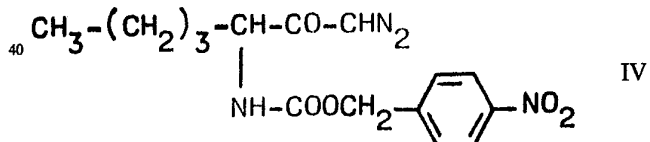
p-Nitrocarboboxy-norleucin der Formel II (das asymmetrische Kohlenstoffatom kann in S- oder R-Konfiguration vorliegen)



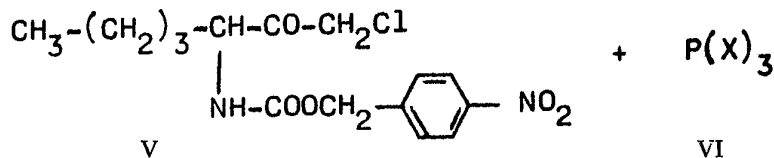
wird mit einem Chlorameisensäurealkylester umgesetzt, das erhaltene gemischte Anhydrid der Formel III



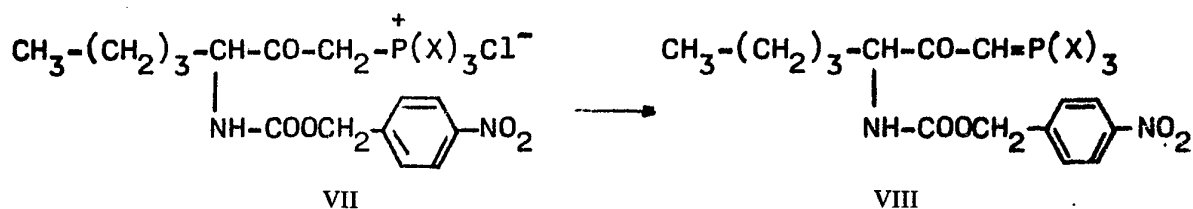
wird mit Diazomethan zur Reaktion gebracht, wobei ein 1-Diazo-2-oxo-3-p-nitrocarboboxyamido-heptan-Derivat der Formel IV entsteht



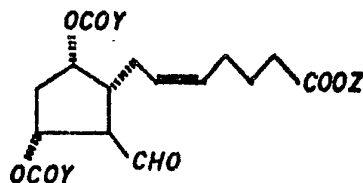
Dieses wird mit Salzsäure umgesetzt, das gebildete 1-Chlor-2-oxo-3-p-nitrocarboboxyamido-heptan der Formel V wird mit einem trisubstituierten Phosphin der allgemeinen Formel VI



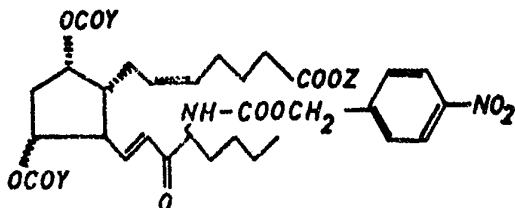
worin X für Alkyl- oder Arylgruppe steht, zur Reaktion gebracht. Dabei entsteht ein Phosphoniumchlorid-Derivat der allgemeinen Formel VII, welches mit einem Alkalihydroxyd zu dem Phosphoranderivat der allgemeinen Formel VIII umgesetzt wird:



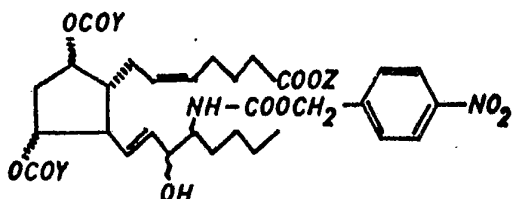
Das Phosphoranderivat der Formel VIII wird mit einem 1α -(6-Carbalkoxy-2-hexenyl)- 2β -formyl-cyclopentan- $3\alpha,5\alpha$ -diol-diacylat der allgemeinen Formel IX



worin Y für niedere Alkylgruppe oder für Arylgruppe und Z für niedere Alkylgruppe steht, zu dem $9\alpha,11\alpha$ -Diacyloxy-15-oxo-16-p-nitrocarbobenzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiensäurealkylester der allgemeinen Formel X



umgesetzt. In diesem Ester kann das C-Atom 16 in S- oder R-Konfiguration vorliegen, während die Bedeutung von Y und Z die gleiche wie oben ist. Der Ester der allgemeinen Formel X wird mit einem Alkaliborhydrid reduziert, der entstandene $9\alpha,11\alpha$ -Diacyloxy-15(S)-hydroxy- und $9\alpha,11\alpha$ -Diacyloxy-15(R)-hydroxy-16-p-nitrocarbobenzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiensäurealkylester der allgemeinen Formel XI



und in methanolischem Medium mit p-Toluolsulfonsäure hydrolysiert.

Die als Ausgangsverbindungen des erfindungsgemässen Verfahrens erforderlichen Verbindungen der allgemeinen Formel XII werden zweckmässig aus optisch aktiven 1α -(6-Carbalkoxy-2-hexenyl)- 2β -formyl-cyclopentan- $3\alpha,5\alpha$ -diol-diacylat-Derivaten synthetisiert. Diese wiederum können aus dem bekannten $3\alpha,5\alpha$ -Dihydroxy- 2β -(trityloxymethyl)-cyclopentan- 1α -essigsäure- γ -lacton (Tetrahedron Letters 4639 [1976]) auf folgendem Reaktionswege hergestellt werden:

Das $3\alpha,5\alpha$ -Dihydroxy- 2β -(trityloxymethyl)-cyclopentan- 1α -essigsäure- γ -lacton wird mit Diisobutylaluminiumhydrid reduziert, das erhaltene $3\alpha,5\alpha$ -Dihydroxy- 2β -(trityloxymethyl)-cyclopentan- 1α -acetaldehyd- γ -lactol wird mit 4-Carboxybutyliden-triphenyl-phosphoran umgesetzt, das erhaltene 1α -(6-Carboxy-2-hexenyl)- 2β -(trityloxymethyl)-cyclopentan- $3\alpha,5\alpha$ -diol wird verestert und das entstandene 1α -(6-Carbalkoxy-2-hexenyl)- 2β -(trityloxymethyl)-cyclopentan- $3\alpha,5\alpha$ -diol wird mit dem Chlorid oder Anhydrid einer aliphatischen oder aromatischen Carbonsäure acyliert, das dabei erhaltene 1α -(6-Carbalkoxy-2-hexenyl)- 2β -(trityloxymethyl)-cyclopentan- $3\alpha,5\alpha$ -diol-diacylat wird mit einer organischen oder anorganischen Säure umgesetzt, und schliesslich wird das erhaltene 1α -(6-Carbalkoxy-2-hexenyl)- 2β -hydroxymethyl-cyclopentan- $3\alpha,5\alpha$ -diacylat oxydiert (ungarische Patentschrift Nr. 177 834).

Diese Acylate sind als Ausgangsstoffe für die Herstellung von in der 3-Hydroxy-1-trans-octenyl-Seitenkette struk-

tuell modifizierten Prostaglandin-Derivaten geeignet, weil aus diesen aus der letzten Phase der Prostaglandin-Synthese stammenden Intermediären durch Änderung des zur Ausbildung der Seitenkette erforderlichen Wittig-Reagens ver-

IX

hältnismässig einfach unterschiedliche Prostaglandin-Analoga synthetisiert werden können.

Die zur Herstellung der in der vorliegenden Anmeldung beschriebenen Prostaglandin-Derivate erforderlichen Wittig-Reagentien können aus S- und R-Norleucin auf folgendem Syntheseweg bereit werden.

Bei der Herstellung von $9\alpha,11\alpha,15(\xi)$ -Trihydroxy-16(S)-amino-5-cis,13-trans-prostadiensäuren (I, Z = H) wird zunächst aus S-Norleucin in an sich bekannter Weise das p-Nitrocarbobenzoxo-Derivat bereit [D.T. Gish und F.H. Carpenter: J. Am. Chem. Soc. 75, 950 (1953)].

Aus dem p-Nitrocarbobenzoxo-S-norleucin wird in Tetrahydrofuran als Reaktionsmedium in Gegenwart von N-Methylmorpholin mit in äquimolarer Menge eingesetztem Chlorameisensäureisobutylester bei -15°C das gemischte Anhydrid gebildet. Am Ende der Reaktion scheidet sich N-Methylmorpholin-hydrochlorid ab. Zu dem niederschlag-

haltigen Gemisch wird ätherische Diazomethanlösung im Überschuss tropfenweise zugegeben, und das Reaktionsgemisch wird bei -15°C 3 Stunden lang gerührt. In das den gebildeten Diazoketon enthaltende Reaktionsgemisch wird bei -15°C Salzsäuregas eingeleitet, und es entsteht 1-Chlor-2-oxo-3(S)-p-nitrocarbobenzoxamido-heptan.

Das 1-Chlor-2-oxo-3(S)-p-nitrocarbobenzoxamido-heptan wird in Dichlormethan als Reaktionsmedium, am Siede-

punkt mit Tri-n-butyl-phosphin oder Triphenyl-phosphin umgesetzt. Aus den gebildeten Phosphoniumsalzen werden die als Wittig-Reagentien verwendbaren Phosphoranderivate durch Zusatz von Alkalihydroxydlösung freigesetzt.

Die 1α -(6-Carbalkoxy-2-hexenyl)- 2β -formyl-cyclopentan- $3\alpha,5\alpha$ -diol-diacylate werden mit dem Doppelten der stöchiometrischen Menge 3(S)-p-Nitrocarbobenzoxamido-2-oxo-heptiliden-tri-n-butyl-phosphoran in Tetrahydrofuran drei Stunden lang umgesetzt. Der bei der Reaktion entstehende $9\alpha,11\alpha$ -Diacyloxy-15-oxo-16(S)-p-nitrocarbobenzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiensäure-alkylester wird von dem ebenfalls gebildeten Tri-n-butyl-phosphinoxyd und dem verbliebenen Überschuss des 3(S)-p-Nitrocarbobenzoxamido-2-oxo-heptiliden-tri-n-butyl-phosphoran verzugsweise durch Chromatographie auf einer Silixagel-Säule abgetrennt.

Der $9\alpha,11\alpha$ -Diacyloxy-15-oxo-16(S)-p-nitrocarbobenzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiensäure-alkylester wird mit einem Alkaliborhydrid, zum Beispiel Natriumborhydrid, reduziert, wobei das Gemisch von $9\alpha,11\alpha$ -Diacyloxy-15(S)-hydroxy- und -15(R)-hydroxy-16(S)-p-nitrocarbobenzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiensäure-alkylester entsteht. Die beiden Diastereomeren werden zweckmässig mittels präparativer Dünnschichtchromatographie oder säulenchromatographisch voneinander getrennt.

Der $9\alpha,11\alpha$ -Diacyloxy-15(ξ)-hydroxy-16(S)-p-nitrocarbobenzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiensäurealkylester (Isomere A) und -15(ξ)-hydroxy-16(S)-p-nitrocarbobenzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiensäure-alkylester (Isomere B) werden in Methanol mit p-Toluolsulfonsäure bei Zimmertemperatur hydrolysiert, wobei $9\alpha,11\alpha,15(\xi)$ -Trihydroxy-16(S)-p-nitrocarbobenzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiensäure-alkylester (Isomere A) und $9\alpha,11\alpha,15(\xi)$ -Trihydroxy-16(S)-p-nitrocarbobenzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiensäure-alkylester (Isomere B) entstehen.

Benutzt man diesen Reaktionsweg und im Anschluss daran das erfindungsgemässe Verfahren, so erhält man aus R-Norleucin $9\alpha,11\alpha,15(\xi)$ -Trihydroxy-16(R)-amino-5-cis,13-trans-prostadiensäure (Isomere A) und $9\alpha,11\alpha,15(\xi)$ -Trihy-

droxy-16(R)-amino-5-cis,13-trans-prostadiensäure (Isomere B) beziehungsweise deren niedere Alkylester.

Die biologischen Eigenschaften der mit dem erfindungsgemässen Verfahren hergestellten Verbindungen wurden mit verschiedenen, zum Nachweis der Wirkung von $9\alpha,11\alpha$ -15(S)-Trihydroxy-5-cis,13-trans-prostadiensäure ($\text{PGF}_{2\alpha}$), üblichen Tests untersucht. Von den glatte Muskulatur enthaltenden Organen wurden Meerschweinchenbronchus, Dünndarm und Uterus der Ratte zu den Untersuchungen verwendet. Die Organe wurden in Krebs-Ringer-Lösung aufgehängt, und die Wirkung wurde auf der Grundlage der isotonischen Kontraktionen registriert [Pharmacological Experiments on Isolated Preparations, ed. W.L.M. Perry; E.S. Livingstone, Edinburgh and London, 1970]. Mit dem CHRONO LOG Aggregometer von A.V.R. Born [J. Physiol. 162, 67 (1962)] wurde die auf die mit 5×10^{-6} Mol/l Adenosin-5'-phosphat ausgelöste Aggregation der menschlichen Blutplättchen ausgeübte Hemmwirkung bestimmt.

Darüber hinaus wurde gemäss der Methode von P. Tolnay u.a. [Acta Biochim, Biophys. Acad. Sci. Hung. 14, 67 (1979)] untersucht, ob die erfindungsgemässen Verbindungen Substrate des Enzyms 15-Hydroxy-prostaglandin-dehydrogenase sind oder nicht.

Die erfindungsgemäss hergestellten 16-Amino-prostaglandin-Derivate weichen in ihren biologischen Eigenschaften bedeutend von der als Kontrolle verwendeten $\text{PGF}_{2\alpha}$ und deren Methylester ab, wie die Tabelle 1 zeigt. Es wurde gefunden, dass die 16-Amino-prostaglandin-Derivate keine Substrate des Enzyms 15-Hydroxy-prostaglandin-dehydrogenase sind, d.h. dieses Enzym die Verbindungen nicht wirkungslos macht. Mit dem Einbau einer Aminogruppe am C-Atom 16 ändert sich die Hemmwirkung auf die Aggregation der Blutplättchen nicht nennenswert, die eine Kontraktion der glatten Muskulatur auslösende Wirkung ist jedoch wesentlich kleiner als die von $\text{PGF}_{2\alpha}$, und diese Abschwächung der Wirkung ist merkwürdigerweise nicht bei allen Organen die gleiche. Die 16(S)-Amino-prostaglandine wirken auf die Uterusmuskulatur selektiver als $\text{PGF}_{2\alpha}$.

TABELLE 1

Verbindung	Kontraktion der glatten Muskulatur			Aggregationshemmung (%) 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$
	Bronchus ^t 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$	Ileum ^t relative	Uterus ^p Wirk.	
$\text{PGF}_{2\alpha}$	+	1,00	1,00	82
$\text{PGF}_{2\alpha}$ -Methylester	+	0,78	1,25	56
$9\alpha,11\alpha,15(\xi)$ -Trihydroxy-16(S)-amino-5-cis,13-trans-prostadiensäure (Isomere A)	\pm	0,11	0,83	75
$9\alpha,11\alpha,15(\xi)$ -Trihydroxy-16(R)-amino-5-cis,13-trans-prostadiensäure (Isomere A)	0	0,02	0,13	
$9\alpha,11\alpha,15(\xi)$ -Trihydroxy-16(S)-amino-5-cis,13-trans-prostadiensäuremethylester (Isomere A)	0	0,17	0,99	52
$9\alpha,11\alpha,15(\xi)$ -Trihydroxy-16(R)-amino-5-cis,13-trans-prostadiensäuremethylester (Isomere A)	0	0,02	0,05	

t = Meerschweinchen p = Ratte

Die vier in der Tabelle aufgeführten neuen Verbindungen wurden in einer Konzentration von 1×10^{-4} Mol/l mit 15-Hydroxy-prostaglandin-dehydrogenase getestet; sie sind keine Substrate dieses Enzyms.

Die günstigen Eigenschaften der Verbindungen der allgemeinen Formel I kommen in der eine Schwangerschaftsunterbrechung auslösenden Wirkung zum Ausdruck. Weissen Mäusen wurden die Verbindungen am 17. oder 18. Tag der Trächtigkeit s.c. appliziert, und die innerhalb von 48 Stunden ablaufenden Geburten sowie der Zustand der später entfernten Gebärmutter (Narben, Embryoreste) wurden beobachtet beziehungsweise untersucht [M. J. R. Harper u.a.: Adv. in Biosci. 9, 789 (1973)]. An aus je 5 Tieren bestehenden Gruppen wurde der Zusammenhang zwischen Dosis und Wirkung für $\text{PGF}_{2\alpha}$, deren Methylester sowie die neuen 16-Amino-prostaglandin-Derivate bestimmt.

Die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen erwiesen sich als wesentlich wirksamer als $\text{PGF}_{2\alpha}$. Die wirksamste Verbindung ist der $9\alpha,11\alpha,15(\xi)$ -Trihydroxy-16(S)-amino-5-cis,13-trans-prostadiensäure-methylester (Isomere A), dessen Wirkung anhand der ED_{50} -Werte in der Tabelle 2 mit der Wirkung von $\text{PGF}_{2\alpha}$ und deren Methylester verglichen wird.

TABELLE 2

Verbindung	ED ₅₀ (mg/kg Körpergewicht) s.c.
PGF _{2α}	20
PGF _{2α} -Methylester	6
9α,11α,15(ξ)-Trihydroxy-16(S)-amino-5-cis,13-trans-prostadiensäure-methylester (Isomere A)	0,1

Der 9α,11α,15(ξ)-Trihydroxy-16(S)-amino-5-cis,13-trans-prostadiensäure-methylester (Isomere A) hat ausser seiner ausserordentlich starken abortiven Wirkung noch eine weitere pharmakologisch vorteilhafte Eigenschaft: während PGF_{2α} und ihr Methylester in der zum Auslösen des Abortes notwendigen Dosis laxativ wirken, ist bei dem neuen 16(S)-Amino-prostaglandin-Derivat auch nach Applikation des 10fachen der abortiven Dosis keine Diarrhoe zu beobachten.

Die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen können zu Arzneimittelpreparaten formuliert werden. Dazu finden die in der Arzneimittelherstellung üblichen nicht-toxischen, physiologisch verträglichen, inerten Streck- und Trägerstoffe Verwendung.

Die einmalige Dosis für Erwachsene beträgt 0,2-1 mg s.c. oder i.m., oder 0,2-0,5 mg durch einen extraamnialen Katheter.

Die Erfindung wird anhand der folgenden Beispiele näher erläutert.

Beispiel 1

9α,11α,15(ξ)-Trihydroxy-16(S)-amino-5-cis,13-trans-prostadiensäure-methylester (I, Z = CH₃, Isomere A)

1,7 g 9α,11α,15(ξ)-Trihydroxy-16(S)-p-nitrocarbobenzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiensäure-methylester (Isomere A) werden in 27 ml Essigsäure gelöst. Zu der auf 0°C gekühlten Lösung werden 9 ml Wasser und 980 mg Zinkstaub gegeben. Das Reaktionsgemisch wird unter Stickstoffatmosphäre eine Stunde lang bei 0°C gerührt. Dann wird der pH-Wert unter Kühlung mit 2n Natronlauge auf 6-7 eingestellt. Die Lösung wird lyophilisiert. Der feste Rückstand wird auf einer Silikagel-Säule (Kieselgel 40, Reanal, Budapest) mit einem Chloroform-Methanol-Gradienten steigenden Methanolgehaltes chromatographiert. Das Produkt wird von 12% Methanol enthaltendem Chloroform von der Säule gelöst. 930 mg (80%) 9α,11α,15(ξ)-Trihydroxy-16(S)-amino-5-cis,13-trans-prostadiensäure-methylester (Isomere A) werden erhalten.

IR-Spektrum (KBr): ν NH+OH 3600-3300, ν C=O 1730 cm⁻¹.

NMR-Spektrum (DMSO-d₆): δ 0,88 (H-20, t, 3H), 2,70 (H-16, m, 1H), 3,62 (OCH₃, s, 3H), 3,70 (H-15, m, 1H), 3,94, 4,28 (H-9,11, 2m, 2H), 5,30-5,60 (H-5,6,13,14, m, 4H) ppm.

Massenspektrum: Molgewicht (m/z): 383

Massenzahl der charakteristischen Ionen (m/z): 383, 352, 334, 86.

Hydrochlorid: Schmp.: 153-157°C; Cl-Gehalt: 8,3%.

Beispiel 2

9α,11α,15(ξ)-Trihydroxy-16(S)-amino-5-cis,13-trans-prostadiensäure-methylester (I; Z = CH₃, Isomere B)

840 mg 9α,11α,15(ξ)-Trihydroxy-16(S)-p-nitrocarbobenzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiensäure-methylester (Isomere B) werden in 12 ml Essigsäure gelöst. Zu der auf 0°C gekühlten Lösung werden unter Rühren 4 ml Wasser und 980 mg Zinkstaub gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei 0°C unter Stickstoffatmosphäre eine Stunde lang geführt und danach mit 10 ml Dichlormethan versetzt. Dann wird der Zinkstaub abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Eindampfrückstand wird an einer aus 80 g Kieselgel bereiteten Säule mit einem Dichlormethan-Methanol-Gradienten steigenden Methanolgehaltes chromatographiert. Das Produkt wird von 30% Methanol enthaltendem Dichlormethan von der Säule gelöst. 390 mg (68%) 9α,11α,15(ξ)-Trihydroxy-16(S)-amino-5-cis,13-trans-prostadiensäure-methylester (Isomere B) werden erhalten.

IR-Spektrum (KBr): ν NH+OH 3600-3100, ν C=O 1735 cm⁻¹.
NMR-Spektrum (CDCl₃): δ 0,92 (H-20, t, 3H), 2,90 (H-16, m, 1H), 3,67 (OCH₃, s, 3H), 3,80-4,20 (H-9,11,15, m überlagert, 3H), 5,42 (H-5,6, m, 2H), 5,64 (H-13,14, m, 2H) ppm.

Massenspektrum: Molgewicht (m/z): 383.

Massenzahl der charakteristischen Ionen (m/z): 383, 352, 334, 86.

Die Ausgangsstoffe der Beispiele 1 und 2 können folgendermassen hergestellt werden.

a) 1-Chlor-2-oxo-3(S)-p-nitrocarbobenzoxamidoheptan (V)

1,5 g p-Nitrocarbobenzoxo-S-norleucin werden in 24 ml Tetrahydrofuran gelöst und zu der Lösung bei -15°C 0,54 ml N-Methylmorpholin und 0,64 ml Chlorameisensäureisobutylester gegeben. Die Lösung wird bei -15°C 30 Minuten lang gerührt und dann mit 25 ml 2%iger ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Das Reaktionsgemisch wird bei der angegebenen Temperatur weitere 3 Stunden lang gerührt. Dann wird in die Diazoketon enthaltende Lösung eine halbe Stunde lang trockenes Salzsäuregas eingeleitet. Dann wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingedampft. Der ölige Eindampfrückstand wird durch Zusatz von 20 ml n-Pentan kristallisiert, die erhaltene weisse kristalline Substanz wird abfiltriert und im Vakuum getrocknet. 1,57 g (95%) 1-Chlor-2-oxo-3(S)-p-nitrocarbobenzoxamidoheptan werden erhalten. Schmp.: 72-75°C. Das Produkt ist dünn-schichtchromatographisch einheitlich (Adsorbens: Kieselgel G und Kieselgel 60 HF 254+366 nach Stahl; Reanal, Budapest; Fliessmittel: Äthylacetat: n-Heptan = 30:70, R_f = 0,41).

IR-Spektrum (KBr): ν NH 3300, ν C=O (Keton) 1730, δ C=O (Amid) 1685 cm⁻¹.

NMR-Spektrum (CDCl₃): 0,92 (CH₃, t, 3H), 4,18 (CH₂Cl, s, 2H), 4,60 (CH-NH, m, 1H), 5,20 (CH₂-Ar-NO₂, s, 2H), 5,5 (NH, d, 1H), 7,46, 8,13 (Ar-H, AA'XX', m, J = 9 Hz, 4H) ppm.

b) 9α,11α-Diacetoxy-15-oxo-16(S)-p-nitrocarbobenzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiensäure-methylester (X; Y = Z = CH₃).

6,8 g 1-Chlor-2-oxo-3(S)-p-nitrocarbobenzoxamidoheptan werden in 70 ml Dichlormethan gelöst. Die Lösung wird unter Rühren mit 5,4 ml Tri-n-butyl-phosphin versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden lang bei 60°C gehalten und dann im Vakuum zur Trockne eingedampft. Zu dem Eindampfrückstand werden 50 ml Wasser gegeben, und das nicht umgesetzte Tri-n-butyl-phosphin wird mit 2 × 30 ml n-Heptan extrahiert. Zu der das 2-Oxo-3(S)-p-nitrocarbo-

benzoxamido-heptyl-tri-n-butyl-phosphoniumchlorid enthaltenden wässrigen Phase werden 20 ml Diäthyläther gegeben. Anschliessend werden unter Kühlen (5°C) 10 ml 2*n* Natronlauge zugetropft, und das Reaktionsgemisch wird 6 Minuten lang gerührt. Dann wird die organische Phase abgetrennt, und die wässrige Phase wird mit 10 ml Diäthyläther extrahiert. Die vereinigten ätherischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum auf 10 ml Volumen eingedampft. Die das 2-Oxo-3(S)-p-nitrocarbобенzoxamidoheptyliden-tri-n-butyl-phosphoran enthaltende ätherische Lösung wird bei 5°C unter Rühren, in einer Stickstoffatmosphäre zu der Lösung von 3,55 g 1 α -(6-Carbomethoxy-2-hexenyl)-2 β -formyl-cyclopentan-3 α ,5 α -diol-diacetat in 25 ml Tetrahydrofuran gegeben. Nach Verdampfen des Äthers wird das Reaktionsgemisch bei 20°C drei Stunden lang gerührt, dann wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand an einer aus 200 g Kieselgel bereiteten Säule mit einem n-Hexan-Äthylacetat-Gradienten steigenden Äthylacetatgehaltes chromatographiert. Das Produkt wird von 12% Äthylacetat enthaltendem n-Hexan von der Säule gelöst. 5,8 g (90%) 9 α ,11 α -Diacetoxy-15-oxo-16(S)-p-nitrocarbобенzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiensäure-methylester werden in Form eines Öles erhalten.

IR-Spektrum (Film): ν NH 3410-3340, ν C=O 1730, ν C=C 1630 cm⁻¹.

NMR-Spektrum (CDCl₃): δ 0,89 (H-20, t, 3H), 2,00, 2,08 (CH₃CO, 2s, 2 \times 3H), 3,65 (OCH₃, s, 3H), 4,65 (H-16, m, 1H), 5,22 (CH₂-Ar-NO₂, s, 2H), 4,80-5,5 (H-5,6,9,11, m, 4H), 6,27 (H-14, d, 1H), 6,88 (H-13, dd, 1H), 7,50, 8,20 (Ar-H, AA'XX' m, J_{AX} = 9 Hz, 4H) ppm.

Massenspektrum: Molgewicht (m/z): 644.

Massenzahl der charakteristischen Ionen (m/z): 644, 584, 524, 337, 319, 265, 259, 221.

c) 9 α ,11 α -Diacetoxy-15(ξ)-16(S)-p-nitrocarbобенzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiensäure-methylester (Isomere A) und -15(ξ)-hydroxy-16(S)-p-nitrocarbобенzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiensäuremethylester (Isomere B) (XI; Y = Z = CH₃).

5,5 g 9 α ,11 α -Diacetoxy-15-oxo-16(S)-p-nitrocarbобенzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiensäure-methylester werden in 100 ml Methanol gelöst und zu der Lösung unter Rühren bei 5°C 323 g Natriumborhydrid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei 5°C unter Stickstoffatmosphäre eine Stunde lang gerührt und dann in 500 ml auf 5°C gekühlte, 0,2 m Natriumdihydrogenphosphatlösung gegossen. Das Gemisch wird mit 3 \times 150 ml Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels präparativer Dünnschichtchromatographie gereinigt. (Adsorbens: Kieselgel G und Kieselgel 60 HF 254+366 nach Stahl; Hersteller: Reanal, Budapest; Fliessmittel: n-Hexan und Äthylacetat im Verhältnis 1:1). 3,2 g 9 α ,11 α -Diacetoxy-15(ξ)-hydroxy-16(S)-p-nitrocarbобенzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiensäure-methylester (polares Produkt, Isomere A) und 1,8 g 9 α ,11 α -Diacetoxy-15(ξ)-hydroxy-16(S)-p-nitrocarbобенzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiensäure-methylester (apolares Produkt, Isomere B) werden erhalten.

9 α ,11 α -Diacetoxy-15(ξ)-hydroxy-16(S)-p-nitrocarbобенzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiensäure-methylester (Öl, Isomere A)

IR-Spektrum (Film): ν NH 3440, 3360; ν C=O 1735 cm⁻¹.

NMR-Spektrum (CDCl₃): δ 0,89 (H-20, t, 3H), 2,00, 2,08 (CH₃CO, 2s, 2 \times 3H), 3,65 (OCH₃, s, 3H), 3,75 (H-16, m, 1H), 4,25 (H-15, m, 1H), 4,60-5,25 (H-9,11, m überlagert, 2H), 5,20 (CH₂-Ar-NO₂, s, 2H), 5,36 (H-5,6, m, 2H), 5,61 (H-13,14, m, H), 7,50, 8,20 (Ar-H, AA'XX' m, J_{AX} = 9 Hz, 4H) ppm.

Massenspektrum: Massenzahl der charakteristischen Ionen (m/z): 628, 615, 381, 321, 265, 221.

9 α ,11 α -Diacetoxy-15(ξ)-hydroxy-16(S)-p-nitrocarbобенzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiensäure-methylester (Öl, Isomere B):

IR-Spektrum (Film): ν OH+NH 3500-3360, ν C=O 1740 cm⁻¹.

NMR-Spektrum (CDCl₃): δ 0,88 (H-20, t, 3H), 2,00, 2,07 (CH₃CO, 2s, 2 \times 3H), 3,5-3,8 (H-16, m überlagert, 1H), 3,65 (OCH₃, s, 3H), 4,18 (H-15, m, 1H), 4-85-5,30 (H-9,11, m überlagert, 2H), 5,20 (CH₂-Ar-NO₂, s, 2H), 5,35 (H-5,6, m, 2H), 5,60 (H-13,14, m, 2H), 7,48, 8,15 (Ar-H, AA'XX' m, J_{AX} = 9 Hz, 4H) ppm.

Massenspektrum: Massenzahl der charakteristischen Ionen (m/z): 628, 615, 381, 321, 265, 221.

d) 9 α ,11 α ,15(ξ)-Trihydroxy-16(S)-p-nitrocarbобенzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiensäure-methylester (XII; Z = CH₃, Isomere A).

3 g 9 α ,11 α -Diacetoxy-15(ξ)-hydroxy-16(S)-p-nitrocarbобенzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiensäure-methylester (Isomere A) werden in 200 ml wasserfreiem Methanol gelöst und 7 g p-Toluolsulfonsäure-monohydrat zu der Lösung gegeben. Das Reaktionsgemisch wird unter Stickstoffatmosphäre bei Zimmertemperatur 24 Stunden lang gerührt und dann in 350 ml Im Dinatriumhydrogenphosphatlösung (pH 6) eingegossen. Das Gemisch wird mit 3 \times 80 ml Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mittels präparativer Dünnschichtchromatographie gereinigt, wobei als Adsorbens Silikagel (Kieselgel G und Kieselgel 60 HF 254+366 nach Stahl; Hersteller: Reanal, Budapest) und als Fliessmittel ein im Verhältnis 95:5 bereitetes Gemisch von Chloroform und Äthanol Verwendung finden, 2 g (76%) chromatographisch reiner 9 α ,11 α ,15(ξ)-Trihydroxy-16(S)-p-nitrocarbобенzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiensäuremethylester (Isomere A) werden erhalten. Schmp.: 55-58°C.

IR-Spektrum (KBr): ν NH+OH 3420-3320, ν C=O 1715, 1690 cm⁻¹.

NMR-Spektrum (CDCl₃): δ 0,88 (H-20, t, 3H), 3,65 (OCH₃, s, 3H), 3,60-4,15 (H-9,11,15,16, m überlagert, 4H), 5,20 (CH₂-Ar-NO₂, s, 2H), 5,40 (H-5,6, m, 2H), 5,62 (H-13,14, m, 2H), 7,50, 8,18 (Ar-H, AA'XX' m, J_{AX} = 9 Hz, 4H) ppm.

Massenspektrum: Massenzahl der charakteristischen Ionen (m/z): 544, 526, 513, 297, 265, 221.

d) 9 α ,11 α ,15(ξ)-Trihydroxy-16(S)-p-nitrocarbобенzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiensäure-methylester (XII; Z = CH₃, Isomere B).

1,6 g 9 α ,11 α -Diacetoxy-15(ξ)-hydroxy-16(S)-p-nitrocarbобенzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiensäure-methylester (Isomere B) werden in 90 ml wasserfreiem Methanol gelöst und zu der Lösung 3,7 g p-Toluolsäure-monohydrat gegeben. Das Reaktionsgemisch wird unter Stickstoffatmosphäre bei Zimmertemperatur 24 Stunden lang gerührt. Das Produkt wird auf die unter d) beschriebene Weise isoliert. 1,1 g (78%) reiner 9 α ,11 α ,15(ξ)-Trihydroxy-16(S)-p-nitrocarbобенzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiensäure-methylester (Isomere B) werden erhalten.

IR-Spektrum (KBr): NH+OH 3400, C=O 1720 cm⁻¹.

NMR-Spektrum (CDCl₃): 0,90 (H-20, t, 3H), 3,65 (OCH₃, s, 3H), 3,6-4,3 (H-9,11,15,16, m, 4H), 5,20 (CH₂-Ar-NO₂, s, 2H), 5,40 (H-5,6, m, 2H), 5,63 (H-13,14, m, 2H), 7,52, 8,20 (Ar-H, AA'XX' m, J_{AX} = 9 Hz, 4H) ppm.

Massenspektrum: Massenzahl der charakteristischen Ionen (m/z): 544, 526, 513, 297, 265, 221.

Beispiel 3

9 α ,11 α ,15(ξ)-Trihydroxy-16(S)-amino-5-cis,13-trans-prostadiensäure (I; Z = H, Isomere A)

767 mg 9 α ,11 α ,15(ξ)-Trihydroxy-16(S)-amino-5-cis-13-trans-prostadiensäure-methylester (Isomere A, Beispiel 1) werden in 36 ml Methanol gelöst. Zu der Lösung wird bei 0°C die Lösung von 720 mg Lithiumhydroxyd in 12 ml Wasser gegeben. Das Reaktionsgemisch wird unter Stickstoffatmosphäre bei 0°C 8 Stunden lang gerührt, dann wird der pH-Wert der Lösung mit 8%iger wässriger Oxalsäure auf 6 eingestellt. Das Methanol wird bei 5°C im Vakuum abgedampft, und die wässrige Lösung wird lyophilisiert. Der trockene Rückstand wird an einer aus 20 g Silikagel (Kieselgel 40, Reanal, Budapest) bereiteten Säule mit einem Methanol-Chloroform-Gradienten steigenden Methanolgehaltes chromatographiert. Das Produkt wird von 30% Methanol enthaltendem Chloroform von der Säule gelöst. 665 mg (90%) chromatographisch reine 9 α ,11 α ,15(ξ)-Trihydroxy-16(S)-amino-5-cis,13-trans-prostadiensäure (Isomere A) werden erhalten.

IR-Spektrum (KBr): NH+OH 3600-2500, C=O 1700 cm⁻¹.
NMR-Spektrum (DMSO-d₆): 0,88 (H-20, t, 3H), 3,00 (H-16, m, 1H), 3,70 (H-15, m, 1H), 3,96, 4,26 (H-9,11, 2m, 2H), 5,38 (H-5,6, m, 2H), 5,56 (H-13,14, m, 2H) ppm.
Massenspektrum: Molgewicht (m/z): 369.
Massenzahl der charakteristischen Ionen (m/z): 369, 352, 334, 86.

Beispiel 4

9 α ,11 α ,15(ξ)-Trihydroxy-16(S)-amino-5-cis,13-trans-prostadiensäure (I; Z = H, Isomere B)

270 mg 9 α ,11 α ,15(ξ)-Trihydroxy-16(S)-amino-5-cis-13-trans-prostadiensäure-methylester (Isomere B) werden in 12 ml Methanol gelöst und zu der Lösung bei 0°C 250 mg Lithiumhydroxyd in 4 ml Wasser zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird unter Stickstoffatmosphäre bei 0°C 10 Stunden lang gerührt und dann das Produkt auf die im Beispiel 3 beschriebene Weise isoliert. 230 mg chromatographisch reine 9 α ,11 α ,15(ξ)-Trihydroxy-16(S)-amino-5-cis,13-trans-prostadiensäure (Isomere B) werden erhalten. Ausbeute: 88%.

IR-Spektrum (KBr): ν NH+OH 3600-2500, ν C=O 1710 cm⁻¹.

NMR-Spektrum (DMSO-d₆): δ 0,89 (H-20, t, 3H), 2,90 (H-16, m, 1H), 3,72 (H-15, m, 1H), 3,86-4,16 (H-9,11, m, 2H), 5,40 (H-5,6, m, 2H), 5,58 (H-13,14, m, 2H) ppm.

Massenspektrum: Molgewicht (m/z): 369.

Massenzahl der charakteristischen Ionen (m/z): 369, 352, 334, 86.

Beispiel 5

9 α ,11 α ,15(ξ)-Trihydroxy-16(S)-amino-5-cis,13-trans-prostadiensäure (I; Z = H, Isomere A)

350 mg 9 α ,11 α ,15(ξ)-Trihydroxy-16(S)-p-nitrocarbobenzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiensäure-methylester (Isomere A) werden in 20 ml 0,1m Phosphatpuffer (pH = 8), der 60 mg Lipase von *Rhizopus oryzae*, 350 mg gummi arabicum und 15 mg Natriumtaurocholol enthält, suspendiert. Die Suspension wird bei 28°C zwei Tage auf dem Schütteltisch geschüttelt, dann mit 100 ml Wasser verdünnt, mit Citronensäure auf pH 3 angesäuert und dreimal mit je 20 ml Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden im Vakuum eingedampft. Der die 9 α ,11 α ,15(ξ)-Trihydroxy-16(S)-p-nitrocarbobenzoxamido-5-cis,13-trans-prostadien-

säure (Isomere A) enthaltende Eindampfrückstand wird in 3 ml 70%iger wässriger Essigsäure gelöst. Die Lösung wird auf 0°C gekühlt und bei dieser Temperatur mit 350 mg Zinkstaub unter Stickstoffatmosphäre 1 Stunde lang gerührt.

5 Dann wird das Reaktionsgemisch mit 20 ml Dichlormethan versetzt, der Zinkstaub wird abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Eindampfrückstand wird auf einer aus 5 g Kieselgel bereiteten Säule mit einem Methanol-Chloroform-Gradienten steigenden Methanolgehaltes chromatographiert. Das Produkt wird von 70% Methanol enthaltendem Chloroform von der Säule abgelöst. 105 mg (46%) 9 α ,11 α ,15(ξ)-Trihydroxy-16(S)-amino-5-cis,13-trans-prostadiensäure (Isomere A) werden erhalten.

Beispiel 6

9 α ,11 α ,15(ξ)-Trihydroxy-16(R)-amino-5-cis,13-trans-prostadiensäure-methylester (I; Z = CH₃, Isomere A)

560 mg 9 α ,11 α ,15(ξ)-Trihydroxy-16(R)-p-nitrocarbobenzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiensäure-methylester (Isomere A) werden in 9 ml Essigsäure gelöst, und zu der auf 0°C gekühlten Lösung werden unter Rühren 3 ml Wasser und 330 mg Zinkstaub gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei 0°C unter Stickstoffatmosphäre eine Stunde lang gerührt und dann der pH-Wert unter Kühlung mit 2n Natronlauge auf 6-7 eingestellt. Die Lösung wird lyophilisiert. Der feste Rückstand wird auf einer aus 12 g Silikagel (Kieselgel 40, Reanal, Budapest) bereiteten Säule mit einem Chloroform-Methanol-Gradienten steigenden Methanolgehaltes chromatographiert. In 12% Methanol enthaltendem Chloroform geht das Produkt in Lösung. 300 mg (79%) 9 α ,11 α ,15(ξ)-Trihydroxy-16(R)-amino-5-cis,13-trans-prostadiensäure-methylester (Isomere A) werden erhalten, der bei 63-67°C schmilzt.

35 IR-Spektrum (KBr): NH+OH 3350, C=O 1740 cm⁻¹.
NMR-Spektrum (DMSO-d₆ + TFA): 0,9 (H-20, t, 3H), 3,15 (H-16, m, 1H), 3,6 (OCH₃, s, 3H), 3,6-4,0 (H-9,11,15, m, 3H), 5,2-5,6 (H-5,6,13,14, m, 4H) ppm.

Massenspektrum: Molgewicht (m/z): 383.

40 Massenzahl der charakteristischen Ionen (m/z): 383, 352, 334, 86.

Beispiel 7

9 α ,11 α ,15(ξ)-Trihydroxy-16(R)-amino-5-cis,13-trans-prostadiensäure-methylester (I; Z = CH₃, Isomere B)

1,4 g 9 α ,11 α ,15(ξ)-Trihydroxy-16(R)-p-nitrocarbobenzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiensäure-methylester (Isomere B) werden in 21 ml Essigsäure gelöst, und zu der auf 0°C gekühlten Lösung werden 7 ml Wasser und 820 mg Zinkstaub gegeben. Das Reaktionsgemisch wird unter Stickstoffatmosphäre bei 0°C eine Stunde lang gerührt und dann das Produkt auf die im Beispiel 6 beschriebene Weise isoliert. 710 mg (74%) Produkt werden erhalten.

55 IR-Spektrum (KBr): ν NH+OH 3560, 3350, ν C=O 1730 cm⁻¹.

NMR-Spektrum (DMSO-d₆): δ 0,9 (H-20, t, 3H), 3,1 (H-16, m, 1H), 3,6 (OCH₃, s, 3H), 3,9, 4,3 (H-9,11,15, m, 3H), 5,1-5,7 (H-5,6,13,14, m, 4H), ppm.

60 Massenspektrum: Molgewicht (m/z): 383.

Massenzahl der charakteristischen Ionen (m/z): 383, 352, 334, 86.

Die Ausgangsstoffe der Beispiele 6 und 7, d.h. der 9 α ,11 α ,15(ξ)-Trihydroxy-16(R)-p-nitrocarbobenzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiensäure-methylester (Isomere A) und der 9 α ,11 α ,15(ξ)-Trihydroxy-16(R)-p-nitrocarbobenzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiensäure-methylester (Isomere B) können auf die im Zusammenhang mit den Ausgangsstoffen der

Beispiele 1 und 2 beschriebene Weise hergestellt werden, jedoch geht man von p-Nitrocarbobenzoxo-R-norleucin aus.

Die physikalischen Daten der erhaltenen Verbindungen werden im folgenden angegeben.

a) 1-Chlor-2-oxo-3(R)-p-nitrocarbobenzoxamido heptan (V), Schmelzpunkt: 72-75°C.

IR-Spektrum (KBr): ν NH 3300, ν C=O (Keton) 1735, C=O (Amid) 1690 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (CDCl_3): δ 0,9 (CH_3 , t, 3H), 4,25 (CH_2Cl , s, 2H), 4,6 (CH-NH , m, 1H), 5,25 ($\text{CH}_2\text{-Ar-NO}_2$, s, 2H), 5,55 (NH, d, 1H), 7,45, 8,2 (Ar-H, AA'XX' m, J = 9 Hz, 4H) ppm.

b) 9 α ,11 α -Diacetoxy-15-oxo-16(R)-p-nitrocarbobenzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiensäure-methylester (Öl) (X; Y = Z = CH_3).

IR-Spektrum (Film): ν NH 3350, ν C=O 1730, C=O 1630 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (CDCl_3): δ 0,88 (H-20, t, 3H), 2,00, 2,08 (CH_3CO , 2s, 2 \times 3H), 3,67 (OCH_3 , s, 3H), 4,65 (H-16, m, 1H), 5,20 ($\text{CH}_2\text{-Ar-NO}_2$, s, 2H), 4,85-5,5 (H-5,6,9,11, m, 4H), 6,28 (H-14, d, 1H), 6,90 (H-13, dd, 1H), 7,52, 8,22 (Ar-H, AA'XX' m, J_{AX} = 9 Hz, 4H) ppm.

Massenspektrum: Molgewicht (m/z): 644.

Massenzahl der charakteristischen Ionen (m/z): 644, 584, 524, 337, 319, 265, 259, 221.

c) 9 α ,11 α -Diacetoxy-15(ξ)-hydroxy-16(R)-p-nitrocarbobenzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiensäure-methylester (Öl) (XI; Y = Z = CH_3 , Isomere A):

IR-Spektrum (Film): ν NH 3400, ν C=O 1730 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (CDCl_3): δ 0,90 (H-20, t, 3H), 2,00, 2,07 (CH_3CO , 2s, 2 \times 3H), 3,65 (OCH_3 , s, 3H), 3,7 (H-16, m, 1H), 4,2 (H-15, m, 1H), 4,8-5,25 (H-9,11, m überlagert, 2H), 5,20 ($\text{CH}_2\text{-Ar-NO}_2$, s, 2H), 5,38 (H-5,6, m, 2H), 5,65 (H-13,14, m, 2H), 7,53, 8,23 (Ar-H, AA'XX' m, J_{AX} = 9 Hz, 4H) ppm.

Massenspektrum: Massenzahl der charakteristischen Ionen (m/z): 628, 615, 381, 321, 265, 221.

9 α ,11 α -Diacetoxy-15(ξ)-hydroxy-16(R)-p-nitrocarbobenzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiensäure-methylester (Öl) (XI; Y = Z = CH_3 , Isomere B).

IR-Spektrum (Film): ν NH+OH 3600-3200, ν C=O 1720 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (CDCl_3): δ 0,89 (H-20, t, 3H), 1,98, 2,05 (CH_3CO , 2s, 2 \times 3H), 3,76 (H-16, m, 1H), 3,65 (OCH_3 , s, 3H), 4,23 (H-15, m, 1H), 4,8-5,2 (H-9,11, m, 2H), 5,20 ($\text{CH}_2\text{-Ar-NO}_2$, s, 2H), 5,38 (H-5,6, m, 2H), 5,63 (H-13,14, m, 2H), 7,53, 8,22 (Ar-H, AA'XX' m, J_{AX} = 9 Hz, 4H) ppm.

Massenspektrum: Massenzahl der charakteristischen Ionen (m/z): 628, 615, 381, 321, 265, 221.

d.) 9 α ,11 α ,15(ξ)-Trihydroxy-16(R)-p-nitrocarbobenzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiensäure-methylester (XII; Z = CH_3 , Isomere A).

IR-Spektrum (Film): ν NH+OH 3400, ν C=O 1720-1690 cm^{-1} .

NMR-Spektrum (CDCl_3): δ 0,88 (H-20, t, 3H), 3,65 (OCH_3 , s, 3H), 3,5-4,0, 4,16 (H-9,11,15,16, m, 4H), 5,18 ($\text{CH}_2\text{-Ar-NO}_2$, s, 2H), 5,40 (H-5,6, m, 2H), 5,60 (H-13,14, m, 2H), 7,50, 8,20 (Ar-H, AA'XX' m, J_{AX} = 9 Hz, 4H) ppm.

Massenspektrum: Massenzahl der charakteristischen Ionen (m/z): 544, 526, 513, 297, 265, 221.

d.) 9 α ,11 α ,15(ξ)-Trihydroxy-16(R)-p-nitrocarbobenzoxamido-5-cis,13-trans-prostadiensäure-methylester (XII; Z = CH_3 , Isomere B), Schmelzpunkt: 68-72°C.

IR-Spektrum (KBr): ν NH+OH 3380, ν C=O 1720 cm^{-1} .
NMR-Spektrum (CDCl_3): δ 0,88 (H-20, t, 3H), 3,65 (OCH_3 ,

s, 3H), 3,6-4,0, 4,18 (H-9,11,15,16, m, 4H), 5,20 ($\text{CH}_2\text{-Ar-NO}_2$, s, 2H), 5,40 (H-5,6, m, 2H), 5,62 (H-13,14, m, 2H), 7,50, 8,20 (Ar-H, AA'XX' m, J_{AX} = 9 Hz, 4H) ppm.

5 Massenspektrum: Massenzahl der charakteristischen Ionen (m/z): 544, 526, 513, 297, 265, 221.

Beispiel 8

9 α ,11 α ,15(ξ)-Trihydroxy-16(R)-amino-5-cis,13-trans-prostadiensäure (I; Z = H, Isomere A)

250 mg 9 α ,11 α ,15(ξ)-Trihydroxy-16(R)-amino-5-cis,13-trans-prostadiensäure-methylester (Isomere A) werden in 12 ml Methanol gelöst. Zu der Lösung werden bei 0°C 10 235 mg Lithiumhydroxyd in 4 ml Wasser gegeben. Das Reaktionsgemisch wird unter Stickstoffatmosphäre bei 0°C 10 Stunden lang gerührt, dann der pH-Wert der Lösung mit 8%iger wässriger Oxalsäure auf pH 6 eingestellt. Das Methanol wird bei 5°C im Vakuum abgedampft und die zurückbleibende wässrige Lösung wird lyophilisiert. Der trockene Rückstand wird auf einer aus 10 g Silikagel bereiteten Säule mit einem Chloroform-Methanol-Gradienten steigenden Methanolgehaltes chromatographiert. Das Produkt wird von 30% Methanol enthaltendem Chloroform von der Säule 25 abgelöst. 210 mg (87%) 9 α ,11 α ,15(ξ)-Trihydroxy-16(R)-amino-5-cis,13-trans-prostadiensäure (Isomere A) werden erhalten.

IR-Spektrum (Film): ν NH+OH 3300, ν C=O 1720, ν COO⁻ 1570 (b) cm^{-1} .

30 NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ 0,9 (H-20, t, 3H), 2,9 (H-16, m, 1H), 3,9-4,3 (H-9,11,15, m, 3H), 5,2-5,6 (H-5,6,13,14, m, 4H) ppm.

Massenspektrum: Molgewicht (m/z): 369.

Massenzahl der charakteristischen Ionen (m/z): 369, 352, 334, 86.

Beispiel 9

9 α ,11 α ,15(ξ)-Trihydroxy-16(R)-amino-5-cis,13-trans-prostadiensäure (I; Z = H, Isomere B)

40 574 mg 9 α ,11 α ,15(ξ)-Trihydroxy-16(R)-amino-5-cis,13-trans-prostadiensäure-methylester (Isomere B) werden in 24 ml Methanol gelöst und zu der Lösung bei 0°C 540 mg Lithiumhydroxyd in 8 ml Wasser gegeben. Das Gemisch wird unter Stickstoffatmosphäre bei 0°C 10 Stunden lang 45 gerührt und dann das Produkt auf die im Beispiel 8 beschriebene Weise isoliert, 500 mg (90%) chromatographisch reine 9 α ,11 α ,15(ξ)-trihydroxy-16(R)-amino-5-cis,13-trans-prostadiensäure (Isomere B) werden erhalten, die bei 88°C schmilzt.

50 IR-Spektrum (KBr): ν NH+OH 3300, ν C=O 1720, ν COO⁻ 1570 (b) cm^{-1} .

NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ 0,9 (H-20, t, 3H), 2,9 (H-16, m, 1H), 3,7-4,2 (H-9,11,15, m, 3H), 5,4-5,8 (H-5,6,13,14, m, 4H) ppm.

55 Massenspektrum: Molgewicht (m/z): 369.

Massenzahl der charakteristischen Ionen (m/z): 369 352, 334, 86.

Beispiel 10

Herstellung eines Arzneimittelpräparates

60 Für Injektionszwecke wird eine lyophilisierte Pulverampulle wie folgt bereit.
0,20 g 9 α ,11 α ,15(ξ)-Trihydroxy-16(R)-amino-5-cis,13-trans-prostadiensäuremethylester (Isomere A) und 2 mg Mannit werden zusammen lyophilisiert. Der Inhalt der Ampulle wird vor der Anwendung in 1 ml sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung gelöst.