



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 D 307/935

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

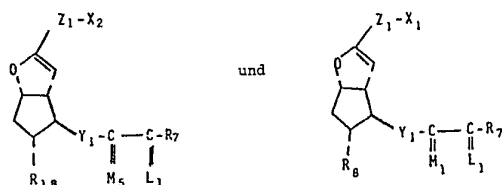
⑪

638 510

②① Gesuchsnummer:	12489/78	⑦③ Inhaber:	The Upjohn Company, Kalamazoo/MI (US)
②② Anmeldungsdatum:	07.12.1978		
③⑩ Priorität(en):	15.12.1977 US 860673	⑦② Erfinder:	William Paul Schneider, Kalamazoo/MI (US)
②④ Patent erteilt:	30.09.1983		
④⑤ Patentschrift veröffentlicht:	30.09.1983	⑦④ Vertreter:	E. Blum & Co., Zürich

⑤④ **Prostacyclinanaloga.**

⑤⑦ Neue strukturelle und pharmakologische Analoge von 5,6-Dihydroprostacyclin (PGI₁) entsprechen den folgenden Formeln

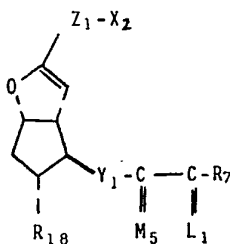


worin die Substituenten in den Ansprüchen 1 und 3 definiert sind. In diesen Verbindungen befindet sich die Doppelbindung zwischen dem C-6 und C-7-Atom.

Die neuen, ungesättigten prostacyclinartigen Verbindungen können für die gleichen pharmakologischen Zwecke wie Prostacyclin verwendet werden, wie z.B. als Antithrombose-Mittel, als Stimulatoren für die glatte Muskulatur, für die Senkung des Blutdruckes, zur Verminderung der Magensaftsekretion, als bronchodilatorische Mittel, als nasale Dekongestantien, zur Fortpflanzungs- und Fruchtbarkeitssteuerung.

PATENTANSPRÜCHE

1. Prostacyclinanaloga der Formel:

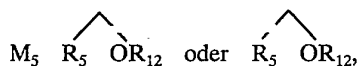


worin bedeuten:

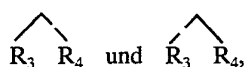
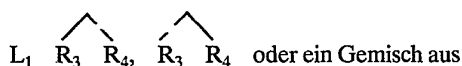
Z_1 (1) $-(CH_2)_g-(CH_2)_2-CH_2-$ oder (2) $-(CH_2)_g-(CH_2)_2-CF_2-$, worin $g = 1, 2$ oder 3 ;

R_{18} Wasserstoff, einen Alkanoyloxyrest mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Alkanoyloxymethylrest mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen;

Y_1 (1) $trans-CH=CH-$,
(2) $cis-CH=CH-$,
(3) $-CH_2CH_2-$ oder
(4) $-C\equiv C-$;

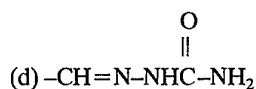
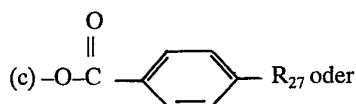
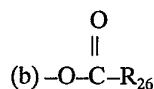
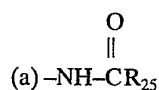


worin R_5 für Wasserstoff oder den Methylrest steht und R_{12} einen Alkanoylrest mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen darstellt;



worin R_3 und R_4 , die gleich oder verschieden sein können, für Wasserstoff, Fluor oder Methylreste stehen können, mit der Massgabe, dass einer der Reste R_3 und R_4 nur dann Fluor bedeutet, wenn der andere Wasserstoff oder Fluor darstellt;

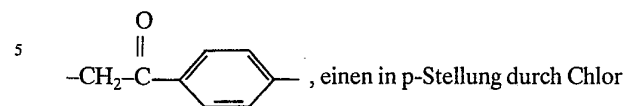
X_2 (1) einen Rest der Formel $-COOR_2$, in welcher R_2 einen Alkylrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, einen Cycloalkylrest mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen Aralkylrest mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen, den Phenylrest, einen mit 1, 2 oder 3 Chloratomen oder Alkylresten mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierten Phenylrest, einen in p-Stellung durch einen Rest der Formeln:



worin R_{25} den Methyl-, Phenyl-, Acetamidophenyl-, Benzamidophenyl- oder $-NH_2$ -Rest darstellt, R_{26} für den Methyl-, Phenyl-, $-NH_2$ - oder Methoxyrest steht und R_{27} Wasserstoff oder

2

einen Acetamidorest bedeutet, einen substituierten Phenylrest, einen Phenacylrest, d.h. einen Rest der Formel:



(VII)

10 oder Brom oder den Phenyl- oder Benzamidorest substituierten Phenacylrest;

(2) einen Rest der Formel $-CH_2OC-C_pH_{2p}-CH_3$, worin $p = 0, 1, 2, 3, 4, 5$ oder 6 ist,

(3) einen Rest der Formel $-CH_2NL_2L_3$, worin L_2 und L_3 Wasserstoff oder Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellen, oder

(4) einen Rest der Formel $-COL_4$, in welcher L_4

(a) einen Aminorest der Formel $-NR_{21}R_{22}$, worin R_{21} und R_{22} für

(1) Wasserstoff,
(2) Alkylreste mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen,
(3) Cycloalkylreste mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen,
(4) Aralkylreste mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen,
(5) Phenylreste,

(6) mit 1, 2 oder 3 Chloratomen, Alkylresten mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Hydroxyresten, Carboxyresten, Alkoxy-carbonylresten mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Nitroresten substituierte Phenylreste,

(7) Carboxyalkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,
(8) Carbamoylalkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,
(9) Cyanoalkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,
(10) Acetylalkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

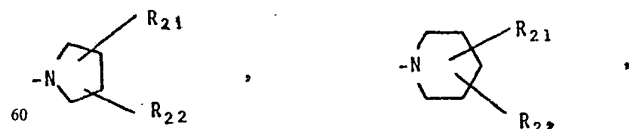
(11) Benzoylalkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,
(12) mit 1, 2 oder 3 Chloratomen, Alkylresten mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Hydroxyresten, Alkoxyresten mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Carboxyresten, Alkoxy-carbonylresten mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Nitroresten substituierte Benzoylalkylreste,

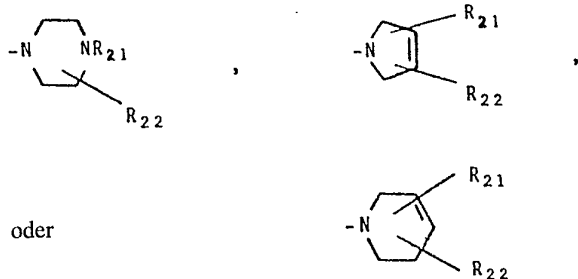
(13) Pyridylreste,
(14) mit 1, 2 oder 3 Chloratomen, Alkylresten mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder Alkoxyresten mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Pyridylreste,

(15) Pyridylalkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,
(16) mit 1, 2 oder 3 Chloratomen, Alkylresten mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Hydroxyresten oder Alkoxyresten mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Pyridylalkylreste,

(17) Hydroxyalkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,
(18) Dihydroxyalkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder
(19) Trihydroxyalkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen stehen, mit der weiteren Massgabe, dass nicht mehr als einer der Reste R_{21} und R_{22} verschieden von Wasserstoff oder Alkyl ist,

(b) einen Cycloaminorest der Formeln:



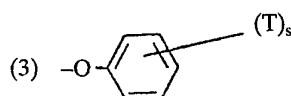
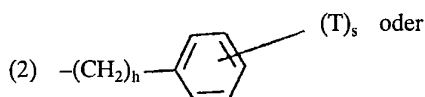
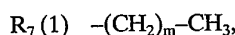


worin R_{21} und R_{22} die oben angegebene Richtung besitzen,

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

(d) einen Sulfonylaminoest der Formel $-NR_{23}SO_2R_{21}$, worin R_{21} und R_{23} die oben angegebene Bedeutung besitzen, oder

(e) einen Hydrazinoest der Formel $-NR_{23}R_{24}$, worin R_{23} die oben angegebene Bedeutung besitzt und R_{24} für einen Aminoest der Formel $-NR_{21}R_{22}$ der oben angegebenen Definition oder einen Cycloaminoest der oben angegebenen Definition steht, bedeutet und



worin bedeuten:

m eine ganze Zahl von 1 bis 5;

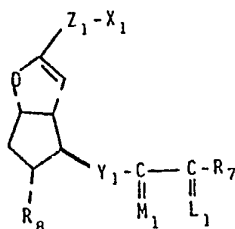
h 0 oder 1 bis 3;

s 0, 1, 2 oder 3 und

T ein Chlor oder Fluor oder den Trifluormethylrest, einen Alkyl- mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, mit der Massgabe, dass höchstens zwei Reste T für andere Reste als Alkylreste stehen.

2. 6, 7-Didehydro-PGI₁-Methylester, Diacetat nach Anspruch 1.

3. Prostacyclinanaloge der Formel



worin bedeuten:

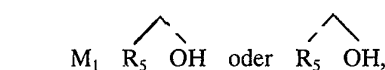
Z_1 (1) $-(CH_2)_g-(CH_2)_2-CH_2-$ oder (2) $-(CH_2)_g-(CH_2)_2-CF_2-$, worin $g = 1, 2$ oder 3;

Y_1 (1) $trans-CH=CH-$,

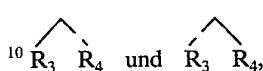
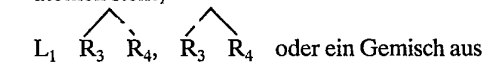
(2) $cis-CH=CH-$,

(3) $-CH_2CH_2-$ oder

(4) $-C\equiv C-$;

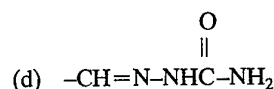
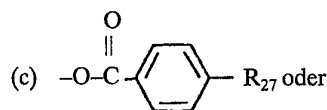
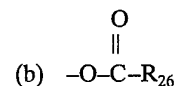
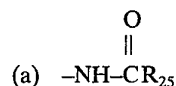


worin R_5 für Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen steht;

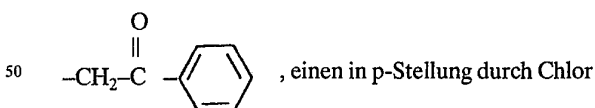


worin R_3 und R_4 , die gleich oder verschieden sein können, für Wasserstoff oder Fluor oder Methylreste stehen können, mit der Massgabe, dass einer der Reste R_3 und R_4 nur dann Fluor bedeutet, wenn der andere Wasserstoff oder Fluor darstellt;

X_1 (1) einen Rest der Formel $-COOR_{10}$, in welcher R_{10} Wasserstoff, einen Alkylrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, einen Cycloalkylrest mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen Aralkylrest mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen, einen Phenylrest, einen mit 1, 2 oder 3 Chloratomen oder Alkylresten mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierten Phenylrest, einen in p-Stellung durch einen Rest der Formeln:



worin R_{25} den Methyl-, Phenyl-, Acetamidophenyl-, Benzamidophenyl- oder $-NH_2$ -Rest darstellt, R_{26} für den Methyl-, Phenyl-, $-NH_2$ - oder Methoxyrest steht und R_{27} Wasserstoff oder den Acetamidoest bedeutet, einen Phenacylrest, d.h. einen Rest der Formel:



oder Brom oder den Phenyl- oder Benzamidoest substituierten Phenacylrest, oder ein pharmakologisch annehmbares Kation;

(2) den Rest der Formel $-CH_2OH$,

(3) einen Rest der Formel $-CH_2NL_2L_3$, worin L_2 und L_3 Wasserstoff oder Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellen, oder

(4) einen Rest der Formel $-COL_4$, in welcher L_4 (a) einen Aminoest der Formel $-NR_{21}R_{22}$, worin

R_{21} und R_{22} für

(1) Wasserstoff,

(2) Alkylreste mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen,

(3) Cycloalkylreste mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen,

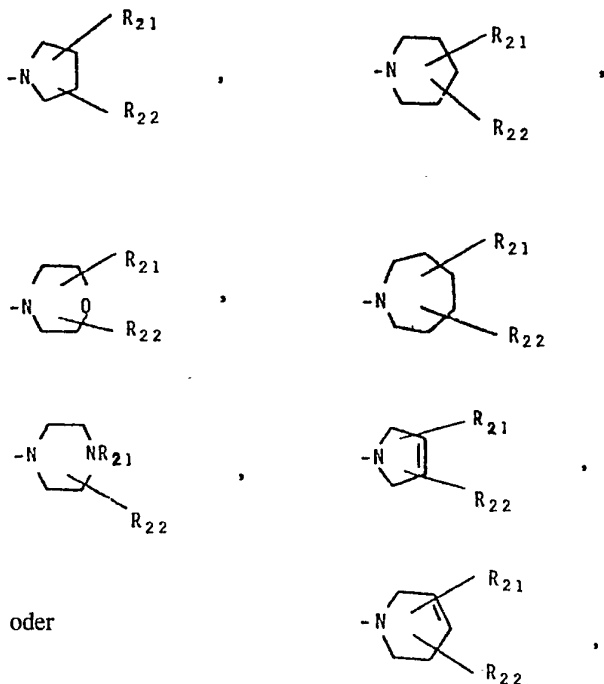
(4) Aralkylreste mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen,

(5) Phenyl,

(6) mit 1, 2 oder 3 Chloratomen, Alkylresten mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Hydroxyresten, Carboxyresten, Alkoxyar-

bonylresten mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Nitroresten substituierte Phenylreste,
 (7) Carboxyalkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,
 (8) Carbamoylalkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,
 (9) Cyanoalkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,
 (10) Acetylalkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,
 (11) Benzoylalkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,
 (12) mit 1, 2 oder 3 Chloratomen, Alkylresten mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Hydroxyresten, Alkoxyresten mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Carboxyresten, Alkoxy-carbonylresten mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Nitroresten substituierte Benzoylalkylreste,
 (13) Pyridylreste,
 (14) mit 1, 2 oder 3 Chloratomen, Alkylresten mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder Alkoxyresten mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Pyridylreste,
 (15) Pyridylalkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,
 (16) mit 1, 2 oder 3 Chloratomen, Alkylresten mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Hydroxyresten oder Alkoxyresten mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Pyridylalkylreste,
 (17) Hydroxyalkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,
 (18) Dihydroxyalkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder
 (19) Trihydroxyalkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen stehen, mit der weiteren Massgabe, dass höchstens einer der Reste R_{21} und R_{22} einen anderen Rest als Wasserstoff oder einen Alkylrest darstellt,

(b) einen Cycloaminorest der Formeln:

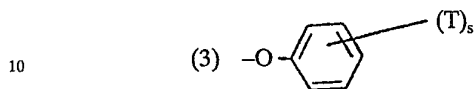
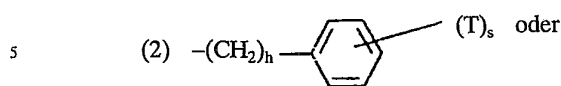
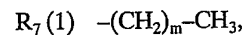


worin R_{21} und R_{22} die oben angegebene Bedeutung besitzen,

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

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

(e) einen Hydrazinorest der Formel $-NR_{23}R_{24}$, worin R_{23} die oben angegebene Bedeutung besitzt und R_{24} für einen Aminorest der Formel $-NR_{21}R_{22}$ der oben angegebenen Definition oder einen Cycloaminorest der angegebenen Definition steht, bedeutet und



worin bedeuten:

15 m eine ganze Zahl von 1 bis 5;
 h 0 oder 1 bis 3;
 s 0, 1, 2 oder 3 und
 T Chlor oder Fluor oder die Trifluormethylgruppe, Alkyl- mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, mit der Massgabe, dass höchstens zwei Reste T für andere Reste als Alkylreste stehen, und worin R_8 für Wasserstoff, Hydroxy oder Hydroxymethyl steht.

4. Prostaglandinanaloga nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass R_8 Wasserstoff ist.

25 5. Prostaglandinanaloga nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass Y_1 trans-CH=CH- bedeutet.

6. Prostaglandinanalogon 6, 7-Didehydro-PGI₁-Methylester nach Anspruch 5.

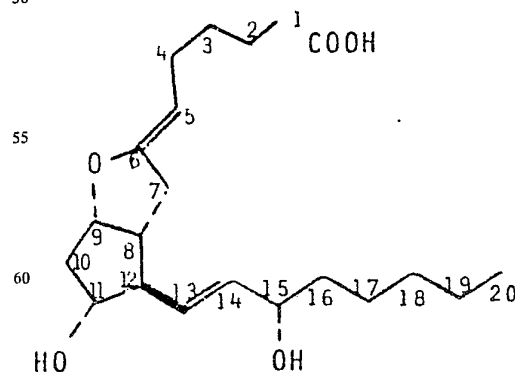
7. Prostaglandin analogon 6,7-Didehydro-PGI₁-Tris(hydroxymethyl)aminomethan nach Anspruch 5.

30 8. Prostaglandinanalogon 6,7-Didehydro-PGI₁-Adaman-tanaminsalz nach Anspruch 5.

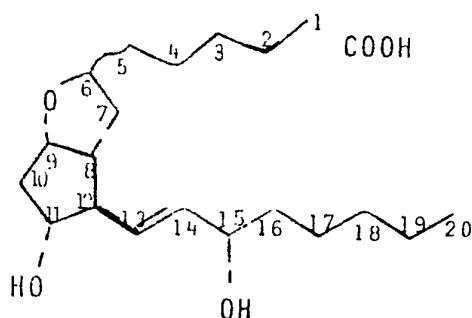
9. Prostaglandinanalogon 6,7-Didehydro-PGI₁-Natriumsalz nach Anspruch 5.

40 Die Erfindung betrifft neue strukturelle und pharmakologische Analoge von Prostacyclin (PGI₂) und 5,6-Dihydroprostacyclin (PGI₁), insbesondere prostacyclinartige Verbindungen, bei denen vom C-6 zum C-7 eine endocyclische Doppelbindung vorhanden ist.

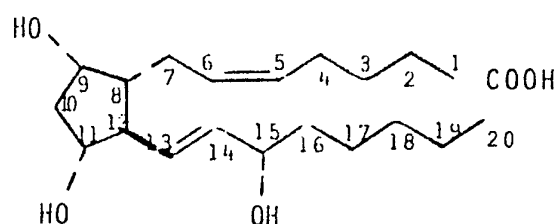
45 Bei Prostacyclin handelt es sich um eine bei Säugetierarten endogen gebildete Verbindung, die strukturell und biosynthetisch mit den Prostaglandinen (PG'en) verwandt ist. Das Prostacyclin besitzt die folgende Strukturformel und Atomnummerierung:



Das 5,6-Dihydroprostacyclin besitzt folgende Strukturformel und Atomnummerierung:



Eine Betrachtung der Formeln I und II zeigt, dass Prostacyclin und 5,6-Dihydroprostacyclin (PGI_1) in struktureller Beziehung zu $\text{PGF}_{2\alpha}$, dem folgende Strukturformel und Atomnummerierung:



zukommt, stehen.

Im Hinblick auf die Formel III können Prostacyclin und 5,6-Dihydroprostacyclin trivial als Derivate PGF -artiger Verbindungen bezeichnet werden. Folglich lässt sich Prostacyclin trivial als 9-Desoxy-6,9 α -epoxy-(5Z)-5,6-didehydro- PGF_1 und 5,6-Dihydroprostacyclin als 9-Desoxy-6,9 α -epoxy- PGF_1 bezeichnen. Bezüglich der verwendeten Beschreibung des geometrischen Stereoisomerismus sei auf Blackwood und Mitarbeiter in «Journal of the American Chemical Society», Band 90, Seite 509 (1968) verwiesen. Hinsichtlich einer Beschreibung des Prostacyclins und seiner strukturellen Identifizierung sei auf Johnson und Mitarbeiter in «Prostaglandins», Band 12, Seite 915 (1976) verwiesen.

Aus Bequemlichkeitsgründen werden die hier und im folgenden beschriebenen neuen Prostacyclinanalogen nach dem auf dem einschlägigen Fachgebiet anerkannten trivialen Nomenklatorsystem für Prostaglandine von N.A. Nelson in «Journal of Medicinal Chemistry», Band 17, Seite 911 (1974) bezeichnet. Folglich werden sämtliche der neuen Prostacyclin-derivate als 9-Desoxy- PGF_1 -artige Verbindungen oder anders und vorzugsweise als PGI_1 - oder PGI_2 -Derivate bezeichnet.

In den angegebenen und noch folgenden Formeln zeigen gestrichelte Linien an irgendwelchen Ringen in α -Konfiguration (d.h. unterhalb der Ebene des betreffenden Rings) hängende Substituenten an. Durchgezogene Linien an irgendwelchen Ringen deuten auf in β -Konfiguration (oberhalb der Ebene der betreffenden Ringe) hängende Substituenten hin. Wellenlinien (—) deuten darauf hin, dass die entsprechenden Substituenten entweder in α - oder β -Konfiguration oder als Mischung von α - und β -Konfiguration vorliegen.

Der Seitenketten-Hydroxyrest am C-15 in den angegebenen Formeln befindet sich entsprechend den Cahn-Ingold-Prelog-Sequenzregeln in S- oder R-Konfiguration (vgl. «J. Chem. Ed.», Band 41, Seite 16, (1964)). Ferner sei auf «Nature», Band 212, Seite 38 (1966) verwiesen. AaO findet sich eine Diskussion über die Stereochemie von Prostaglandinen. Diese Diskussion gilt auch für die neuen Prostacyclinanalogen gemäss der Erfindung. Ausdrücke, wie C-2, C-15 und dergleichen, beziehen sich auf das Kohlenstoffatom im Prostaglandin oder Prostacyclinanalogen, welches in der Stellung entsprechend der Stellung derselben Zahl bei $\text{PGF}_{2\alpha}$ oder Prostacyclin (vgl. die angegebene Numerierung) steht.

II

Die Moleküle von Prostacyclin und der neuen, asymmetrischen Prostacyclinanalogen gemäss der Erfindung besitzen jeweils mehrere Asymmetriezentren und können in racemischer (optisch inaktiver) Form und in jeweils zwei enantiomeren (optisch aktiven) Formen, d.h. rechtsdrehenden und linksdrehenden Formen, vorkommen. Wie dargestellt, entspricht die Prostacyclinformel dem endogen in Säugetiergewebe produzierten Prostaglandin. Insbesondere sei auf die Stereokonfiguration am C-8 (α), C-9 (α), C-11 (α), und C-12 (β) von endogen gebildetem Prostacyclin verwiesen. Das Spiegelbild der angegebenen Prostacyclinformel entspricht dem anderen Enantiomeren. Die racemischen Prostacyclinformen enthalten eine gleiche Anzahl beider enantiomerer Moleküle, so dass die angegebene Formel I und ihr Spiegelbild nötig sind, um das entsprechende racemische

15 Prostacyclin korrekt wiederzugeben.

Aus Bequemlichkeitsgründen bedeutet die Benutzung des Ausdrucks «Prostaglandin» («PG») oder «Prostacyclin» (« PGI_2 ») die optisch aktive Form des Prostaglandins bzw. Prostacyclins. Hierbei wird auf dieselbe absolute Konfiguration, wie sie aus Säugetiergewebe erhaltenes $\text{PGF}_{2\alpha}$ aufweist, Bezug genommen.

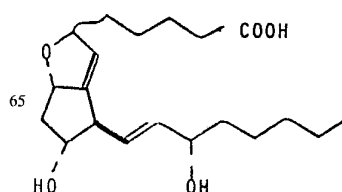
III

Der Ausdruck «prostaglandinartiges» oder «prostacyclinartiges» (PG -artiges oder PGI -artiges) Produkt bezieht sich hier und im folgenden auf sämtliche beschriebenen monocyclischen und bicyclischen Cyclopentanderivate, die auf mindestens einem pharmakologischen Anwendungsgebiet, auf dem sich auch die Prostaglandine oder das Prostacyclin als wirksam erwiesen haben, zum Einsatz gelangen können.

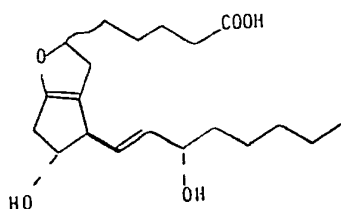
Die abgebildeten Formeln, die ein prostaglandin- oder prostacyclinartiges Produkt oder ein bei ihrer Herstellung verwertbares Zwischenprodukt darstellen, geben jeweils das spezielle Stereoisomere des prostaglandin- oder prostacyclinartigen Produkts, das dieselbe relative stereochemische Konfiguration wie das entsprechende, aus Säugetiergewebe erhaltene Prostaglandin oder Prostacyclin aufweist, oder das spezielle Stereoisomere des Zwischenprodukts, das bei der Herstellung der genannten Stereoisomeren der prostaglandin- oder prostacyclinartigen Produkte zum Einsatz gelangen kann, wieder.

Der Ausdruck «Prostacyclinanalogen» wird hier und im folgenden für dasjenige Stereoisomere eines prostacyclinartigen Produkts, das dieselbe relative stereochemische Konfiguration wie aus Säugetiergewebe erhaltenes Prostacyclin aufweist, oder eine Mischung mit dem betreffenden Stereoisomeren und dessen Enantiomeren verwendet. Insbesondere dann, wenn im vorliegenden Falle eine Formel zur Wiedergabe eines prostacyclinartigen Produkts dient, bezieht sich der Ausdruck «Prostacyclinanalogen» auf eine Verbindung der betreffenden Formel oder eine Mischung der betreffenden Verbindung und deren Enantiomeren.

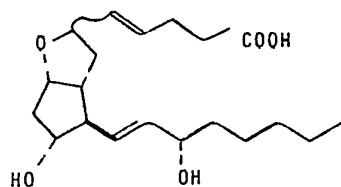
Neben der prostacyclinbeschreibenden Literaturstelle gibt es eine weitere Literaturstelle von C. Pase-Asiak und L.S. Wolfe («Biochem.», Band 10, Seite 3657 (1971)), in welcher bestimmte Positionsisomere des Prostacyclins, nämlich 7,8-Didehydro- PGI_1 und 8,9-Didehydro- PGI_1 , beschrieben sind. Ein weiteres Positionsisomeres des Prostacyclins, nämlich trans-4,5-Didehydro- PGI_1 , ist aus Nicolaou und Mitarbeiter in «J.C.S. Chem. Comm.», 1977, Seiten 331 bis 332 und Corey und Mitarbeiter in «J.A.C.S.», Band 99, Seiten 2006 bis 2008 (1977) bekannt geworden. Diese drei Positionsisomeren zeigen folgende Strukturformeln:



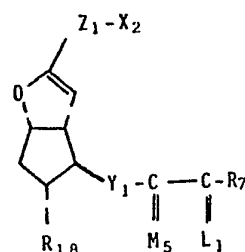
IV



und



Gegenstand der Erfindung sind Prostacyclinanalogue der Formel:



worin bedeuten:

Z_1 (1) $-(CH_2)_g-(CH_2)_2-CH_2-$ oder (2) $-(CH_2)_g-(CH_2)_2-CF_2-$, worin $g = 1, 2$ oder 3 ;

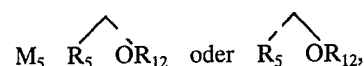
R_{18} ein Wasserstoffatom, einen Alkanoyloxyrest mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Alkanoyloxymethylrest mit 2 bis einschliesslich 8 Kohlenstoffatomen;

Y_1 (1) $trans-CH=CH-$,

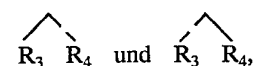
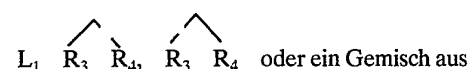
(2) $cis-CH=CH-$,

(3) $-CH_2CH_2-$ oder

(4) $-C\equiv C-$;



worin R_5 für ein Wasserstoffatom oder den Methylrest steht und R_{12} einen Alkanoylrest mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen darstellt;



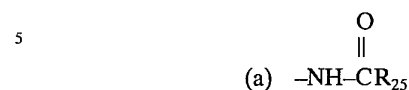
worin R_3 und R_4 , die gleich oder verschieden sein können, für Wasserstoff- oder Fluoratom oder Methylreste stehen können, wobei gilt, dass einer der Reste R_3 und R_4 nur dann ein Fluoratom bedeutet, wenn der andere Wasserstoff oder Fluor darstellt;

X_2 (1) einen Rest der Formel $-COOR_2$, in welcher R_2 einen Alkylrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatom(en), einen Cycloalkylrest mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen Aralkylrest mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen, einen Phenylrest, einen mit 1, 2 oder 3

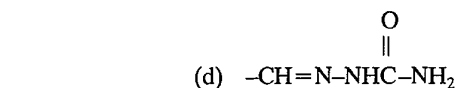
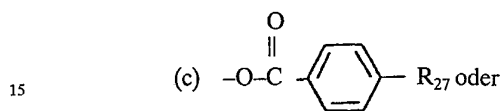
6

Chloratom(en) oder Alkylrest(en) mit 1 bis 3 Kohlenstoffatom(en) substituierten Phenylrest, einen in p-Stellung durch einen Rest der Formeln:

V

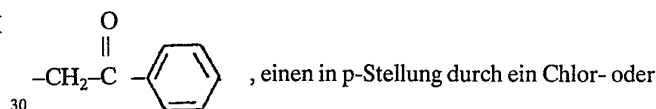


VI



worin R_{25} einen Methyl-, Phenyl-, Acetamidophenyl-, Benzamidophenyl- oder $-NH_2$ -Rest darstellt, R_{26} für einen Methyl-, Phenyl-, $-NH_2$ - oder Methoxyrest steht und R_{27} Wasserstoff, einen Acetamidorest bedeutet, einen substituierten Phenylrest, 25 einen Phenacylrest, d.h. einen Rest der Formel:

VII



Bromatom oder einen Phenyl- oder Benzamidorest substituierten Phenacylrest;

35

(2) einen Rest der Formel $-CH_2OC-C_pH_{2p}-CH_3$, worin $p = 0, 1, 2, 3, 4, 5$ oder 6 ist,

(3) einen Rest der Formel $-CH_2NL_2L_3$, worin L_2 und L_3 40 Wasserstoffatome oder Alkylreste mit 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatomen darstellen, oder

(4) einen Rest der Formel $-COL_4$, in welcher L_4

(a) einen Aminorest der Formel $-NR_{21}R_{22}$, worin R_{21} und R_{22} für

45 (1) Wasserstoffatome,

(2) Alkylreste mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen,

(3) Cycloalkylreste mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen,

(4) Aralkylreste mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen,

(5) Phenylreste,

(6) mit 1, 2 oder 3 Chloratomen, Alkylresten mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Hydroxyresten, Carboxyresten, Alkoxy-carbonylresten mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Nitroresten substituierte Phenylreste,

(7) Carboxyalkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

55 (8) Carbamoylalkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

(9) Cyanoalkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

(10) Acetylalkylreste mit 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatomen,

(11) Benzoylalkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

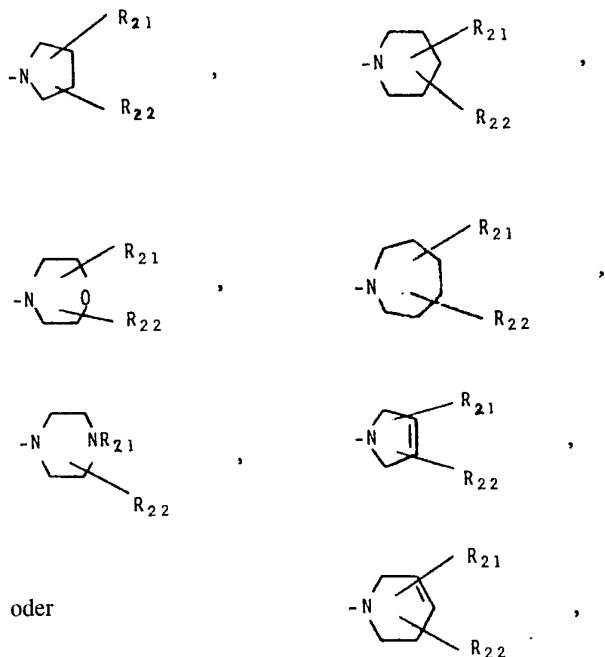
60 (12) mit 1, 2 oder 3 Chloratomen, Alkylresten mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Hydroxyresten, Alkoxyresten mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Carboxyresten, Alkoxy-carbonylresten mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Nitroresten substituierte Benzoylalkylreste,

(13) Pyridylreste,

65 (14) mit 1, 2 oder 3 Chloratomen, Alkylresten mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder Alkoxyresten mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Pyridylreste,

(15) Pyridylalkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,
 (16) mit 1, 2 oder 3 Chloratomen, Alkylresten mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Hydroxyresten oder Alkoxyresten mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Pyridylalkylreste,
 (17) Hydroxyalkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,
 (18) Dihydroxyalkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder
 (19) Trihydroxyalkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen stehen und wobei gilt, dass höchstens einer der Reste R_{21} und R_{22} einen anderen Rest als ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest darstellt,

(b) einen Cycloaminorest der Formeln:



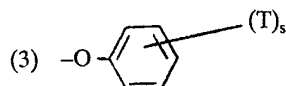
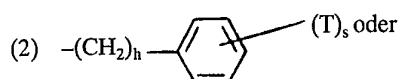
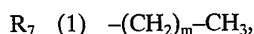
oder

worin R_{21} und R_{22} die angegebene Bedeutung besitzen,

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

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

(e) einen Hydrazinrest der Formel $-NR_{23}R_{24}$, worin R_{23} die angegebene Bedeutung besitzt und R_{24} für einen Aminorest der Formel $-NR_{21}R_{22}$ der angegebenen Definition oder einen Cycloaminorest der angegebenen Definition steht, bedeutet und



worin bedeuten:

m eine ganze Zahl von 1 bis 5;

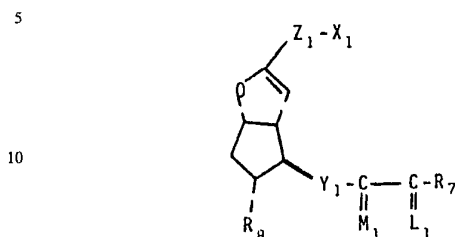
h 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis 3;

s 0, 1, 2 oder 3 und

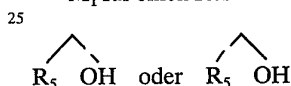
T ein Chlor- oder Fluoratom oder einen Trifluormethyl-, Alkyl- mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder Alkoxyrest mit 1 bis

3 Kohlenstoffatomen, wobei gilt, dass höchstens zwei Reste T für andere Reste als Alkylreste stehen.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Prostacyclinanalogue der Formel:



15 worin Y_1 , Z_1 , L_1 und R_7 die angegebene Bedeutung besitzen, X_1 (1) für einen Rest der Formel $-COOR_{10}$, worin R_{10} dem Rest R_2 entspricht oder ein Wasserstoffatom oder ein pharmakologisch akzeptables Kation darstellt,
 (2) einen Rest der Formel $-CH_2OH$,
 20 (3) einen Rest der Formel $-CH_2NL_2L_3$, worin L_2 und L_3 die angegebene Bedeutung besitzen, oder
 (4) einen Rest der Formel $-COL_4$, worin L_4 die angegebene Bedeutung besitzt, steht,
 M_1 für einen Rest der Formeln:



worin R_5 einem Wasserstoffatom oder einem C_1 - C_4 -Alkylrest, vorzugsweise einem Methylrest entspricht, steht und

R_8 ein Wasserstoffatom oder einen Hydroxy- oder Hydroxymethylrest bedeutet.

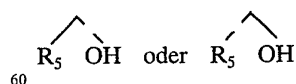
Aufgrund ihrer endocyclischen Doppelbindung werden die neuen Prostacyclinanalogen der angegebenen Formeln sämtliche als 6,7-Didehydro-PGI₁-artige Verbindungen bezeichnet.

Die neuen erfindungsgemäßen Verbindungen der angegebenen Formeln, worin Z_1 für $-(CH_2)_g-(CH_2)_2-CF_2-$ steht, werden als 2,2-Difluor-PGI₁-artige Verbindungen bezeichnet.

Wenn $g = 2$ oder 3, werden die neuen erfindungsgemäßen Verbindungen zusätzlich noch als 2a-Homo-PGI₁-artige oder 2a, 2b-Dihomo-PGI₁-artige Verbindungen bezeichnet. In diesem Falle wird der zusätzliche Methylene- oder Äthylenrest zu Nomenklaturzwecken so angesehen, als ob er zwischen die Kohlenstoffatome C-2 und C-3 eingefügt worden wäre. Weiterhin werden solche zusätzlichen Kohlenstoffatome von C-2 nach C-3 zählend als C-2a und C-2b bezeichnet.

Die neuen Prostacyclinanalogen gemäß der Erfindung, bei denen R_8 für ein Wasserstoffatom oder einen Hydroxymethylrest steht, werden als 11-Desoxy-PGI₁- oder 11-Desoxy-11-hydroxymethyl-PGI₁-artige Verbindungen bezeichnet. Wenn darüber hinaus Y_1 cis- $CH=CH-$, $-CH_2CH_2-$ oder $-C\equiv C-$ ist, werden die neuen Verbindungen als 13-cis-PGI₁-, 13,14-Dihydro-PGI₁- oder 13,14-Didehydro-PGI₁-artige Verbindungen bezeichnet.

Diejenigen neuen erfindungsgemäßen Verbindungen der angegebenen Formel, bei denen M_1 den Formeln:



entspricht und R_5 vorzugsweise für einen Methylrest steht, werden als 15-Methyl-PGI₁-artige Verbindungen bezeichnet.

Mit Ausnahme der beschriebenen 13-cis-PGI₁-artigen Verbindungen werden sämtliche der beschriebenen Verbindungen mit einem Hydroxyrest in β -Konfiguration am C-15 zusätzlich als 15-Epi-PGI₁-artige Verbindungen bezeichnet. Von den erfindungsgemäßen 13-cis-PGI₁-artigen Verbindungen werden lediglich diejenigen mit einem Hydroxyrest in α -Konfiguration

am C-15 als 15-Epi-PGI₁-artige Verbindungen bezeichnet. Die Grundlage für dieses Nomenklatorsystem bezüglich der natürlichen und epimeren Konfigurationen am C-15 ergibt sich aus der US-PS 4 016 184.

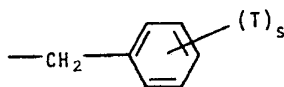
Wenn R₇ für einen Rest der Formel $-(CH_2)_m-CH_3$ mit m in der angegebenen Definition steht, werden die erfindungsgemässen neuen Verbindungen als 19,20-Dinor-PGI₁-, 20-Nor-PGI₁-, 20-Methyl-PGI₁- bzw. 20-Äthyl-PGI₁-artige Verbindungen bezeichnet, wenn m = 1, 2, 4 oder 5.

Wenn R₇ für einen Rest der Formel:



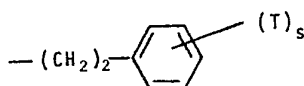
mit T und s in den angegebenen Bedeutungen steht und keiner der Reste R₃ und R₄ einen Methylrest darstellt, werden die neuen erfindungsgemässen Verbindungen als 16-Phenyl-17,18,19,20-tetranor-PGI₁-artige Verbindungen bezeichnet, sofern s = 0. Wenn s = 1, 2 bzw. 3, werden die entsprechenden Verbindungen als 16-(substituiertes Phenyl)-17,18,19,20-tetranor-PGI₁-artige Verbindungen bezeichnet. Wenn einer und lediglich einer der Reste R₃ und R₄ einen Methylrest darstellt oder beide Reste R₃ und R₄ für Methylreste stehen, dann werden die entsprechenden Verbindungen mit R₇ in der kurz vorher definierten Bedeutung als 16-Phenyl- oder 16-(substituiertes Phenyl)-18,19,20-trinor-PGI₁-, 16-Methyl-16-phenyl- oder 16-Methyl- oder 16-(substituiertes Phenyl)-18,19,20-trinor-PGI₁-artige Verbindungen bezeichnet.

Wenn R₇ für einen Rest der Formel:



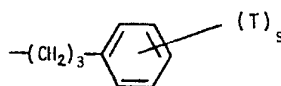
mit T und s in der angegebenen Bedeutung steht, werden die neuen erfindungsgemässen Verbindungen als 17-Phenyl-18,19,20-trinor-PGI₁-artige Verbindungen bezeichnet, sofern s = 0. Wenn s = 1, 2 oder 3, werden die entsprechenden Verbindungen als 17-(substituiertes Phenyl)-18,19,20-trinor-PGI₁-artige Verbindungen bezeichnet.

Wenn R₇ für einen Rest der Formel:



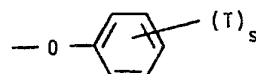
mit T und s in der angegebenen Bedeutung steht, werden die neuen erfindungsgemässen Verbindungen als 18-Phenyl-19,20-dinor-PGI₁-artige Verbindungen bezeichnet, sofern s = 0. Sofern s = 1, 2 oder 3, werden die entsprechenden Verbindungen als 18-(substituiertes Phenyl)-19,20-dinor-PGI₁-artige Verbindungen bezeichnet.

Wenn R₇ für einen Rest der Formel:



mit T und s in der angegebenen Bedeutung steht, werden die neuen erfindungsgemässen Verbindungen als 19-Phenyl-20-nor-PGI₁-artige Verbindungen bezeichnet, sofern s = 0. Wenn s = 1, 2 oder 3, werden die entsprechenden Verbindungen als 19-(substituiertes Phenyl)-20-nor-PGI₁-artige Verbindungen bezeichnet.

Wenn R₇ für einen Rest der Formel:



mit T und s in der angegebenen Bedeutung steht und keiner der Reste R₃ und R₄ einen Methylrest darstellt, werden die neuen erfindungsgemässen Verbindungen als 16-Phenoxy-17, 18, 19, 20-tetranor-PGI₁-artige Verbindungen bezeichnet, sofern s = 0. Wenn s = 1, 2 oder 3, werden die entsprechenden Verbindungen als 16-(substituiertes Phenoxy)-17, 18, 19, 20-tetranor-PGI₁-artige Verbindungen bezeichnet. Wenn einer und lediglich einer der Reste R₃ und R₄ einen Methylrest darstellt oder beide Reste R₃ und R₄ für Methylreste stehen, dann werden die entsprechenden Verbindungen mit R₇ in der kurz vorher gegebenen Definition als 16-Phenoxy- bzw. 16-(substituiertes Phenoxy)-18, 19, 20-trinor-PGI₁-, 16-Methyl-16-phenoxy- bzw. 16-(substituiertes Phenoxy)-18, 19, 20-trinor-PGI₁-artige Verbindungen bezeichnet.

Wenn mindestens einer der Reste R₃ und R₄ eine von Wasserstoff verschiedene Bedeutung aufweist, dann werden (mit Ausnahme der bereits diskutierten 16-Phenoxy- bzw. 16-Phenylverbindungen) die derart beschriebenen Verbindungen als 16-Methyl-PGI₁-artige (einer und lediglich einer der Reste R₃ und R₄ steht für einen Methylrest), 16,16-Dimethyl-PGI₁-artige (die Reste R₃ und R₄ stehen beide für Methylreste), 16-Fluor-PGI₁-artige (einer und lediglich einer der Reste R₃ und R₄ steht für ein Fluoratom) bzw. 16,16-Difluor-PGI₁-artige (beide Reste R₃ und R₄ stehen für Fluoratome) Verbindungen bezeichnet. Von denjenigen Verbindungen, bei denen die Reste R₃ und R₄ voneinander verschieden sind, enthalten die entsprechenden Prostaglandinanalogen ein asymmetrisches Kohlenstoffatom am C-16, weswegen zwei epimere Konfigurationen möglich sind (16S) und (16R). Unter die Erfindung fällt auch das C-16-Epimerengemisch (16RS).

Wenn X₁ für einen Rest der Formel $-CH_2OH$ steht, werden die neuen erfindungsgemässen Verbindungen als 2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-PGI₁-artige Verbindungen bezeichnet.

Wenn X₁ für einen Rest der Formel $-COL_4$ steht, werden die neuen erfindungsgemässen Verbindungen als PGI₁-artige Amide bezeichnet. Wenn ferner X₁ für einen Rest der Formel $-COOR_{10}$ steht, werden die neuen erfindungsgemässen Verbindungen als PGI₁-artige Ester bzw. PGI₁-artige Salze bezeichnet.

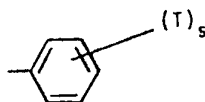
Alkylreste mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen sind Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Butyl-, Pentyl-, Hexyl-, Heptyl-, Octyl-, Nonyl-, Decyl-, Undecyl- oder Dodecylreste oder deren isomere Formen.

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

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

Beispiele für mit 1 bis 3 Chloratomen oder Alkylresten mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Phenylreste sind p-Chlorphenyl-, m-Chlorphenyl-, 2,4-Dichlorphenyl-, 2,4,6-Trichlorphenyl-, p-Tolyl-, m-Tolyl-, o-Tolyl-, p-Äthylphenyl-, p-tert.-Butylphenyl-, 2,5-Dimethylphenyl-, 4-Chlor-2-methylphenyl- und 2,4-Dichlor-3-methylphenylreste.

Beispiele für Reste der Formel:



worin T für einen Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder ein Fluor- oder Chloratom, einen Trifluormethylrest oder einen Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen steht und $s = 0, 1, 2$ oder 3, wobei gilt, dass nicht mehr als zwei Reste T eine andere Bedeutung als Alkylreste besitzen, sind Phenyl-, (o-, m- oder p-)Tolyl-, (o-, m- oder p-)Äthylphenyl-, 2-Äthyl-p-tolyl-, 4-Äthyl-o-tolyl-, 5-Äthyl-m-tolyl-, (o-, m- oder p-)Propylphenyl-, 2-Propyl-(o-, m- oder p-)tolyl-, 4-Isopropyl-2,6-xylyl-, 3-Propyl-4-äthylphenyl-, (2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6- oder 2,4,5-)Trimethylphenyl-, (o-, m- oder p-)Fluorphenyl-, 2-Fluor-(o-, m- oder p-)tolyl-, 4-Fluor-2,5-xylyl-, (2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-)Difluorphenyl-, (o-, m- oder p-)Chlorphenyl-, 2-Chlor-p-tolyl-, (3-, 4-, 5- oder 6-)Chlor-o-tolyl-, 4-Chlor-2-propylphenyl-, 2-Isopropyl-4-chlorphenyl-, 4-Chlor-3,5-xylyl-, (2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-)Dichlorphenyl-, 4-Chlor-3-fluorphenyl-, (3- oder 4-)Chlor-2-fluorphenyl-, o-, m- oder p-Tri-fluormethylphenyl-, (o-, m- oder p-)Methoxyphenyl-, (o-, m- oder p-)Äthoxyphenyl-, (4- oder 5-)Chlor-2-methoxyphenyl- und 2,4-Dichlor-(5- oder 6-)methylphenylreste.

Beispiele für in p-Stellung substituierte Phenylester ($X_1 = -COOR_{10}$, $R_{10} =$ p-substituiertes Phenyl) sind p-Acetamidophenyl-, p-Benzamidophenyl-, p-(p-Acetamidobenzamido)-phenyl-, p-(p-Benzamidobenzamido)-phenyl-, p-Amidocarbonylamidophenyl-, p-Acetylphenyl-, p-Benzylphenyl-, p-Amidocarbonylphenyl-, p-Methoxycarbonylphenyl-, p-Benzoyloxyphenyl-, p-(p-Acetamidobenzoyloxy)-phenyl- und p-Hydroxybenzaldehydsemicarbazonester.

Beispiele für die neuen erfindungsgemässen Prostacyclinamide (d.h. $X_1 = -COL_4$) sind:

(1) Amide, die unter Alkylaminoreste der Formel $-NR_{21}R_{22}$ fallen, nämlich Methyl-, Äthyl-, n-Propyl-, n-Butyl-, n-Pentyl-, n-Hexyl-, n-Heptyl-, n-Octyl-, n-Nonyl-, n-Decyl-, n-Undecyl- und n-Dodecylamid sowie deren Isomere. Weitere Beispiele sind Dimethyl-, Diäthyl-, Di-n-propyl-, Di-n-butyl-, Methyl-äthyl-, Methylpropyl-, Methylbutyl-, Äthylpropyl-, Äthylbutyl- oder Propylbutylamid. Amide, die unter Cycloalkylaminoreste fallen, sind Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, 2,3-Dimethylcyclopentyl-, 2,2-Dimethylcyclopentyl-, 2-Methylcyclopentyl-, 3-tert.-Butylcyclopentyl-, Cyclohexyl-, 4-tert.-Butylcyclohexyl-, 3-Isopropylcyclohexyl-, 2,2-Dimethylcyclohexyl-, Cycloheptyl-, Cyclooctyl-, Cyclononyl-, Cyclodecyl-, N-Methyl-N-cyclobutyl-, N-Methyl-N-cyclopentyl-, N-Methyl-N-cyclohexyl-, N-Äthyl-N-cyclopentyl-, N-Methyl-N-cyclohexyl-, Dicyclopentyl-, und Dicyclohexylamid. Amide, die unter Alkylaminoreste fallen, sind Benzyl-, 2-Phenyläthyl-, 1-Phenyläthyl-, N-Methyl-N-benzyl-, und Dibenzylamid. Amide, die unter substituierte Phenylaminoreste fallen, sind p-Chlor-, m-Chlor-, 2,4-Dichlor-, 2,4,6-Trichlor-, m-Nitro-, p-Nitro-, p-Methoxy-, 3,4-Dimethoxy-, 3,4,5-Trimethoxy-, p-Hydroxymethyl-, p-Methyl-, m-Methyl-, p-Äthyl-, tert.-Butyl-, p-Carboxy-, p-Methoxycarbonyl-, o-Carboxy- und o-Hydroxyanilid. Amide, die unter Carboxyalkylaminoreste fallen, sind Carboxymethyl-, Carboxyäthyl-, Carboxypropyl- und Carboxybutylamid. Amide, die unter Carbamoylalkylaminoreste fallen, sind Carbamoylmethyl-, Carbamoyläthyl-, Carbamoylpropyl- und Carbamoylbutylamid. Amide, die unter Cyanoalkylaminoreste fallen, sind Cyanomethyl-, Cyanoäthyl-, Cyanopropyl- und Cyanobutylamid. Amide, die unter Benzoylalkylaminoreste fallen, sind Benzoylmethyl-, Benzoyläthyl-, Benzoylpropyl- und Benzoylbutylamid. Amide, die unter substituierte Benzoylalkylaminoreste fallen, sind p-Chlorbenzoylmethyl-, m-Chlorbenzoylmethyl-, 2,4-Dichlorbenzoylmethyl-, 2,4,6-Trichlorbenzoylmethyl-, m-Nitrobenzoylmethyl-, p-Nitrobenzoylmethyl-, p-Methoxybenzoylmethyl-, 2,4-Dimethoxybenzoylmethyl-, 3,4,5-Trimethoxybenzoylmethyl-, p-Hydroxymethylbenzoylmethyl-, p-Äthylbenzoylmethyl-, m-Methylbenzoylmethyl-, p-Methylbenzoylmethyl-, tert.-Butylbenzoylmethyl-, p-Carboxybenzoylmethyl-, m-Methoxycarbonylbenzoylmethyl-, o-Carboxybenzoylmethyl-, o-Hydroxybenzoylmethyl-, p-Chlorbenzoyläthyl-, m-Chlorbenzoyläthyl-, 2,4-Dichlorbenzoyläthyl-, 2,4,6-Trichlorbenzoyläthyl-, m-Nitrobenzoyläthyl-, p-Nitrobenzoyläthyl-, p-Methoxybenzoyläthyl-, p-Äthoxybenzoyläthyl-, 2,4-Dimethoxybenzoyläthyl-, 3,4,5-Trimethoxybenzoyläthyl-, p-Hydroxymethylbenzoyläthyl-, p-Methylbenzoyläthyl-, m-Methylbenzoyläthyl-, p-Äthylbenzoyläthyl-, tert.-Butylbenzoyläthyl-, p-Carboxybenzoyläthyl-, m-Methoxycarbonylbenzoyläthyl-, o-Carboxybenzoyläthyl-, o-Hydroxybenzoyläthyl-, p-Chlorbenzoylpropyl-, m-Chlorbenzoylpropyl-, 2,4-Dichlorbenzoylpropyl-, 2,4,6-Trichlorbenzoylpropyl-, m-Nitrobenzoylpropyl-, p-Nitrobenzoylpropyl-, p-Methoxybenzoylpropyl-, 2,4-Dimethoxybenzoylpropyl-, 3,4,5-Trimethoxybenzoylpropyl-, p-Hydroxymethylbenzoylpropyl-, p-Methylbenzoylpropyl-, p-Äthylbenzoylpropyl-, tert.-Butylbenzoylpropyl-, p-Carboxybenzoylpropyl-, m-Methoxycarbonylbenzoylpropyl-, o-Carboxybenzoylpropyl-, o-Hydroxybenzoylpropyl-, p-Chlorbenzoylbutyl-, m-Chlorbenzoylbutyl-, 2,4-Dichlorbenzoylbutyl-, 2,4,6-Trichlorbenzoylbutyl-, m-Nitrobenzoylbutyl-, p-Nitrobenzoylbutyl-, p-Methoxybenzoylbutyl-, 2,4-Dimethoxybenzoylbutyl-, 3,4,5-Trimethoxybenzoylbutyl-, p-Hydroxymethylbenzoylbutyl-, p-Methylbenzoylbutyl-, m-Methylbenzoylbutyl-, p-Äthylbenzoylbutyl-, tert.-Butylbenzoylbutyl-, p-Carboxybenzoylbutyl-, m-Methoxycarbonylbenzoylbutyl-, o-Carboxybenzoylbutyl- und o-Hydroxybenzoylmethylamid. Amide, die unter Pyridylaminoreste fallen, sind α -Pyridyl-, β -Pyridyl- und γ -Pyridylamid. Amide, die unter substituierte Pyridylaminoreste fallen, sind 4-Methyl- α -pyridyl-, 4-Methyl- β -pyridyl-, 4-Chlor- α -pyridyl- und 4-Chlor- β -pyridylamid. Amide, die unter Pyridylalkylaminoreste fallen, sind α -Pyridylmethyl-, β -Pyridylmethyl-, γ -Pyridylmethyl-, α -Pyridyläthyl-, β -Pyridyläthyl-, γ -Pyridyläthyl-, α -Pyridylpropyl-, β -Pyridylpropyl-, γ -Pyridylpropyl-, α -Pyridylbutyl-, β -Pyridylbutyl- und γ -Pyridylbutylamid. Amide, die unter substituierte Pyridylalkylaminoreste fallen, sind 4-Methyl- α -pyridylmethyl-, 4-Methyl- β -pyridylmethyl-, 4-Chlor- α -pyridylmethyl-, 4-Chlor- β -pyridylmethyl-, 4-Methyl- α -pyridyläthyl-, 4-Methyl- β -pyridyläthyl-, 4-Chlor- α -pyridyläthyl-, 4-Chlor- β -pyridyläthyl-, 4-Methyl- α -pyridylpropyl-, 4-Methyl- β -pyridylpropyl-, 4-Chlor- α -pyridylpropyl-, 4-Chlor- β -pyridylpropyl-, 4-Methyl- α -pyridylbutyl-, 4-Methyl- β -pyridylbutyl-, 4-Chlor- α -pyridylbutyl- und 4-Chlor- β -pyridylbutylamid. Amide, die unter Hydroxyalkylaminoreste fallen, sind Hydroxymethyl-, α -Hydroxyäthyl-, β -Hydroxyäthyl-, α -Hydroxypropyl-, β -Hydroxypropyl-, γ -Hydroxypropyl-, 1-(Hydroxymethyl)-äthyl-, 1-(Hydroxymethyl)-propyl-, (2-Hydroxyäthyl)-propyl- und α,α -Dimethyl- β -hydroxyäthylamid. Amide, die unter Dihydroxyalkylaminoreste fallen, sind Dihydroxymethyl-, α,α -Dihydroxyäthyl-, α,β -Dihydroxyäthyl-, β,β -Dihydroxyäthyl-, α,α -Dihydroxypropyl-, α,β -Dihydroxypropyl-, α,γ -Dihydroxypropyl-, β,β -Dihydroxypropyl-, β,γ -Dihydroxypropyl-, γ,γ -Dihydroxypropyl-, 1-(Hydroxymethyl)-2-hydroxyäthyl-, 1-(Hydroxymethyl)-1-hydroxyäthyl-, α,α -Dihydroxybutyl-, α,β -Dihydroxybutyl-, α,γ -Dihydroxybutyl-, α,δ -Dihydroxybutyl-, β,β -Dihydroxybutyl-, β,γ -Dihydroxybutyl-, β,δ -Dihydroxybutyl-, γ,γ -Dihydroxybutyl-, γ,δ -Dihydroxybutyl-, δ,δ -Dihydroxybutyl- und 1,1-Bis-(hydroxymethyl)-äthylamid. Amide, die unter Trihydroxyalkylaminoreste fallen, sind Tris-(hydroxymethyl)-methyl- und 1,3-Dihydroxy-2-hydroxymethylpropylamid.

(2) Amide, die unter Cycloaminoreste fallen, sind Pyrrolidyl-, Piperidyl-, Morpholinyl-, Hexamethyleniminyl-, Piperazinyl-, Pyrrolinyl- und 3,4-Didehydropiperidinylamid.

(3) Amide, die unter Carbonylaminoreste der Formel $-NR_{23}COR_{21}$ fallen, sind Methylcarbonyl-, Äthylcarbonyl-, Phenylcarbonyl-, und Benzylcarbonylamid. Amide, die unter Sulfonylaminoreste der Formel $-NR_{23}SO_2R_{21}$ fallen, sind Methylsulfonyl-, Äthylsulfonyl-, Phenylsulfonyl-, p-Tolylsulfonyl- und Benzylsulfonylamid.

(4) Hydrazide, die unter Hydrazinoreste fallen, sind Hydrazin, N-Aminopiperidin, Benzoylhydrazin, Phenylhydrazin, N-Aminomorpholin, 2-Hydroxyäthylhydrazin, Methylhydrazin, 2,2,2-Hydroxyäthylhydrazin und p-Carboxyphenylhydrazin.

Der Ausdruck «pharmakologisch akzeptables Kation» weist auf diejenigen pharmakologisch akzeptablen Salze der beschriebenen Prostacyclin-artigen Carbonsäuren, die üblicherweise auch bei Prostaglandinen zum Einsatz gelangen. Bei solchen pharmakologisch akzeptablen Salzen handelt es sich insbesondere um die Salze pharmakologisch akzeptabler Metallkationen, Aminkationen und quaternärer Ammoniumkationen. Darüber hinaus kann es sich auch um die Salze basischer Aminosäuren, z.B. von Arginin und Lysin, handeln. Besonders gut geeignet sind bestimmte Aminkationen, z.B. THAM [Tris-(hydroxymethyl)-aminomethyl] und Adamantanamin. Ferner werden auch in der US-PS 4 016 184, insbesondere Spalte 29, Salze genannt, die sich erfindungsgemäss besonders gut eignen.

Die neuen erfindungsgemässen Prostacyclinanalogen rufen die verschiedensten biologischen Reaktionen hervor, weswegen sie auf den verschiedensten pharmakologischen Anwendungsgebieten zum Einsatz gelangen können. Biologische Reaktionen sind insbesondere eine Inhibierung einer Blutplättchenaggregation, eine Stimulierung der glatten Muskulatur, eine Senkung des Blutdrucks, eine Verminderung der Magensaftsekretion, eine Inhibierung von durch NOSAC (nicht-steroidische, entzündungshemmende oder -widrige Verbindungen) induzierten krankhaften Veränderungen, eine bronchodilatatorische Wirkung, eine nasale Dekongestion, eine bessere Durchblutung der peripheren Gefässe, eine Fortpflanzungs- und Fertilitätssteuerung, eine Änderung des renalen Blutstroms, eine Dermatoserückbildung, eine Verminderung entzündlicher Zustände und eine Verminderung des intraokulären Drucks.

Folglich eignen sich die neuen Prostacyclinanalogen gemäss der Erfindung als Mittel zur Untersuchung, Verhinderung, Steuerung und Behandlung von Erkrankungen und sonstigen unerwünschten physiologischen Zuständen bei Säugetieren, insbesondere Menschen, wertvollen domestizierten Tieren, Haustieren, zoologischen Gattungen und Arten und Laboratoriumstieren (z.B. Mäusen, Ratten, Kaninchen und Affen).

(a) Inhibierung der Blutplättchenaggregation:

Die neuen Prostacyclinanalogen gemäss der Erfindung können auch dann zum Einsatz gebracht werden, wenn eine Inhibierung der Blutplättchenaggregation oder eine Verminderung der Klebeeigenschaften der Blutplättchen oder eine Beseitigung oder Verhinderung der Bildung von Blutpfropfen bei Säugetieren und Menschen erwünscht ist. So können diese Verbindungen beispielsweise bei der Behandlung und zur Verhinderung von Myocardinfarkten oder zur Behandlung und Verhinderung einer postoperativen Thrombose, zur Verbesserung der Durchgängigkeit von Gefässtransplantaten nach chirurgischen Eingriffen und zur Behandlung von Zuständen, wie Atherosklerose, Arteriosklerose, Blutgerinnungsfehlern infolge Lipämie und sonstigen klinischen Zuständen, bei denen die zugrundeliegende Ätiologie mit einem Lipidungleichgewicht oder einer Hyperlipidämie vergesellschaftet ist, gegeben werden. Ein anderes in-vivo-Applikationsgebiet ist die Geriatrie. So können sie beispielsweise älteren Patienten zur Verhinderung cerebraler ischämischer Anfälle und zur Langzeitprophylaxe nach Myo-

cardinfarkten und Schocks verabreicht werden. Zu diesem Zweck können die erfindungsgemässen Verbindungen systemisch, beispielsweise intravenös, subkutan, intramuskulär und in Form steriler Implantate für eine Langzeitwirkung verabreicht werden. Um ein rasches Ansprechen zu erreichen, d.h. insbesondere in Notfällen, wird der intravenöse Verabreichungsweg bevorzugt. Gegeben werden gewöhnlich Dosen im Bereich von etwa 0,01 bis etwa 10 mg/kg Körpergewicht/Tag. Die genaue Dosis hängt vom Alter, Gewicht und Zustand des Patienten oder Tiers und von der Verabreichungshäufigkeit und dem Verabreichungsweg ab.

Die bevorzugte Dosierung der erfindungsgemässen Verbindungen ist die orale Dosierung. Gegenüber parenteralen Verabreichungsweisen werden auch andere nicht-parenterale Verabreichungswege, z.B. eine bucale, rektale oder sublinguale Verabreichung, bevorzugt. Orale Verabreichungsformen können in üblicher bekannter Weise hergestellt sein. Hierbei handelt es sich beispielsweise um Tabletten, Kapseln und dergleichen. Diese Verabreichungsformen werden 2- bis 4-mal täglich gegeben. Als wirksam haben sich Dosen im Bereich von etwa 0,05 bis 100 mg/kg Körpergewicht/Tag erwiesen.

Als in-vitro-Applikationsgebiet für die erfindungsgemässen Verbindungen sei der Zusatz der betreffenden Verbindungen zu Vollblut bei der Lagerung von Vollblut, das in Herz/Lungen-Maschinen zum Einsatz gelangen soll, genannt. Ferner kann erfindungsgemässe Verbindungen enthaltendes Vollblut durch Organe, z.B. Herzen und Nieren, die einem Spender vor der Transplantation entnommen wurden, zirkulieren gelassen werden. Schliesslich eignen sich die erfindungsgemässen Verbindungen auch noch zur Herstellung plättchenreicher Konzentrate zur Verwendung bei der Behandlung von Thrombocytopenie, bei der Chemotherapie und bei der Strahlentherapie. Die Dosierung bei in-vitro-Applikation reicht gewöhnlich von 0,001 bis 1,0 µg/ml Vollblut.

(b) Stimulierung der glatten Muskulatur:

Die neuen Prostacyclinanalogen gemäss der Erfindung vermögen die glatte Muskulatur kräftig zu stimulieren und ferner in hohem Masse andere bekannte Stimulatoren für die glatte Muskulatur, z.B. oxytozische Mittel, wie Oxytozin, und die verschiedensten Ergot-Alkaloide einschliesslich deren Derivate und Analoge zu verstärken. Folglich eignen sie sich anstelle von oder in Kombination mit geringeren als üblichen Mengen dieser bekannten Stimulatoren für die glatte Muskulatur, beispielsweise zur Linderung der Symptome von paralytische Ileus, oder zur Steuerung oder Verhinderung einer atonischen Uterusblutung nach einem Abort oder nach der Geburt, zur Unterstützung der Ausstossung der Placenta und während des Wochenbetts. Zu letzterem Zweck kann die Verbindung durch intravenöse Infusion unmittelbar nach dem Abort oder der Geburt in einer Dosis im Bereich von etwa 0,01 bis etwa 50 µg/kg Körpergewicht/min so lange verabreicht werden, bis die gewünschte Wirkung sich einstellt. Folgedosen werden vorzugsweise durch intravenöse, subkutane oder intramuskuläre Injektion oder Infusion während des Wochenbetts in einer Menge von 0,01 bis 2 mg/kg Körpergewicht/Tag verabreicht. Die genaue Dosis hängt vom Alter, Gewicht und Zustand des Patienten oder Tiers ab.

(c) Senkung des Blutdrucks:

Die neuen Prostacyclinanalogen gemäss der Erfindung eignen sich ferner als hypotensive Mittel zur Senkung des Blutdrucks bei Säugetieren und Menschen. Zu diesem Zweck können die erfindungsgemässen Verbindungen durch intravenöse Infusion mit einer Geschwindigkeit von etwa 0,01 bis etwa 50 µg/kg Körpergewicht/min oder in einer Einzel- oder Mehrfachdosis von etwa 25 bis 500 µg/kg Körpergewicht/Tag verabreicht werden.

Wie bei der beschriebenen antithrombotischen Applikation werden die erfindungsgemässen Verbindungen auch hier vorzugsweise oral oder in sonstiger geeigneter nicht-parenteraler Form verabreicht. Zur Bestimmung der geeigneten oralen Dosierung und Verabreichungshäufigkeit ist eine Titration der Dosis in Verbindung mit sonstigen gleichzeitig verabreichten Antihypertensiva erforderlich. Bei alleiniger Verwendung als antihypertensives Mittel erfolgt die Bestimmung der erforderlichen Mindestdosis zu einer geeigneten Steuerung des Blutdrucks, indem man die Therapie bei oder nahe der Schwellendosis der Patienten- oder Tieransprechbarkeit beginnt. Danach erfolgt eine Einstellung der Dosierung nach oben, bis eine vollständige Steuerung erreicht ist oder sich unerwünschte Nebenwirkungen einstellen. Hierbei gelangen gewöhnlich Schwellendosen von 0,01 bis 1,0 mg/kg Körpergewicht zum Einsatz.

(d) Verminderung der Magensaftsekretion:

Die neuen Prostacyclinanalogen gemäss der Erfindung können bei Säugetieren und Menschen sowie bestimmten wertvollen Tieren, wie Hunden und Schweinen, zur Verminderung und Steuerung der Magensaftsekretion gegeben werden. Hierbei vermindern oder vermeiden sie die Bildung von Gastrointestinalgeschwüren und beschleunigen die Heilung solcher bereits im Gastrointestinaltrakt vorhandener Geschwüre. Zu diesem Zweck werden die erfindungsgemässen Verbindungen vorzugsweise injiziert oder intravenös, subkutan oder intramuskulär in einem Infusionsdosierungsbereich von etwa 0,1 bis etwa 20 µg/kg Körpergewicht/min infundiert. Die durch Injektion oder Infusion verabreichte tägliche Gesamtdosis reicht im allgemeinen von etwa 0,01 bis etwa 10 mg/kg Körpergewicht/Tag. Die genaue Dosis hängt vom Alter, Gewicht und Zustand des Patienten oder Tiers und der Verabreichungshäufigkeit und dem Verabreichungsweg ab.

Vorzugsweise werden jedoch die neuen Prostacyclinanalogen gemäss der Erfindung oral oder auf sonstigem nicht-parenteralen Verabreichungsweg verabreicht. Bei oraler Verabreichung können 1 bis 6 Verabreichungen täglich von etwa 1,0 bis 100 mg/kg Körpergewicht/Tag empfohlen werden. Nachdem die Geschwüre ausgeheilt sind, wird die zur Verminderung eines Wiederauftretens erforderliche Erhaltungsdosis in der Regel so lange gesenkt, bis der Patient bzw. das Tier asymptomatisch bleibt.

(e) Inhibierung einer durch NOSAC induzierten krankhaften Veränderung:

Die neuen Prostacyclinanalogen gemäss der Erfindung eignen sich weiterhin zur Verminderung der von einer systemischen Verabreichung entzündungshemmender oder -widriger Prostaglandinsynthetaseinhibitoren herrührenden unerwünschten Gastrointestinaleffekte. Zu diesem Zweck erfolgt der Einsatz z.B. durch gleichzeitige Verabreichung des Prostaglandinderivats und des entzündungshemmenden oder -widrigen Prostaglandinsynthetaseinhibitors (vgl. US-PS 3 781 429, in der berichtet wird, dass durch bestimmte nicht-steroidische, entzündungshemmende oder -widrige Mittel bei Ratten induzierte, zu Geschwüren führende Effekte durch gleichzeitige orale Verabreichung bestimmter Prostaglandine inhibiert wird). Folglich eignen sich die neuen Prostacyclinanalogen gemäss der Erfindung beispielsweise zur Verminderung der von einer systemischen Verabreichung von Indomethacin, Phenylbutazon und Aspirin herrührenden unerwünschten gastrointestinalen Effekte. Die genannten Substanzen werden in der US-PS 3 781 429 speziell als nicht-steroidische, entzündungshemmende oder -widrige Mittel genannt. Von diesen Verbindungen ist auch bekannt, dass sie Prostaglandinsynthetaseinhibitoren darstellen.

Die entzündungshemmenden oder -widrigen Synthetaseinhibitoren, beispielsweise Indomethacin, Aspirin oder Phenylbutazon, können in zur Linderung entzündlicher Zustände übli-

cher bekannter Weise, beispielsweise nach einer zur systemischen Verabreichung üblichen Dosierschrift und auf einem geeigneten Verabreichungsweg, verabreicht werden.

Das Prostacyclinanaloge wird in der Regel zusammen mit dem entzündungshemmenden oder -widrigen Prostaglandinsynthetaseinhibitor entweder auf demselben Verabreichungsweg oder einem anderen Verabreichungsweg gegeben. Wenn beispielsweise die entzündungshemmende oder -widrige Substanz oral verabreicht wird, kann das neue Prostacyclinanaloge ebenfalls oral oder andererseits rektal in Form eines Suppositoriums oder bei Frauen vaginal in Form eines Suppositoriums oder einer vaginal verabreichbaren Form zur langsamen Wirkstoffabgabe (vgl. US-PS 3 545 439) gegeben werden. Wenn andererseits die entzündungshemmende oder -widrige Substanz rektal verabreicht wird, kann auch das neue Prostacyclinanaloge rektal verabreicht werden. Weiterhin kann das neue Prostacyclinanaloge in üblicher Weise oral oder bei Frauen vaginal gegeben werden. Wenn der Verabreichungsweg sowohl für die entzündungshemmende oder -widrige Substanz als auch für das neue Prostacyclinanaloge der gleiche ist, ist es besonders bequem, beide Wirkstoffe zu einer einzigen Verabreichungsform zu vereinigen.

Die Dosierschrift für das neue Prostacyclinanaloge bei dieser Behandlung hängt von den verschiedensten Faktoren, z.B. der Art, dem Alter, dem Gewicht, dem Geschlecht und dem medizinischen Zustand des Säugetiers oder Patienten, der Art und Dosierschrift des an das Tier oder den Menschen zu verabreichenden entzündungshemmenden oder -widrigen Synthetaseinhibitors und der Empfindlichkeit des jeweils zu verabreichenden Prostacyclinanalogen ab. So stellen sich beispielsweise nicht bei jedem entzündungshemmenden oder -widrigen Substanzen einnehmenden Menschen dieselben nachteiligen gastrointestinalen Wirkungen ein, wenn die betreffende Substanz eingenommen wird. Darüber hinaus variieren die gastrointestinalen Wirkungen häufig in ihrer Art und in ihrem Schweregrad. Es liegt jedoch im Können des behandelnden Arztes oder Tierarztes, festzustellen, dass die Verabreichung der jeweiligen entzündungshemmenden oder -widrigen Substanz bei dem Patienten oder Tier unerwünschte gastrointestinale Effekte hervorruft, um eine wirksame Menge an dem neuen Prostacyclinanaloge zu verschreiben, um die betreffenden Effekte zu vermindern und danach vollständig zu eliminieren.

(f) Bronchodilatatorische (antiasthmatische) Wirkung:

Die neuen Prostacyclinanalogen gemäss der Erfindung eignen sich auch zur Behandlung von Asthma. So können die erfindungsgemässen Verbindungen beispielsweise als Bronchodilatoren oder Inhibitoren von Mediatoren, z.B. SRS-A, und Histamin, die aus durch einen Antigen/Antikörper-Komplex aktivierten Zellen freigesetzt werden, zum Einsatz gelangen. So vermögen also die erfindungsgemässen Verbindungen Spasmen zu steuern und das Atmen bei Zuständen, wie Bronchialbronchitis, Bronchiectasis, Lungenentzündung und Emphysemen, zu erleichtern. Zu diesem Zweck werden die erfindungsgemässen Verbindungen gewöhnlich in den verschiedensten Verabreichungsformen, z.B. oral in Form von Tabletten, Kapseln oder Flüssigkeiten, rektal in Form von Suppositorien, parenteral, subkutan oder intramuskulär (unter Bevorzugung einer intravenösen Verabreichung in Notfällen), durch Inhalieren in Form von Aerosolen oder Lösungen für Vernebelungsgeräte oder durch Einblasen in Form eines Pulvers, verabreicht. Die Dosen reichen im allgemeinen etwa 0,01 bis 5 mg/kg Körpergewicht 1- bis 4mal pro Tag. Die genaue Dosis hängt vom Alter, Gewicht und Zustand des Patienten und von der Verabreichungshäufigkeit und dem Verabreichungsweg ab. Auf diesen Anwendungsgebieten können die Prostacyclinanalogen vorteilhafterweise mit sonstigen antiasthmatischen Mitteln, z.B. Sympathomimetika (Isoproterenol, Phenylephrine, Ephedrine und dergleichen),

Xanthinderivaten (Theophyllin und Aminophyllin) und Kortikosteroiden (ACTH und Prednisolon) kombiniert werden.

Die erfindungsgemässen Verbindungen können an Asthmatischer in wirksamer Weise durch orales Inhalieren oder durch Inhalieren eines Aerosols verabreicht werden. Zur Verabreichung durch orales Inhalieren mit üblichen Vernebelungsgeräten oder durch Sauerstoffaerosolisierung ist es üblich, den aus einer erfindungsgemässen Verbindung bestehenden aktiven Bestandteil in verdünnter Lösung, vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 1 Teil Medikament auf etwa 100 bis 200 Gewichtsteile Gesamtlösung, zu verabreichen. Zur Stabilisierung dieser Lösungen oder zur Erzeugung isotonischer Medien können übliche Zusätze, z.B. Natriumchlorid, Natriumcitrat, Zitronensäure, Natriumbisulfid und dergleichen, zum Einsatz gelangen. Zur Verabreichung als selbsttreibende Dosiereinheit, d.h. zur Verabreichung des aktiven Bestandteils in einer zur Inhalationstherapie geeigneten Aerosolform, kann die Masse den aktiven Bestandteil in einem inerten Treibmittel (z.B. einem Gemisch aus Dichlordifluormethan und Dichlortetrafluoräthan) zusammen mit einem Colösungsmittel, wie Äthanol, einem Geschmacks- oder Geruchsstoff und einem Stabilisator suspendiert enthalten. Geeignete Massnahmen zur Durchführung der Aerosolinhalationstherapie sind in der,US-PS 2 868 691 beschrieben.

(g) Nasale Dekongestion:

Die neuen Prostacyclinanalogen gemäss der Erfindung können bei Säugetieren und Menschen als nasale Dekongestantien zum Einsatz gelangen. Zu diesem Zweck werden Dosen gewöhnlich von etwa 10 µg bis etwa 10 mg/ml eines pharmakologisch akzeptablen flüssigen Trägers oder als Aerosolspray, beide zur topischen Applikation, gegeben.

(h) Verbesserung der (Blut-)Zirkulation in peripheren Gefässen:

Die erfindungsgemässen Prostacyclinanalogen eignen sich auch zur Behandlung peripherer Gefässerkrankungen bei Menschen. Unter dem Ausdruck «periphere Gefässerkrankungen» sind hier und im folgenden irgendwelche Erkrankungen oder krankhaften Störungen der Blutgefässe ausserhalb des Herzens und Erkrankungen oder krankhafte Störungen der Lymphgefässe, z.B. Frostbeulen, ischämische zerebrovaskuläre Erkrankungen, arteriovenöse Fisteln, ischämische Beingeschwüre, Phlebitis, Venenschwäche, Gangrän, heptatorenale Syndrome, Ductus arteriosus, nichtobstruktive, mesenterische Ischämie, Arteritis lymphangitis und dergleichen, zu verstehen. Bei den genannten Erkrankungen handelt es sich lediglich um Beispiele peripherer Gefässerkrankungen. Zur Behebung derartiger Zustände können die erfindungsgemässen Prostacyclinanalogen oral oder parenteral über eine direkte Injektion oder Infusion in eine Vene oder Arterie gegeben werden. Intravenöse oder intraarterielle Injektionen werden bevorzugt. Die bevorzugte Dosierung bei Infusionen durch stündliche Gabe oder durch Injektion 1- bis 4-mal pro Tag reicht von 0,01 bis 1,0 µg/kg Körpergewicht. Die exakte Dosis hängt vom Alter, Gewicht und Zustand des Patienten und von der Verabreichungshäufigkeit und dem Verabreichungsweg ab. Entsprechende bevorzugte orale Dosen liegen bei 0.05 bis 50 mg alle 2 h bei maximal 6 täglichen Gaben. Die Behandlung kann 1 bis 5 Tage lang fortgesetzt werden, obwohl in der Regel zur Sicherstellung einer langdauernden therapeutischen Wirkung 3 Tage ausreichen. Im Falle der Beobachtung systemischer Effekte oder von Nebenwirkungen kann die Dosis unterhalb des Schwellenwertes, bei dem solche systemische Effekte oder Nebenwirkungen beobachtet werden, gesenkt werden.

(i) Fortpflanzungs- und Fruchtbarkeitssteuerung:

Die neuen Prostacyclinanalogen gemäss der Erfindung können weiterhin anstelle von Oxytozin zur Einleitung von Wehen bei trächtigen Tieren, wie Kühen, Schafen und Schweinen, oder schwangeren Frauen zum oder nahe dem Termin oder bei trächtigen Tieren bei intrauterinem Tod des Fötus von der etwa 20. Woche bis zum Termin zur Anwendung gelangen. Zu diesem Zweck kann die jeweilige Verbindung am oder nahe dem Ende der zweiten Wehenstufe, d.h. bei der Ausstossung des Fötus, in einer Dosis von 0,01 bis 50 µg/kg Körpergewicht/min intravenös infundiert werden. Die erfindungsgemässen Prostacyclinanalogen eignen sich besonders gut zur Verwendung bei Frauen, die bereits eine oder mehrere Woche(n) übertragen und bei denen natürliche Wehen noch nicht eingesetzt haben, ferner, wenn 12 bis 60 h nach dem Platzen oder Reißen der Fruchtblase noch keine natürlichen Wehen eingesetzt haben. Andere bevorzugte Verabreichungswege sind orale Verabreichung oder sonstige parenterale Verabreichungswege, z.B. eine intramuskuläre Verabreichung.

Die erfindungsgemässen Prostacyclinderivate können ferner zur Steuerung des Fortpflanzungszyklus bei menstruierenden weiblichen Säugetieren, einschliesslich Frauen, zum Einsatz gelangen. Unter dem Ausdruck «menstruierenden weiblichen Säugetieren» sind Tiere zu verstehen, die bereits einen zur Menstruation ausreichenden Reifegrad erreicht haben, die jedoch noch nicht so alt sind, dass die übliche Menstruation aufgehört hat. Zu diesem Zweck werden die Verbindungen gewöhnlich systemisch in einer Dosis von 0,01 bis etwa 20 mg/kg Körpergewicht (des weiblichen Säugetiers) gegeben. Zweckmässigerweise erfolgt die Gabe während einer Zeitspanne beginnend etwa zum Zeitpunkt des Eisprungs und endend etwa zum Zeitpunkt der Menses oder kurz vor den Menses. Andere bevorzugte Verabreichungsmethoden sind die intravaginale und intrauterine Verabreichung. Darüber hinaus kann bei ähnlicher Verabreichung der betreffenden Verbindung während des ersten oder zweiten Trimesters der normalen Säugetierträchtigkeit bzw. der normalen Schwangerschaft eine Ausstossung des Embryos oder Fötus erfolgen.

Ferner eignen sich die erfindungsgemässen Prostacyclinanalogen zur Herbeiführung einer cervikalen Dilatation bei trächtigen oder nicht-trächtigen weiblichen Säugetieren zu gynäkologischen und geburtshilflichen Zwecken. Auch bei durch diese Verbindungen eingeleiteten Wehen und klinischem Abort wird eine cervikale Dilatation beobachtet. In Fällen von Unfruchtbarkeit unterstützt die durch diese Verbindungen hervorgerufene cervikale Dilatation die Spermenbewegung zum Uterus. Eine durch diese Verbindungen hervorgerufene cervikale Dilatation hat sich auch in der operativen Gynäkologie, z.B. D und C (cervikale Dilatation und Uteruscurettage), bei welcher eine mechanische Dilatation Uterusperforationen, cervikale Risse oder Infektionen zur Folge haben kann, als wertvoll erwiesen. Weiterhin eignen sich die erfindungsgemässen Prostacyclinanalogen zu diagnostischen Zwecken, wenn eine Dilatation zur Gewebeuntersuchung erforderlich ist. Zu diesen Zwecken können die erfindungsgemässen Verbindungen lokal oder systemisch verabreicht werden.

Die erfindungsgemässen Prostacyclinanalogen werden beispielsweise oral oder vaginal in einer Dosis von etwa 5 bis 50 mg pro Behandlung einer erwachsenen Frau bei 1 bis 5 Gabe(n) pro 24 h verabreicht. Andererseits können die erfindungsgemässen Prostacyclinanalogen auch intramuskulär oder subkutan in Dosen von etwa 1 bis 25 mg pro Behandlung verabreicht werden. Die genaue Dosierung für diese Zwecke hängt vom Alter, Gewicht und Zustand des Patienten oder Tiers ab.

Weiterhin eignen sich die erfindungsgemässen Prostacyclinanalogen bei domestizierten Tieren (1) als Abortiva, insbesondere für (feedlot) Färsen, (2) als Hilfsmittel zum Nachweis der

Brunst, (3) als Steuermittel für die Brunst. Als domestizierte Tiere sind Pferde, Rinder, Schafe und Schweine anzusehen. Die Steuerung oder Synchronisierung der Brunst ermöglicht eine wirksamere Überwachung sowohl der Konzeption als auch der Wehen, indem der Züchter sämtliche weiblichen Tiere in kurzen, vorgegebenen Intervallen sich vermehren lassen kann. Diese Synchronisierung führt zu einem höheren Prozentsatz an Lebendgeburten als sie durch natürliche Steuerung erreicht werden kann. Darüber hinaus ist eine solche Synchronisierung besonders wichtig zur Erleichterung einer künstlichen Besamung, da die Besamungsvorgänge wirtschaftlicher gestaltet werden können. Zu diesem Zweck können die erfindungsgemässen Prostacyclinanalogen in Dosen von 0,1 bis 100 mg pro Tier injiziert oder mit den Nahrungsmitteln zugeführt werden. Sie können auch mit anderen Mitteln, z.B. Steroiden, kombiniert werden. Das Verabreichungsschema hängt von der zu behandelnden Tierart ab. So erhalten beispielsweise Stuten die erfindungsgemässen Prostacyclinanalogen 5 bis 8 Tage nach dem Eisprung und dem Wiederbrünstigwerden. Rinder können nach dem Eisprung in gleicher Weise behandelt werden, danach kann jedoch eine zusätzliche Gabe erforderlich werden, um zweckmässigerweise sämtliche Rinder gleichzeitig zur Brunst zu bringen.

(j) Änderung des renalen Blutstroms:

Die neuen Prostacyclinanalogen gemäss der Erfindung erhöhen den Blutstrom oder -fluss in den Nieren von Säugetieren und Menschen unter Erhöhung des Volumens und Elektrolytengehalts des Urins. Aus diesem Grunde eignen sich die betreffenden Verbindungen zur Behebung von Fällen von Nierenfunktionsstörungen, insbesondere solcher, bei denen eine Blockierung des Nierengefässbetts erfolgt. So eignen sich die betreffenden Verbindungen beispielsweise zur Linderung und Behebung von Ödemen, die beispielsweise von massiven Oberflächenverbrennungen herrühren, und zur Überwachung von Schocks. Zu diesen Zwecken können die betreffenden Verbindungen vorzugsweise zunächst durch intravenöse Injektion in einer Dosis von 10 bis 1000 µg/kg Körpergewicht oder durch intravenöse Infusion in einer Dosis von 0,1 bis 20 µg/kg Körpergewicht/min verabreicht werden, bis sich der gewünschte Effekt einstellt. Die Folgedosen werden vorzugsweise als intravenöse, intramuskuläre oder subkutane Injektionen oder Infusionen im Bereich von 0,05 bis 2 mg/kg Körpergewicht/Tag verabreicht.

(k) Dermatoase-Aufhebung:

Die neuen Prostacyclinanalogen gemäss der Erfindung eignen sich weiterhin zur Behandlung von proliferierenden Hauterkrankungen beim Menschen und domestizierten Tieren, z.B. Psoriasis, atopischer Dermatitis, nicht-spezifischer Dermatitis, primärer Reizkontaktdermatitis, allergischer Kontaktdermatitis, basaler und squamöser Zellkarzinome der Haut, lamellarer Ichthyosis, epidermolytischer Hyperkeratosis, prämaligener, durch Sonnenbestrahlung induzierter Keratosis, nicht-maligner Keratosis, Akne und seborrhöischer Dermatitis bei Menschen sowie atopischer Dermatitis und Räude bei domestizierten Tieren. Die erfindungsgemässen Verbindungen lindern die Symptome dieser proliferierenden Hauterkrankungen. Psoriasis ist beispielsweise dann als gelindert anzusehen, wenn eine schuppenfreie Psoriasiswunde in ihrer Dicke oder Stärke merklich abnimmt und merklich, jedoch noch unvollständig oder aber vollständig rein geworden ist.

Auf diesen Anwendungsgebieten können die erfindungsgemässen Verbindungen als Arzneimittel mit einem geeigneten pharmazeutischen Träger, beispielsweise als Salbe, Lotion, Paste, Gel, Spray oder Aerosol, und topischen Grundlagen, wie Vaseline, Lanolin, Polyäthylenglycolen und Alkoholen, topisch appliziert werden. Die erfindungsgemässen Verbindungen (als

aktive Bestandteile) machen gewöhnlich etwa 0,1 bis etwa 15, vorzugsweise etwa 0,5 bis etwa 2 Gew.-%, des Arzneimittels aus. Neben der topischen Verabreichung können die erfindungsgemässen Verbindungen unter Verwendung geeigneter steriler Kochsalzgrundlagen intradermal, intra- oder periläsional oder subkutan injiziert werden.

(l) Verminderung von Entzündungen:

Die neuen Prostacyclinanalogen gemäss der Erfindung eignen sich weiterhin als entzündungshemmende oder -widrige Mittel zur Inhibierung chronischer Entzündungszuständen bei Säugetieren einschliesslich von Schwellungen und anderen unangenehmen Nebenerscheinungen solcher Entzündungen. Hierbei kann man sich der Behandlungsmethoden und Dosierungen bedienen, wie sie aus der US-PS 3 885 041 bekannt sind.

(m) Verminderung des Augeninnendrucks:

Schliesslich eignen sich die neuen Prostacyclinanalogen gemäss der Erfindung bei Menschen zur Verminderung des Augeninnendrucks bei Krankheitszuständen, bei denen ein abnormal erhöhter Druck im Auge eine Gefahr für die Sehfähigkeit des Patienten bildet, z.B. bei Glaukomen. Obwohl sich zu diesem Zweck zahlreiche Verabreichungswege eignen, stellt eine direkte Applikation einer sterilen ophthalmischen Lösung, beispielsweise in Form von Tropfen, aus Bequemlichkeitsgründen und im Hinblick auf eine weitestgehende Verringerung systemischer Effekte den bevorzugten Verabreichungsweg dar. Obwohl die letztlich zu verabreichende Dosis durch das Ansprechen des Patienten (deutlich gesenkter Augeninnendruck und Abwesenheit lokalisierter Nebenwirkungen, z.B. Reizung des Augengewebes) bestimmt werden kann, empfiehlt sich eine Anfangsdosis von etwa 0,05 bis 50 mg pro einige Tropfen der sterilen ophthalmischen Lösung 2- bis 4-mal pro Tag.

Die neuen Prostacyclinanalogen gemäss der Erfindung haben sich somit in höchst überraschender und unerwarteter Weise zur Verwendung auf den verschiedensten pharmakologischen Gebieten als geeignet erwiesen, weswegen sie sowohl als pharmakologische als auch als strukturelle Analoge von Prostacyclin anzusehen sind. Darüber hinaus besitzen die neuen Prostacyclinanalogen gemäss der Erfindung eine verlängerte chemische Stabilität, was ihr Rezeptieren und ihre Verwendung als Arzneimittel erleichtert. Schliesslich sind die neuen Prostacyclinanalogen gemäss der Erfindung dem Prostacyclin darin überlegen, dass sie, wie beschrieben, als antithrombotische, antiasthmatische oder entzündungshemmende oder -widrige Mittel zum Einsatz gelangen können. Diese erhöhte Brauchbarkeit ergibt sich insbesondere auch daraus, dass die neuen Prostacyclinanalogen gemäss der Erfindung eine erhöhte Wirksamkeit oder Selektivität der Wirkung entfalten, weswegen sie bei Verabreichung zu einem der bevorzugten pharmakologischen Verwendungszwecke weniger unerwünschte Nebenwirkungen hervorrufen.

Von den neuen Prostacyclinanalogen gemäss der Erfindung werden bestimmte Verbindungen aufgrund ihrer gesteigerten Wirksamkeit, Wirkungsselektivität oder aus sonstigen Gründen besonders bevorzugt. Insbesondere haben sich bestimmte Verbindungen bei Verwendung zu den bevorzugt angegebenen Verwendungszwecken als besonders gut und wertvoll erwiesen.

Bevorzugte Verbindungen sind solche der angegebenen Formel, worin Z_1 für $-(CH_2)_g-(CH_2)_2-CH_2$ steht. Zweckmässigerweise steht g für 1, 2 oder 3, vorzugsweise für 1. Bezüglich des Restes Y_1 werden diejenigen Verbindungen der angegebenen Formel bevorzugt, bei denen Y_1 $trans-CH=CH-$, $-CH_2CH_2-$ oder $-C\equiv C-$, insbesondere $trans-CH=CH-$, bedeutet.

Bezüglich des Restes L_1 werden diejenigen Verbindungen der angegebenen Formel bevorzugt, bei denen R_3 und R_4 dieselbe Bedeutung besitzen. Ferner werden diejenigen Verbindungen

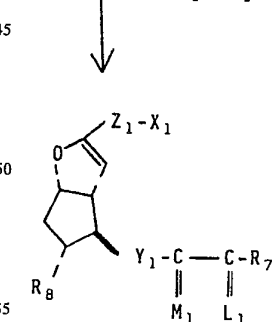
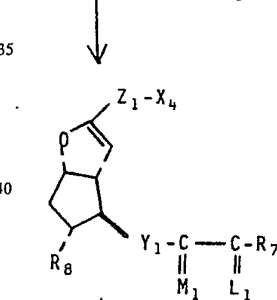
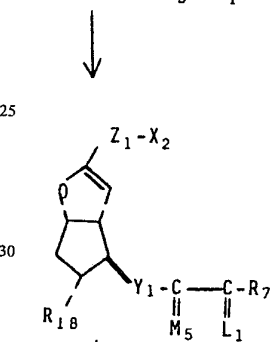
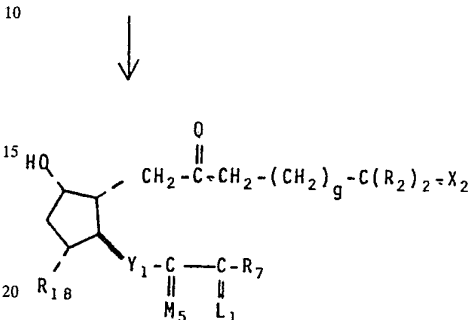
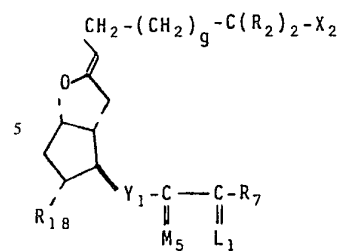
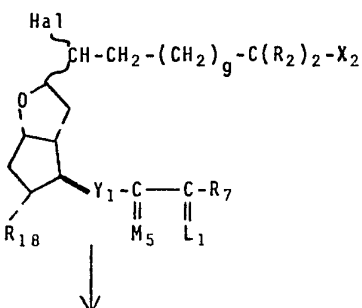
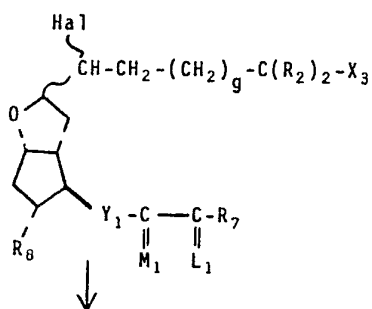
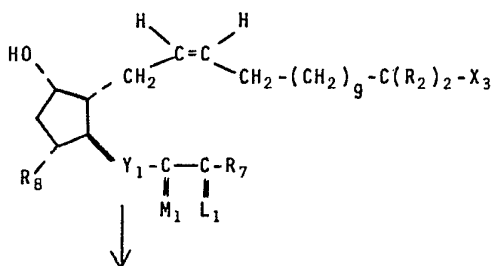
gen bevorzugt, bei denen mindestens einer der Reste R_3 , R_4 und R_5 für ein Wasserstoffatom steht. Im Falle, dass Y_1 cis- $CH=CH-$ oder $-C\equiv C-$ bedeutet, werden diejenigen Verbindungen der angegebenen Formel bevorzugt, bei denen R_3 , R_4 und R_5 sämtliche für Wasserstoffatome stehen.

Bezüglich m , h und s gilt, dass m vorzugsweise = 3, h = 0 oder 1 und s = 0 oder 1. T steht vorzugsweise für ein Chlor- oder Fluoratom oder einen Trifluormethylrest.

Weitere bevorzugte Verbindungen sind die Carbonsäuren oder Carbonsäurederivate, d.h. Ester, insbesondere die p -substituierten Phenylester, und die Amide. Bezüglich der neuen Amide gilt, dass diejenigen Verbindungen der angegebenen Formel bevorzugt werden, bei denen R_{21} und R_{22} , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder Alkylreste mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen darstellen, wobei vorzugsweise die Gesamtkohlenstoffatomzahl der Reste R_{21} und R_{22} weniger als oder gleich 8 ist. Besonders bevorzugt werden diejenigen Amide, bei denen R_{21} und R_{22} , die gleich oder verschieden sein können, für Wasserstoffatome oder Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen stehen, wobei die Gesamtkohlenstoffatomzahl der Reste R_{21} und R_{22} weniger als oder gleich 4 ist. R_{23} steht vorzugsweise für ein Wasserstoffatom.

Das im folgenden angegebene Reaktionsschema erläutert das bevorzugte Verfahren, nach welchem die neuen Prostacyclinanalogen gemäss der Erfindung aus bekannten oder leicht synthetisierbaren Ausgangsmaterialien hergestellt werden können. In diesem Reaktionsschema besitzen die Parameter A , g , L_1 , M_1 , R_7 , R_8 , X_1 , X_2 und Z_1 die angegebene Bedeutung.

Reaktionsschema



X_3 bedeutet:

- (1) einen Rest der Formel $-COOR_2$, worin R_2 die angegebene Bedeutung besitzt;
- (2) einen Rest der Formel $-CH_2OH$;
- (3) einen Rest der Formel $-CH_2NL_2L_3$; oder
- (4) einen Rest der Formel $-COL_4$, worin L_4 die angegebene Bedeutung besitzt.

X_4 bedeutet:

- (1) einen Rest der Formel $-COOR_{11}$, worin R_{11} für ein Alkalimetallkation steht;
- (2) einen Rest der Formel $-CH_2OH$;
- (3) einen Rest der Formel $-CH_2NL_2L_3$, worin L_2 und L_3 die

XXIV

XXV

XXVI

XXVII

XXVIII

XXIII

XXII

XXI

angegebene Bedeutung besitzen; oder

(4) einen Rest der Formel $-\text{COL}_4$, worin L_4 die angegebene Bedeutung besitzt.

R_2 steht für ein Wasserstoff- oder Fluoratom; Hal steht für ein Brom- oder Jodatome.

Die im Reaktionsschema angegebenen Verbindungen der Formel XXI sind entweder bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren herstellen. Bei den Verbindungen der Formel XXI handelt es sich um $\text{PGF}_{2\alpha}$ -artige Verbindungen in Form von Estern, Amiden, primären Alkoholen oder Aminen. Die betreffenden Verbindungen lassen sich sämtliche aus leicht verfügbaren Ausgangsmaterialien in bekannter Weise herstellen.

Die Verbindungen der Formel XXII erhält man z.B. aus den Verbindungen der Formel XXI durch Halocyclisierung. Wenn Hal einem Jodatome entspricht, erfolgt diese Halocyclisierung in der Regel durch Umsetzen der Verbindungen der Formel XXI mit Kaliumjodid oder einem Alkalimetallcarbonat oder -bicarbonat in einem ein Jodid enthaltenden organischen System. In letzteren Fällen können Lösungsmittel, wie Methylchlorid, verwendet werden. Gearbeitet wird bei bevorzugten Reaktionstemperaturen bei oder unter Raumtemperatur, insbesondere bei etwa 0 °C. Das erhaltene Reaktionsgemisch kann durch Zusatz von Natriumsulfat und Natriumcarbonat abgeschreckt werden, wobei eine Jodverbindung der Formel XXII erhalten wird.

Wenn Hal für ein Bromatom steht, stellt ein übliches bevorzugtes Cyclobromierungsmittel N-Bromsuccinimid dar. Hierbei können Lösungsmittel, wie Methylchlorid, zum Einsatz gelangen. Die Umsetzung läuft im allgemeinen bei einer Temperatur von etwa 0 °C bis Raumtemperatur ab. Wenn das Reaktionsprodukt der Formel XXII in reiner Form dargestellt werden soll, kann man sich zur Isolierung der reinen Form chromatographischer Verfahren bedienen. Für eine derartige Isolierung eignet sich besonders gut die Hochdruckflüssigchromatographie.

Aus den erhaltenen Verbindungen der Formel XXII kann man Verbindungen der Formel XXIII durch Alkanoylierung der verschiedenen freien Hydroxylreste der Verbindungen der Formel XXII erhalten. Diese Alkanoylierung läuft bevorzugt bei etwa Raumtemperatur in Gegenwart einer Aminbase, z.B. von Pyridin, und des dem herzustellenden Alkanoat entsprechenden Alkancarbonsäureanhydrids ab. Wenn man beispielsweise die Acetate der Formel XXIII herstellen will, arbeitet man mit Essigsäureanhydrid in Pyridin. Unter den beschriebenen milden Bedingungen ist die Alkanoatbildung in der Regel in einigen h bis einigen Tagen beendet.

Aus den Verbindungen der Formel XXIII kann man Verbindungen der Formel XXIV durch Dehydrohalogenierung mit einer Base erhalten. Zu diesem Zweck eignen sich vor allem die verschiedensten organischen Basen, z.B. Kalium-tert.-butoxid und 1,5-Diazabicyclo-[5.4.0]-undec-5-en.

Die PGI_2 -artigen Zwischenprodukte der Formel XXIV können dann durch Hydrolyse unter milden sauren Bedingungen in die entsprechenden 6-Oxo- $\text{PGF}_{1\alpha}$ -artigen Verbindungen der Formel XXV überführt werden. Zur Durchführung der Hydrolysereaktion eignen sich beispielsweise Mischungen aus Essigsäure, Tetrahydrofuran und Wasser. Aus dem erhaltenen Gemisch von Hydrolyseprodukten kann dann in üblicher bekannter Weise, beispielsweise durch Säulenchromatographie, ein Produkt der Formel XXV isoliert werden.

Die jeweilige Verbindung der Formel XXV kann dann durch Erhitzen auf Rückflusstemperatur in Benzol oder einem ähnlichen monocyclischen oder bicyclischen, im wesentlichen nicht-polaren aromatischen Lösungsmittel zu dem 6,7-Didehydro- PGI_1 -artigen Zwischenprodukt der Formel XXVI recycliciert werden. Das erhaltene 6,7-Didehydro- PGI_1 -artige Zwischenprodukt der Formel XXVI wird dann gewöhnlich aus dem Reaktionsgemisch auf chromatographischem Wege oder nach

einem ähnlichen üblichen Isolierverfahren rein dargestellt. Wenn man sich einer chromatographischen Produkttrennung bedient, sollte dafür Sorge getragen werden, dass kein saures, insbesondere wässriges saures Eluiermittel verwendet wird. Ein für diesen Zweck bevorzugtes saures Eluiermittel ist Äthylacetat in Skellysolve B mit einer geringen Menge, beispielsweise weniger als 1%, einer Aminbase, wie Triäthylamin. Das geschilderte Isolierverfahren ermöglicht die Abtrennung des gewünschten 6,7-Didehydro- PGI_1 -Isomeren der Formel XXVI von anderen Verunreinigungen, hauptsächlich den entsprechenden PGI_2 -artigen Alkanoaten.

Aus den Verbindungen der Formel XXVI kann man durch Dealkanooylierung die Prostacyclinanalogen der Formel XXVII erhalten. Zu diesem Zweck bedient man sich insbesondere eines Alkalimetallmethoxids in Methanol als üblichen Verseifungsmittels. Wenn die Verseifung vollständig ist, kann das Reaktionsprodukt der Formel XXVII in üblicher bekannter Weise aus dem Reaktionsgemisch abgetrennt werden. Ein besonders geeignetes Verfahren zur Reindarstellung besteht beispielsweise in einem Einengen des Reaktionsgemischs unter vermindertem Druck, wobei man das Reaktionsprodukt der Formel XXVII erhält.

Das Reaktionsprodukt der Formel XXVII kann man entsprechend der Wahl des Ausgangsmaterials der Formel XXI als primären Alkohol, Amin oder Amid erhalten. Wenn jedoch als Ausgangsmaterial ein Ester der Formel XXI verwendet wird, erhält man gewöhnlich das entsprechende Alkalimetallsalz der Formel XXVII. Derartige Salze können durch bekannte Veresterungsmassnahmen in die Ester der Formel XXVIII überführt werden. Ein leicht durchführbares Verfahren zur Herstellung der entsprechend X_1 verschiedenen Ester der Formel XXVIII ergibt sich aus Mukaiyama «Chem. Letters», Seite 1045 (1975). Nach diesem Verfahren kann zunächst das Alkalimetallsalz der Formel XXVII in Dimethylformamid gelöst werden, worauf das erhaltene Gemisch bei Raumtemperatur z.B. mehrere h lang mit N-Methyl-2-brompyridiniumjodid verrührt wird. Danach kann der dem gewünschten Ester entsprechende Alkohol in Trimethylamin gelöst zugegeben werden, worauf die Veresterung prompt abläuft. Nach beendeter Umsetzung kann das gewünschte Produkt in üblicher bekannter Weise rein dargestellt werden.

Bei der bevorzugten Herstellung der verschiedensten pharmakologisch akzeptablen Salze der Formel XXVIII (abgesehen von den Alkalimetallsalzen der Formel XXVII), werden die Verbindungen der Formel XXVII zunächst durch Ansäuern in die freie Säure überführt, worauf diese rasch in Diäthyläther extrahiert wird. Die jeweils erhaltene ätherische Lösung kann dann mit einer wässrigen Lösung mit der dem gewünschten Salz der Formel XXVIII entsprechenden Base reagieren gelassen werden. Wenn die gewünschte Neutralisation beendet ist, wird z.B. das Salz der Formel XXVIII in üblicher bekannter Weise, beispielsweise durch Verdampfen des Lösungsmittels, rein dargestellt.

Die Verbindungen der Formel XXI, d.h. die beschriebenen Prostaglandinanalogen, sind entweder als solche bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren herstellen. Beispiele für solche bekannte Verbindungen und Verfahren zu ihrer Herstellung finden sich in den US-PS 3 987 072 (11-Desoxy-PG-artige Verbindungen), 3 950 363 (11-Desoxy-11-hydroxymethylprostaglandinanaloge), 4 026 909 (cis-13-PG-Verbindungen), 4 029 618 (13,14-Didehydro-PG-Verbindungen), 3 728 382 (15-Methyl-PG-artige Verbindungen), 3 903 131 (16-Methylprostaglandinanaloge), 3 969 380 (16-Fluorprostaglandinanaloge), 3 987 087 (17-Phenylprostaglandinanaloge), 3 864 387 (16-Phenoxy-PG-artige Verbindungen), 4 001 300 (2,2-Difluor-PG-artige Verbindungen), 4 028 419 (2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-PG-artige Verbindungen), 3 894 062 (aromatische Ester von PG-artigen Verbindungen), 3 981 868 (Amido-

und Cycloamidoderivate von PG-artigen Verbindungen) und 3 954 741 (Carbonylamido- und Sulfonylamido-PG-artige Verbindungen) sowie in der USA-Patentanmeldung mit der Seriennummer 719 055 (2- Decarboxy-2-aminomethyl-PG-artige Verbindungen).

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung näher veranschaulichen.

Sämtliche Temperaturangaben bedeuten °C.

Die IR- (Infrarot-) Absorptionsspektren werden mit einem handelsüblichen Infrarot-Spektralphotometer aufgezeichnet. Sofern nichts anderes angegeben, wird mit unverdünnten Proben gearbeitet.

Die UV- (Ultraviolett-) Spektren werden mit Hilfe eines handelsüblichen UV-Spektralphotometers aufgezeichnet.

Die NMR- (Kernresonanz-) Spektren werden mit handelsüblichen Kernresonanzspektralphotometern aufgezeichnet, wobei Deuteriochloroformlösungen verwendet werden und Tetramethylsilan als interner Standard (downfield) dient.

Die Massenspektren werden mit einem handelsüblichen Doppelinstell-Massenspektrometer hohen Auflösungsvermögens oder einem handelsüblichen Gaschromatograph-Massenspektrometer aufgenommen. Sofern nichts anderes angegeben, werden Trimethylsilylderivate verwendet.

Unter einer «Salzlake» ist eine gesättigte wässrige Natriumchloridlösung zu verstehen.

Das bei der Dünnschichtchromatographie verwendete A-IX-Lösungsmittelsystem besteht aus Äthylacetat/Essigsäure/2,2,4-Trimethylpentan/Wasser im Verhältnis 90:20:50:100 (vgl. M. Hamberg und B. Samuelsson in «J. Biol. Chem.», Band 241, Seite 257 (1966)).

SSB steht für ein handelsübliches Gemisch aus isomeren Hexanen.

Unter den Ausdruck «Silicagelchromatographie» fallen auch das Eluieren, Sammeln von Fraktionen und Vereinigen derjenigen Fraktionen, die aufgrund dünnsschichtchromatographischer Untersuchungen das reine Produkt enthalten, d.h. frei von Ausgangsmaterial und Verunreinigungen sind.

Die Fließpunkte werden mittels einer Fisher-Johns- oder Thomas-Hoover-Schmelzpunktapparatur bestimmt.

Die spezifische Drehung (α) wird anhand von Lösungen der betreffenden Verbindung in dem angegebenen Lösungsmittel bei Raumtemperatur mit Hilfe eines handelsüblichen automatischen Polarimeters bestimmt.

Beispiel 1

Prostacyclin, Diacetat, Methylester (Verbindung der Formel XXIV, worin bedeuten: X_2 einen Rest der Formel $-\text{COOCH}_3$; R_2 ein Wasserstoffatom; $g = 1$; R_{18} einen Rest der Formel $-\text{OCOCH}_3$; Y_1 trans- $\text{CH}=\text{CH}-$; R_5 den Rest M_5 ; R_3 und R_4 der Einheit L_1 Wasserstoffatome; R_{12} des Rests M_5 einen Acetylrest und R_7 einen n-Butylrest):

A. Eine Lösung von 5,0 g 9-Desoxy-6,9 α -epoxy-5-jod-PGF₁, Methylester (vgl. R.A. Johnson und Mitarbeiter in «J.A.C.S.», Band 99, Seite 4182 (1977), Verbindung der Formel XXII) in 25 ml Pyridin und 10 ml Essigsäureanhydrid werden 4,5 h lang bei Raumtemperatur gehalten, worauf Eis zugeetzt wird. Danach wird das Diacetat der Formel XXIII mit Äthylacetat extrahiert. Die erhaltenen organischen Extrakte werden mit Wasser, kalter 3n-wässriger Salzsäure, gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Salzlake gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der hierbei erhaltene Verdampfungsrückstand besteht aus rohem Zwischenprodukt der Formel XXIII.

B. Der Verdampfungsrückstand des Teils A wird in einer geringen Menge Benzol gelöst, worauf das Benzol durch Abdampfen unter vermindertem Druck entfernt wird. Danach werden 50 ml trockenes Benzol und 10 ml 1,5-Diazabicyclo[5.4.0]-undec-5-en zugegeben, worauf das erhaltene Gemisch 72 h lang

bei Raumtemperatur gerührt wird. Nach der Zugabe von Wasser wird die organische Phase nach und nach mit weiterem Wasser und Salzlake gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zu einem Rückstand, nämlich rohem Zwischenprodukt der Formel XXIV, eingeengt. Bei der Silicagel-Dünnschichtchromatographie ergibt sich ein R_f -Wert in Aceton und Methylenchlorid (16:84) von 0,83. Den reinen Prostacyclin, Diacetat, Methylester erhält man durch Silicagel-Chromatographie. Das Silicagel ist nass in der Säule in SSB mit 5% Triäthylamin gepackt und mit SSB mit 0,1% Triäthylamin vorgewaschen. Das Eluiermittel besteht aus 0 bis 50% Äthylacetat in SSB mit 1/10% Triäthylamin.

Das Massenspektrum zeigt Peaks bei 450 (Molekülion), 390, 363, 359, 300, 299, 259, 247, 245, 243, 143 und 111.

Charakteristische IR-Absorptionen werden bei 1735, 1240 und 1695 cm^{-1} festgestellt. NMR-Absorptionen sind bei 5.7–5.5, 5.5 und 4.5, 4.18, 3.67, 2.01 und 1.98 δ zu beobachten.

Beispiel 2

6-Oxo-PGF_{1a}, 11,15-Diacetat, Methylester (Verbindung der Formel XXV, worin X_2 , R_2 , g , R_{18} , Y_1 , M_4 , L_1 und R_7 die im Beispiel 1 angegebene Bedeutung besitzen):

Eine Lösung von 499 mg des Reaktionsprodukts von Beispiel 1 und 5 ml Tetrahydrofuran wird mit 1,5 ml Wasser verdünnt und 68 h lang bei einer Temperatur von 25 °C gerührt. Danach wird eine geringe Menge Essigsäure (etwa 15 Tropfen) zugegeben und mit dem Rühren weitere 9 h fortgefahren. Das hierbei gebildete Produkt der Formel XXV wird isoliert, indem das Reaktionsgemisch zunächst mit Äthylacetat versetzt und dann mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Salzlake gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und zu einem Rückstand eingeengt wird. Der erhaltene Rückstand wird auf 50 g Silicagel unter Verwendung von 50 bis 100% Äthylacetat in SSB als Eluiermittel chromatographiert. Die das reine Produkt (405 mg) enthaltenden Fraktionen werden miteinander vereinigt. Der R_f -Wert bei der Silicagel-Dünnschichtchromatographie in Äthylacetat und Methylenchlorid (16:84) beträgt 0,38. Das Massenspektrum zeigt Peaks bei 480, 407, 390, 347, 330, 307, 299, 259 und 247. Charakteristische IR-Absorptionen werden bei 3550, 1740 und 1725 cm^{-1} beobachtet. Charakteristische NMR-Absorptionen finden sich bei 4.5–4.2 und 2.8–2.2 δ .

Beispiel 3

6,7-Didehydro-PGI₁, Diacetat, Methylester (Verbindung der Formel XXVI, worin Z_1 $-(\text{CH}_2)_4-$ bedeutet und X_2 , R_{18} , Y_1 , M_5 , L_1 und R_7 die im Beispiel 1 angegebene Bedeutung besitzen):

Eine Lösung von 1,09 g des Reaktionsprodukts von Beispiel 2 in 50 ml Benzol wird etwa 1,5 h lang in Gegenwart von wasserfreiem Magnesiumsulfat auf Rückflusstemperatur erhitzt. Hierbei werden drei verschiedene Produkte erhalten. Das Zwischenprodukt der Überschrift besteht aus dem am wenigsten polaren Produkt, es zeigt bei der Silicagel-Dünnschichtchromatographie in Äthylacetat und Hexan (1:3) einen R_f -Wert von 0,44.

500 ml des erhaltenen rohen Produktgemischs werden auf Silicagel chromatographiert, wobei 10 bis 20% Äthylacetat in SSB mit 0,1% Triäthylamin als Eluiermittel verwendet wird. Von den am wenigsten polaren Fraktionen erhält man 163 mg reines Zwischenprodukt der Überschrift. Das NMR-Spektrum ist durch ein enges Doublett mit Zentrum bei 4,66 δ gekennzeichnet. Das IR-Spektrum ist durch eine Absorption bei 1660 cm^{-1} (im Gegensatz zu der charakteristischen Absorption für Prostacyclin bei 1695 cm^{-1}) gekennzeichnet.

Beispiel 4

6,7-Didehydro-PGI₁, Natriumsalz (Verbindung der Formel XXVII, worin X_4 für $-\text{COO}^- \text{Na}^+$ steht, Z_1 , die im Beispiel 3

angegebene Bedeutung besitzt, R_8 für einen Hydroxyrest steht und Y_1 , M_1 , L_1 und R_7 die im Beispiel 1 angegebene Bedeutung besitzen):

Eine Lösung von 383 mg des Reaktionsprodukts von Beispiel 3 in 8,5 ml Methanol wird unter Stickstoffatmosphäre bei einer Temperatur von 25 °C mit einem einzigen Äquivalent (8,8 ml) 0,1n-Natriummethoxid in Methanol 5 h lang behandelt. Die hierbei erhaltene Lösung wird dann unter vermindertem Druck eingengt, wobei das Methylacetatnebenprodukt entfernt wird. Der hierbei erhaltene Verdampfungsrückstand wird erneut in 8,5 ml Methanol und 1,5 ml Wasser gelöst. Die hierbei erhaltene Lösung wird unter Stickstoffatmosphäre 12 h lang gerührt, worauf 10 ml Wasser zugesetzt und das Methanol unter vermindertem Druck verdampft wird. Die hierbei erhaltene wässrige Lösung wird gefriergetrocknet, wobei 0,259 g 6,7-Didehydro-PGI₁, Natriumsalz in fester Form erhalten wird.

Beispiel 5

6,7-Didehydro-PGI₁, Tris-(hydroxymethyl)-aminomethansalz:

Das 6,7-Didehydro-PGI₁, Natriumsalz des Beispiels 4 wird mit verdünnter wässriger Salzsäure angesäuert und rasch aus der wässrigen Lösung mit Diäthyläther extrahiert. Die hierbei erhaltene ätherische Lösung wird unter Rühren mit einer Lösung von Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan mit genau 1 Äquivalent dieser Base vereinigt. Danach wird die erhaltene wässrige Lösung mit dem 6,7-Didehydro-PGI₁, Tris-(hydroxymethyl)-aminomethansalz entsprechend dem Isolierverfahren von Beispiel 4 gereinigt, wobei man das reine Salz erhält.

Beispiel 6

6,7-Didehydro-PGI₁, Methylester (Verbindung der Formel XXVIII, worin X_1 einen Rest der Formel $-\text{COOCH}_3$ bedeutet, Z_1 die im Beispiel 3 angegebene Bedeutung besitzt, R_8 die im Beispiel 4 angegebene Bedeutung besitzt und Y_1 , M_1 , L_1 und R_7 die im Beispiel 1 angegebene Bedeutung besitzen):

Das 6,7-Didehydro-PGI₁, Natriumsalz des Beispiels 4 wird in Dimethylformamid gelöst und mit 1 Äquivalent Methyljodid versetzt. Das hierbei erhaltene Gemisch wird dann mehrere h lang bei Raumtemperatur gerührt, worauf eine dünnschichtchromatographische Analyse auf Silicagel zeigt, dass die Veresterungsreaktion beendet ist. Danach wird das Reaktionsgemisch nach und nach mit Wasser und Salzlake gewaschen und zu einem den reinen 6,7-Didehydro-PGI₁, Methylester enthaltenden Rückstand eingengt.

Beispiel 7

6,7-Didehydro-PGI₁, Phenylester

Das 6,7-Didehydro-PGI₁, Natriumsalz des Beispiels 4 wird in Dimethylformamid gelöst und unter Rühren mit 1 Äquivalent N-Methyl-2-brompyridiniumjodid versetzt. Nach mehreren h wird das erhaltene Gemisch mit 1 Äquivalent Phenol in Triäthylamin vereinigt, worauf das Reaktionsgemisch mehrere h lang bei Raumtemperatur gerührt wird. Nachdem eine dünnschichtchromatographische Analyse auf Silicagel gezeigt hat, dass die Veresterungsreaktion beendet ist, erhält man den reinen 6,7-Didehydro-PGI₁, Phenylester nach dem Reinigungsverfahren gemäss Beispiel 6.

Beispiel 8

6,7-Didehydro-PGI₁, Amid:

Entsprechend R.A. Johnson und Mitarbeiter in «J.A.C.S.», Band 99, Seite 4182 (1977), jedoch unter Verwendung von PGF_{2α}, Amid anstelle von PGF_{2α} oder PGF_{2α}, Methylester erhält man 9-Desoxy-6,9α-epoxy-PGF_{1α}, Amid. Ferner erhält man aus dem 9-Desoxy-6,9α-epoxy-PGF_{1α}, Amid entsprechend Beispiel 1 Prostacyclin, Diacetat, Amid.

Entsprechend Beispiel 2 wird das Prostacyclin, Diacetat, Amid in 6-Oxo-PGF_{1α}, 11,15-Diacetat, Amid überführt. Danach wird die erhaltene 6-Oxo-PGF_{1α}-artige Verbindung entsprechend Beispiel 3 in 6,7-Didehydro-PGI₁, Diacetat, 5 Amid überführt.

Schliesslich wird das 6,7-Didehydro-PGI₁, Diacetat, Amid entsprechend Beispiel 4 in das 6,7-Didehydro-PGI₁, Amid überführt.

Entsprechend den vorhergehenden Beispielen, jedoch unter Verwendung geeigneter PGF_{2α}, 11-Desoxy-PGF_{2α} oder 11-Desoxy-11-hydroxymethyl-PGF_{2α}-artiger Ausgangsmaterialien erhält man 6,7-Didehydro-PGI₁-artige Verbindungen, 11-Desoxy-6,7-didehydro-PGI₁-artige Verbindungen bzw. 11-Desoxy-11-hydroxymethyl-6,7-didehydro-PGI₁-artige Verbindungen, in Form der Amide, Ester oder pharmakologisch akzeptabler Salze mit folgenden Seitenkettensubstituenten:

- 15-Methyl
- 16-Methyl
- 15,16-Dimethyl
- 16,16-Dimethyl
- 16-Fluor
- 15-Methyl-16-fluor
- 16,16-Difluor
- 15-Methyl-16,16-difluor
- 17-Phenyl-18,19,20-trinor
- 17-(m-Trifluormethylphenyl)-18,19,20-trinor
- 17-(m-Chlorphenyl)-18,19,20-trinor
- 17-(p-Fluorphenyl)-18,19,20-trinor
- 15-Methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor
- 16-Methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor
- 16,16-Dimethyl-17-phenyl-18,19,20-trinor
- 16-Fluor-17-phenyl-18,19,20-trinor
- 16,16-Difluor-17-phenyl-18,19,20-trinor
- 16-Phenyl-17,18,19,20-tetranor
- 15-Methyl-16-phenyl-17,18,19,20-tetranor
- 16-(m-Trifluormethylphenyl)-17,18,19,20-tetranor
- 16-(m-Chlorphenyl)-17,18,19,20-tetranor
- 16-(p-Fluorphenyl)-17,18,19,20-tetranor
- 16-Phenyl-18,19,20-trinor
- 15-Methyl-16-phenyl-18,19,20-trinor
- 16-Methyl-16-phenyl-18,19,20-trinor
- 15,16-Dimethyl-16-phenyl-18,19,20-trinor
- 16-Phenoxy-17,18,19,20-tetranor
- 15-Methyl-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor
- 16-(m-Trifluormethylphenoxy)-17,18,19,20-tetranor
- 16-(m-Chlorphenoxy)-17,18,19,20-tetranor
- 16-(p-Fluorphenoxy)-17,18,19,20-tetranor
- 16-Phenoxy-18,19,20-trinor
- 15-Methyl-16-phenoxy-18,19,20-trinor
- 16-Methyl-16-phenoxy-18,19,20-trinor
- 15,16-Dimethyl-16-phenoxy-18,19,20-trinor
- 13,14-Didehydro
- 16-Methyl-13,14-didehydro
- 16,16-Dimethyl-13,14-didehydro
- 16-Fluor-13,14-didehydro
- 16,16-Difluor-13,14-didehydro
- 17-Phenyl-18,19,20-trinor-13,14-didehydro
- 17-(m-Trifluormethylphenyl)-18,19,20-trinor-13,14-didehydro
- 17-(m-Chlorphenyl)-18,19,20-trinor-13,14-didehydro
- 17-(p-Fluorphenyl)-18,19,20-trinor-13,14-didehydro
- 16-Methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-didehydro
- 16,16-Dimethyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-didehydro
- 16-Fluor-17-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-didehydro
- 16,16-Difluor-17-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-didehydro
- 16-Phenyl-17,18,19,20-tetranor-13,14-didehydro
- 16-(m-Trifluormethylphenyl)-17,18,19,20-tetranor-13,14-didehydro

- 16-(m-Chlorphenyl)-17,18,19,20-tetranor-13,14-didehydro
 16-Phenyl-18,19,20-trinor-13,14-didehydro
 16-Methyl-16-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-didehydro
 16-Phenoxy-17,18,19,20-tetranor-13,14-didehydro
 16-(m-Trifluormethylphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-13,14-didehydro
 16-(m-Chlorphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-13,14-didehydro
 16-Phenoxy-18,19,20-trinor-13,14-didehydro
 16-Methyl-16-phenoxy-18,19,20-trinor-13,14-didehydro-13,14-Dihydro
 16-Methyl-13,14-dihydro
 16,16-Dimethyl-13,14-dihydro
 16-Fluor-13,14-dihydro
 16,16-Difluor-13,14-dihydro
 17-Phenyl-18,19,20-trinor-13,14-dihydro
 17-(m-Trifluormethylphenyl)-18,19,20-trinor-13,14-dihydro
 17-(m-Chlorphenyl)-18,19,20-trinor-13,14-dihydro
 17-(p-Fluorphenyl)-18,19,20-trinor-13,14-dihydro
 16-Methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-dihydro
 16,16-Dimethyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-dihydro
 16-Fluor-17-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-dihydro
 16,16-Difluor-17-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-dihydro
 16-Phenyl-17,18,19,20-tetranor-13,14-dihydro
 16-(m-Trifluormethylphenyl)-17,18,19,20-tetranor-13,14-dihydro
 16-(m-Chlorphenyl)-17,18,19,20-tetranor-13,14-dihydro
 16-(p-Fluorphenyl)-17,18,19,20-tetranor-13,14-dihydro
 16-Phenyl-18,19,20-trinor-13,14-dihydro
 16-Methyl-16-phenyl-18,19,10-trinor-13,14-dihydro
 16-Phenoxy-17,18,19,20-tetranor-13,14-dihydro
 16-(m-Trifluormethylphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-13,14-dihydro
 16-(m-Chlorphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-13,14-dihydro
 16-(p-Fluorphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-13,14-dihydro
 16-Phenoxy-18,19,20-trinor-13,14-dihydro
 16-Methyl-16-phenoxy-18,19,20-trinor-13,14-dihydro
 13-cis
 16-Methyl-13-cis
 16,16-Dimethyl-13-cis
 16-Fluor-13-cis
 16,16-Difluor-13-cis
 17-Phenyl-18,19,20-trinor-13-cis
 17-(m-Trifluormethylphenyl)-18,19,20-trinor-13-cis
 17-(m-Chlorphenyl)-18,19,20-trinor-13-cis
 17-(p-Fluorphenyl)-18,19,20-trinor-13-cis
 16-Methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-13-cis
 16,16-Dimethyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-13-cis
 16-Fluor-17-phenyl-18,19,20-trinor-13-cis
 16,16-Difluor-17-phenyl-18,19,20-trinor-13-cis
 16-Phenyl-17,18,19,20-tetranor-13-cis
 16-(m-Trifluormethylphenyl)-17,18,19,20-tetranor-13-cis
 16-(m-Chlorphenyl)-17,18,19,20-tetranor-13-cis
 16-(p-Fluorphenyl)-17,18,19,20-tetranor-13-cis
 16-Phenyl-18,19,20-trinor-13-cis
 16-Methyl-16-phenyl-18,19,20-trinor-13-cis
 16-Phenoxy-17,18,19,20-tetranor-13-cis
 16-(m-Trifluormethylphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-13-cis
 16-(m-Chlorphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-13-cis
 16-(p-Fluorphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-13-cis
 16-Phenoxy-18,19,20-trinor-13-cis
 16-Methyl-16-phenoxy-18,19,20-trinor-13-cis
 2,2-Difluor
 2,2-Difluor-15-methyl
 2,2-Difluor-16-methyl
 2,2-Difluor-16,16-dimethyl
 2,2-Difluor-16-fluor
 2,2-Difluor-16,16-difluor
 2,2-Difluor-17-phenyl-18,19,20-trinor
 2,2-Difluor-17-(m-trifluormethylphenyl)-18,19,20-trinor
 2,2-Difluor-17-(m-chlorphenyl)-18,19,20-trinor
 2,2-Difluor-17-(p-fluorphenyl)-18,19,20-trinor
 2,2-Difluor-16-methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor
 2,2-Difluor-16,16-dimethyl-17-phenyl-18,19,20-trinor
 2,2-Difluor-16-fluor-17-phenyl-18,19,20-trinor
 2,2-Difluor-16,16-difluor-17-phenyl-18,19,20-trinor
 2,2-Difluor-16-phenyl-17,18,19,20-tetranor
 2,2-Difluor-16-(m-trifluormethylphenyl)-17,18,19,20-tetranor
 2,2-Difluor-16-(m-chlorphenyl)-17,18,19,20-tetranor
 2,2-Difluor-16-(p-fluorphenyl)-17,18,19,20-tetranor
 2,2-Difluor-16-phenyl-18,19,20-trinor
 2,2-Difluor-16-methyl-16-phenyl-18,19,20-trinor
 2,2-Difluor-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor
 2,2-Difluor-16-(m-trifluormethylphenoxy)-17,18,19,20-tetranor
 2,2-Difluor-16-(m-chlorphenoxy)-17,18,19,20-tetranor
 2,2-Difluor-16-(p-fluorphenoxy)-17,18,19,20-tetranor
 2,2-Difluor-16-phenoxy-18,19,20-trinor
 2,2-Difluor-16-methyl-16-phenoxy-18,19,20-trinor
 2,2-Difluor-16-methyl-13,14-didehydro
 2,2-Difluor-16,16-dimethyl-13,14-didehydro
 2,2-Difluor-16-fluor-13,14-didehydro
 2,2-Difluor-16,16-difluor-13,14-didehydro
 2,2-Difluor-17-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-didehydro
 2,2-Difluor-17-(m-trifluormethylphenyl)-18,19,20-trinor-13,14-didehydro
 2,2-Difluor-17-(m-chlorphenyl)-18,19,20-trinor-13,14-didehydro
 2,2-Difluor-17-(p-fluorphenyl)-18,19,20-trinor-13,14-didehydro
 2,2-Difluor-16-methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-didehydro
 2,2-Difluor-16,16-dimethyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-didehydro
 2,2-Difluor-17-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-didehydro
 2,2,16-Tetrafluor-17-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-didehydro
 2,2-Difluor-16-phenyl-17,18,19,20-tetranor-13,14-didehydro
 2,2-Difluor-16-(m-trifluormethylphenyl)-17,18,19,20-tetranor-13,14-didehydro
 2,2-Difluor-16-(m-chlorphenyl)-17,18,19,20-tetranor-13,14-didehydro
 2,2-Difluor-16-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-didehydro
 2,2-Difluor-16-methyl-16-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-didehydro
 2,2-Difluor-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-13,14-didehydro
 2,2-Difluor-16-(m-trifluormethylphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-13,14-didehydro
 2,2-Difluor-16-(m-chlorphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-13,14-didehydro
 2,2-Difluor-16-phenoxy-18,19,20-trinor-13,14-didehydro
 2,2-Difluor-16-methyl-16-phenoxy-18,19,20-trinor-13,14-didehydro
 2,2-Difluor-13,14-dihydro
 2,2-Difluor-16-methyl-13,14-dihydro
 2,2-Difluor-16,16-dimethyl-13,14-dihydro
 2,2,16-Trifluor-13,14-dihydro
 2,2,16,16-Tetrafluor-13,14-dihydro
 2,2-Difluor-17-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-dihydro
 2,2-Difluor-17-(m-trifluormethylphenyl)-18,19,20-trinor-13,14-dihydro
 2,2-Difluor-17-(m-chlorphenyl)-18,19,20-trinor-13,14-dihydro
 2,2-Difluor-17-(p-fluorphenyl)-18,19,20-trinor-13,14-dihydro
 2,2-Difluor-16-methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-dihydro

- 2,2-Difluor-16,16-dimethyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-dihydro
 2,2,16-Trifluor-17-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-dihydro
 2,2,16,16-Tetrafluor-17-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-dihydro
 2,2-Difluor-16-phenyl-17,18,19,20-tetranor-13,14-dihydro
 2,2-Difluor-16-(m-trifluormethylphenyl)-17,18,19,20-tetranor-13,14-dihydro
 2,2-Difluor-16-(m-chlorphenyl)-17,18,19,20-tetranor-13,14-dihydro
 2,2-Difluor-16-(p-fluorphenyl)-17,18,19,20-tetranor-13,14-dihydro
 2,2-Difluor-16-phenyl-16-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-dihydro
 2,2-Difluor-16-methyl-16-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-dihydro
 2,2-Difluor-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-13,14-dihydro
 2,2-Difluor-16-(m-trifluormethylphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-13,14-dihydro
 2,2-Difluor-16-(m-chlorphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-13,14-dihydro
 2,2-Difluor-16-(p-fluorphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-13,14-dihydro
 2,2-Difluor-16-methyl-16-phenoxy-18,19,20-trinor-13,14-dihydro
 2,2-Difluor-13-cis
 2,2-Difluor-16-methyl-13-cis
 2,2-Difluor-16,16-dimethyl-13-cis
 2,2,16-Trifluor-13-cis
 2,2,16,16-Tetrafluor-13-cis
 2,2-Difluor-17-phenyl-18,19,20-trinor-13-cis
 2,2-Difluor-17-(m-trifluormethylphenyl)-18,19,20-trinor-13-cis
 2,2-Difluor-17-(m-chlorphenyl)-18,19,20-trinor-13-cis
 2,2-Difluor-17-(m-fluorphenyl)-18,19,20-trinor-13-cis
 2,2-Difluor-16-methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-13-cis
 2,2-Difluor-16,16-dimethyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-13-cis
 2,2,16-Trifluor-17-phenyl-18,19,20-trinor-13-cis
 2,2,16,16-Tetrafluor-17-phenyl-18,19,20-trinor-13-cis
 2,2-Difluor-16-phenyl-17,18,19,20-tetranor-13-cis
 2,2-Difluor-16-(m-trifluormethylphenyl)-17,18,19,20-tetranor-13-cis
 2,2-Difluor-16-(m-chlorphenyl)-17,18,19,20-tetranor-13-cis
 2,2-Difluor-16-(p-fluorphenyl)-17,18,19,20-tetranor-13-cis
 2,2-Difluor-16-phenyl-18,19,20-trinor-13-cis
 2,2-Difluor-16-methyl-16-phenyl-18,19,20-trinor-13-cis
 2,2-Difluor-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-13-cis
 2,2-Difluor-16-(m-trifluormethylphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-13-cis
 2,2-Difluor-16-(m-chlorphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-13-cis
 2,2-Difluor-16-(p-fluorphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-13-cis
 2,2-Difluor-16-phenoxy-18,19,20-trinor-13-cis und
 2,2-Difluor-16-methyl-16-phenoxy-18,19,20-trinor-13-cis.
 25 Unter Verwendung anderer geeigneter 2-Decarboxy-2-hydroxymethyl- oder -2-aminomethylausgangsmaterialien erhält man die entsprechenden Produkte der verschiedenen beschriebenen Carboxylatprostacyclinanalogen.