



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
 BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 C 177/00
 C 07 C 35/06
 C 07 C 91/15
 C 07 D 313/00



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

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑪

640 223

⑳① Gesuchsnummer: 3219/79

⑳③ Inhaber:
 The Upjohn Company, Kalamazoo/MI (US)

⑳② Anmeldungsdatum: 05.04.1979

⑳③① Priorität(en): 05.04.1978 US 893771

⑳③② Erfinder:
 Gordon Leonard Bundy, Portage/MI (US)

⑳④ Patent erteilt: 30.12.1983

⑳⑤ Patentschrift
 veröffentlicht: 30.12.1983

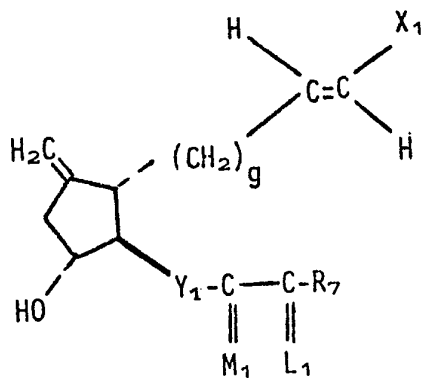
⑳④① Vertreter:
 E. Blum & Co., Zürich

⑳⑤④ **Prostaglandinanaloga.**

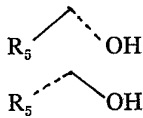
⑳⑤⑦ Neuartige 9-Deoxy-9-methylen-trans-2,3-didehydro-PGF Verbindungen weisen pharmakologische Eigenschaften auf. Die Verbindungen sind nützlich zur Bewirkung einer Vielzahl von prostaglandinartigen, pharmakologischen Effekten; sie sind insbesondere nützlich als Regulatoren der Fruchtbarkeit, bzw. Fortpflanzung.

PATENTANSPRÜCHE

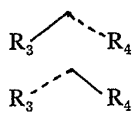
1. Prostaglandinanalogen der Formel



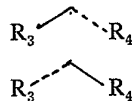
wobei in dieser Formel Y_1 trans-CH=CH-, -C≡C-, -CH₂-CH₂- oder cis-CH=CH- bedeutet, und wobei M_1



bedeutet, und wobei R_5 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet, und wobei L_1



oder eine Mischung aus



und

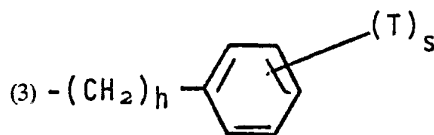
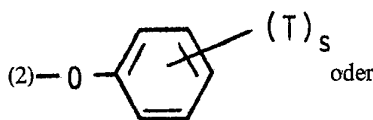


bedeutet, und wobei R_3 und R_4 ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe oder ein Fluoratom bedeutet, wobei die beiden Substituenten gleich oder verschieden sind, wobei aber gewährleistet ist, dass einer der beiden Substituenten R_3 und R_4 ein Fluoratom nur dann bedeuten kann, wenn der andere ein Wasserstoffatom oder ebenfalls ein Fluoratom bedeutet, und

wobei g 4, 5 oder 6 ist, und

wobei R_7

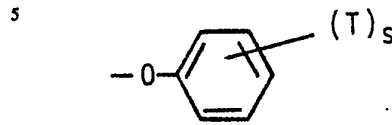
(1) -(CH₂)_m-CH₃



bedeutet, wobei h 0, 1, 2 oder 3 ist, und wobei m eine ganze Zahl im Bereich von 1 bis und mit 5 bedeutet, und T ein Chloratom, ein Fluoratom, eine Trifluormethylgruppe, eine Alkylgruppe mit 1 bis und mit 3 Kohlenstoffatomen, oder eine Alkoxygruppe mit 1 bis und mit 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, und s 0, 1, 2 oder 3 bedeutet, und wobei die verschiedenen Substituenten T gleich oder verschieden

2

sind, wobei jedoch gewährleistet ist, dass nicht mehr als zwei Substituenten T eine andere Bedeutung aufweisen als Alkyl, und wobei ferner gewährleistet ist, dass R_7 die Bedeutung



wobei T und s wie oben definiert sind, nur dann aufweist, wenn R_3 und R_4 Wasserstoffatome oder Methylgruppen bedeuten und gleich oder verschieden voneinander sind, und wobei X_1 :

(1) -COOR₁ bedeutet, wobei R_1 ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis und mit 12 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis und mit 10 Kohlenstoffatomen, eine Aralkylgruppe mit 7 bis und mit 12 Kohlenstoffatomen, eine Phenylgruppe, eine substituierte Phenylgruppe, die mit 1, 2 oder 3 Chlor- oder Alkylgruppen mit 1 bis und mit 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder ein pharmakologisch akzeptables Kation bedeutet,

(2) -CH₂OH oder

(3) -CH₂NL₂L₃, wobei L_2 und L_3 Wasserstoffatome, Alkylgruppen mit 1 bis und mit 4 Kohlenstoffatomen oder eine -COOR₁-Gruppe bedeuten, wobei R_1 wie oben definiert ist, sowie die 1,11- oder 1,15-Lactone davon, wenn X_1 -COOH bedeutet.

2. Prostaglandinanalogen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es trans-2,3-Didehydro-9-deoxy-9-methylen-16,16-dimethyl-PGF₁-1,15-lacton ist.

3. Prostaglandinanalogen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es trans-2,3-Didehydro-9-deoxy-9-methylen-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-PGF₁ ist.

4. Prostaglandinanalogen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es trans-2,3-Didehydro-9-deoxy-9-methylen-13,14-dihydro-PGF₁ ist.

5. Prostaglandinanalogen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es trans-2,3-Didehydro-9-deoxy-9-methylen-16,16-difluor-PGF₁ ist.

6. Prostaglandinanalogen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es trans-2,3-Didehydro-9-deoxy-9-methylen-16,16-dimethyl-PGF₁ ist.

7. Prostaglandinanalogen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es trans-2,3-Didehydro-9-deoxy-9-methylen-16,16-dimethyl-PGF₁-methylester ist.

8. Prostaglandinanalogen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es trans-2,3-Didehydro-9-deoxy-9-methylen-15-methyl-PGF₁ ist.

9. Prostaglandinanalogen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es trans-2,3-Didehydro-9-deoxy-9-methylen-PGF₁-methylester ist.

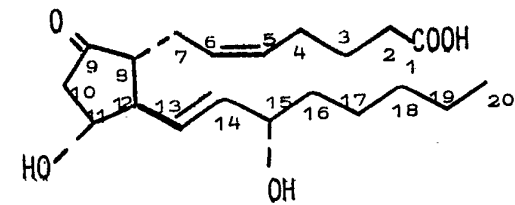
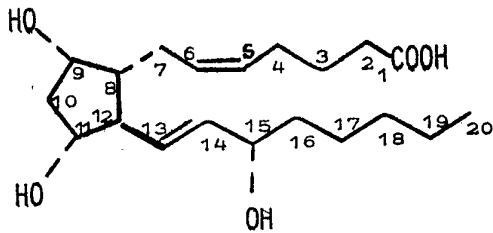
10. Prostaglandinanalogen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es trans-2,3-Didehydro-9-deoxy-9-methylen-PGF₁ ist.

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige 9-Deoxy-9-methylen-trans-2,3-didehydro-PGF₁-Typ Verbindungen. Verfahren zu deren Herstellung und ihre pharmakologische Anwendung sind beschrieben.

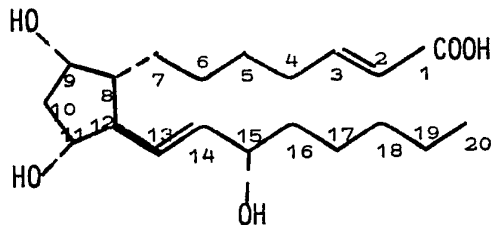
Trans-2,3-Didehydro-prostaglandine sind nach dem Stand der Technik bekannt. Siehe dazu beispielsweise die US-PS Nr. 3 931 296, die hiermit durch Zitat Teil der Beschreibung sei, und in welcher die Herstellung und pharmakologische Anwendung derartiger Verbindungen beschrieben wird. Darüberhinaus sind bestimmte 9-Deoxy-9-methylen-

-PGF-Typ Verbindungen ebenso nach dem Stand der Technik bekannt und die Herstellung und Anwendung dieser Verbindungen sind beispielsweise in der US-PS Nr. 4 060 534 beschrieben. Der diesbezügliche Anteil der Beschreibung der letztgenannten Patentschrift sei ebenso durch Zitat Teil der vorliegenden Beschreibung bezüglich der Herstellungsweise und der pharmakologischen Anwendung derartiger Verbindungen.

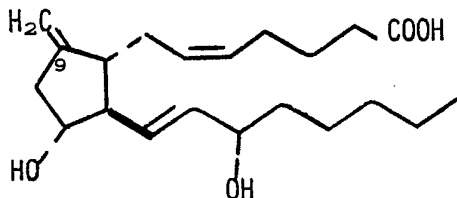
Natürlich auftretende Prostaglandine schliessen Verbindungen ein, wie z.B. PGF₂α und PGE₂, die durch die beiden Formeln I und II veranschaulicht werden. Jene in der Folge dargestellten Formeln zeigen darüberhinaus noch die Kohlenstoffnumerierung für die natürlichen Prostaglandine.



Trans-2,3-Didehydro-PGF₁α stellt ein Stellungsisomere von PGF₂α dar, wobei die 5,6-cis Doppelbindung zu einer trans-2,3-Doppelbindung isomerisiert wurde, wie das in Formel III angegeben ist.

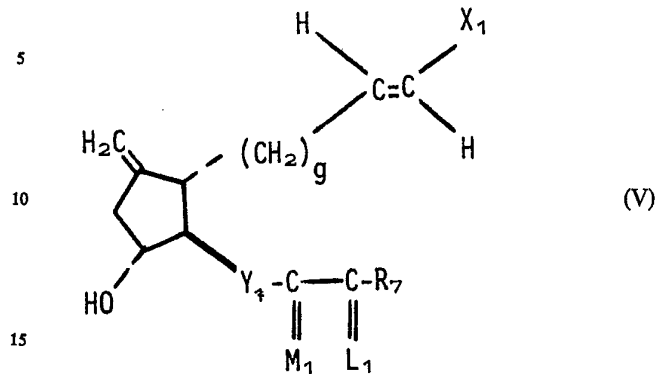


Die Formel IV stellt die chemische Struktur von 9-Deoxy-9-methylen-PGF₂ dar, nämlich eine Verbindung, in der die C-9-Hydroxylgruppe von PGF₂α durch ein Methylene-Gruppe ersetzt wurde.

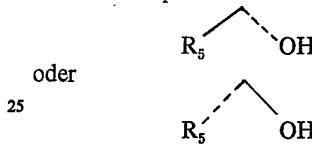


Die Darstellungsweise der Formeln I bis IV in der vorliegenden Beschreibung ist die gleiche, wie sie in der US-PS Nr. 4 060 534 angewandt wurde. Darüberhinaus zeigen die Formeln III bis IV «Prostaglandinanaloga», die dem Begriff, wie er in der US-PS Nr. 4 060 534 geprägt wurde, entsprechen. Schliesslich werden hier verschiedene andere Konventionen bezüglich der Nomenklatur und ähnlichem gleicherweise angewandt, wie dies in der US-PS Nr. 4 060 534 der Fall ist.

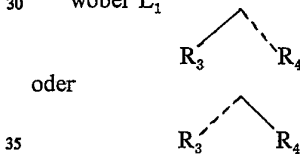
Aufgrund der vorliegenden Erfindung wird ein Prostaglandin der allgemeinen Formel



(I) zur Verfügung gestellt, wobei in dieser Formel Y₁ trans-CH=CH-, -C=C-, -CH₂CH₂- oder cis-CH=CH- bedeutet, und wobei M₁



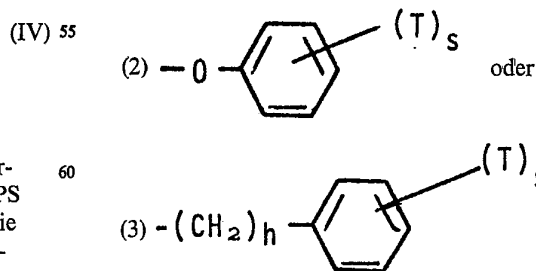
(II) bedeutet, und wobei R₅ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet, und wobei L₁



oder eine Mischung aus (III) und

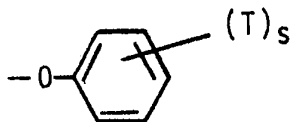
bedeutet, und wobei R₃ und R₄ ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe oder ein Fluoratom bedeutet, und wobei die Substituenten gleich oder verschieden voneinander sind, wobei jedoch gewährleistet ist, dass nur dann einer der Substituenten R₃ und R₄ ein Fluoratom bedeutet, wenn der andere Substituent ein Wasserstoffatom oder ein Fluoratom bedeutet, und

wobei g 4, 5 oder 6 ist, und wobei R₇



bedeutet, und wobei h 0, 1, 2 oder 3 ist, und wobei m eine ganze Zahl im Bereich von 1 bis und mit 5 bedeutet, T ein Chloratom, ein Fluoratom, eine Trifluormethylgruppe, eine

Alkylgruppe mit 1 bis und mit 3 Kohlenstoffatomen, oder eine Alkoxygruppe mit 1 bis und mit 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, und s 0, 1, 2 oder 3 ist, und wobei die verschiedenen Substituenten T gleich oder verschieden voneinander sind, wobei jedoch gewährleistet ist, dass nicht mehr als zwei Substituenten T eine andere Bedeutung tragen als Alkyl, und wobei ferner gewährleistet ist, dass R_7 die Bedeutung



wobei T und s wie oben definiert sind, nur dann trägt, wenn R_3 und R_4 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeuten, wobei sie gleich oder voneinander verschieden sind, und

wobei X_1 :

(1) $-\text{COOR}_1$ bedeutet, wobei R_1 ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis und mit 12 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis und mit 10 Kohlenstoffatomen, eine Aralkylgruppe mit 7 bis und mit 12 Kohlenstoffatomen, eine Phenylgruppe, eine substituierte Phenylgruppe, die mit 1, 2 oder 3 Chloratomen oder Alkylgruppen mit 1 bis und mit 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder ein pharmakologisch akzeptables Kation bedeutet;

(2) $-\text{CH}_2\text{OH}$ oder

(3) $-\text{CH}_2\text{NL}_2\text{L}_3$ bedeutet, wobei L_2 und L_3 Wasserstoffatome, Alkylgruppen mit 1 bis und mit 4 Kohlenstoffatomen oder $-\text{COOR}_1$ -Gruppen bedeuten, wobei R_1 wie oben definiert ist;

und die 1,11- oder 1,15-Lactone davon, wenn X_1 $-\text{COOH}$ bedeutet.

Die neuartigen Prostaglandinanaloga, die oben beschrieben worden sind, sind für die gleichen Verwendungszwecke und in der gleichen Art der Anwendung geeignet, wie die entsprechenden 9-Deoxy-9-methylen-PGF-Typ Verbindungen, die in der US-PS Nr. 4 060 534 beschrieben worden sind. Doch überraschenderweise und in vollständig unerwartetem Gegensatz zu den bisher bekannten 9-Deoxy-9-methylen-PGF-Typ Verbindungen zeigen die erfindungsgemässen Verbindungen eine wesentlich verbesserte Dauer ihrer Wirksamkeit, wodurch es möglich wird kleinere Dosierungen anzuwenden oder die Anzahl der Verabreichungen zu vermindern, welche nötig sind, um einen erwünschten pharmakologischen Effekt zu erreichen. Darüberhinaus weisen die erfindungsgemässen Verbindungen weniger unerwünschte Nebenwirkungen auf als die entsprechenden 9-Deoxy-9-methylen-PGF-Typ Verbindungen, die bisher bekannt waren.

Eine insbesondere wichtige Anwendung der erfindungsgemässen Verbindungen besteht in der Regulierung der Fortpflanzung und Fruchtbarkeit. Dementsprechend sind die erfindungsgemässen Verbindungen insbesondere nützlich als Regulatoren für den Menstruationszyklus, als Regulatoren für den Oestrogenzyklus, als Abtreibungsmittel oder als weheneinleitende Mittel. Wenn sie für derartige Zwecke angewandt werden, gibt die US-PS Nr. 4 060 534 eine allgemeine Beschreibung der Anwendungsweise jedoch mit der Ausnahme, dass wie oben angeführt die neuartigen Prostaglandinanaloga eine um einiges kleinere Dosierung ermöglichen oder die Notwendigkeit einer mehrfachen Verabreichung vermindern, welche an einen Patienten oder ein Tier gegeben werden muss.

Bezüglich der neuartigen, hier beschriebenen Prostaglandinanaloga sind bestimmte Verbindungen bevorzugt, weil sie eine erhöhte Wirksamkeit und/oder Selektivität der Wirkung zeigen. Unter den bevorzugten Prostaglandinanaloga

gemäss der vorliegenden Erfindung sind diejenigen zu nennen, in welchen Y_1 trans-CH=CH- bedeutet. Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen, in denen R_3 und R_4 gleich sind. In gleicher Weise gilt, wenn R_5 eine Methylgruppe ist, dass die bevorzugten Verbindungen diejenigen sind, bei welchen R_3 und R_4 beide Wasserstoffatome bedeuten. Wenn mindestens einer der Substituenten R_3 und R_4 kein Wasserstoffatom bedeutet, dann weisen die hier bevorzugten Verbindungen einen Substituenten R_5 auf, der ein Wasserstoffatom

ist. Verbindungen, welche 7 und nur 7 Kohlenstoffatome in der C-8 Seitenkette enthalten, sind bevorzugt. Dementsprechend weisen die hier bevorzugten Prostaglandinanaloga einen Wert von 4 für g auf.

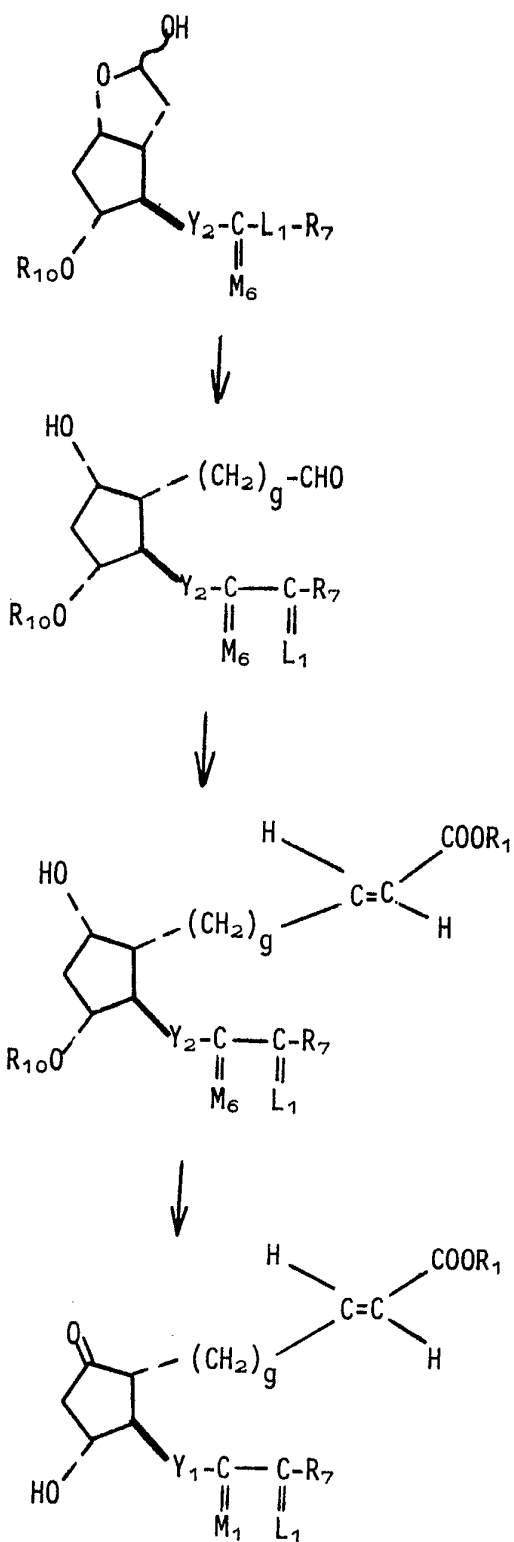
Bezüglich R_7 sind bevorzugte Verbindungen diejenigen, bei welchen m 3 und h 0 oder 1 ist. In gleicher Weise ist s vorzugsweise 0 oder 1 und T ist vorzugsweise ein Chloratom, ein Fluoratom oder eine Trifluormethylgruppe.

Bezüglich der Carbonsäuren und Ester sind die bevorzugten Verbindungen diejenigen, bei welchen R_1 ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis und mit 4 Kohlenstoffatomen oder ein pharmakologisch annehmbares Kation ist. Unter den Estern sind weiter bevorzugte Verbindungen diejenigen, bei welchen R_1 eine Methyl- oder Äthylgruppe ist und insbesondere ist bevorzugt die Methylgruppe.

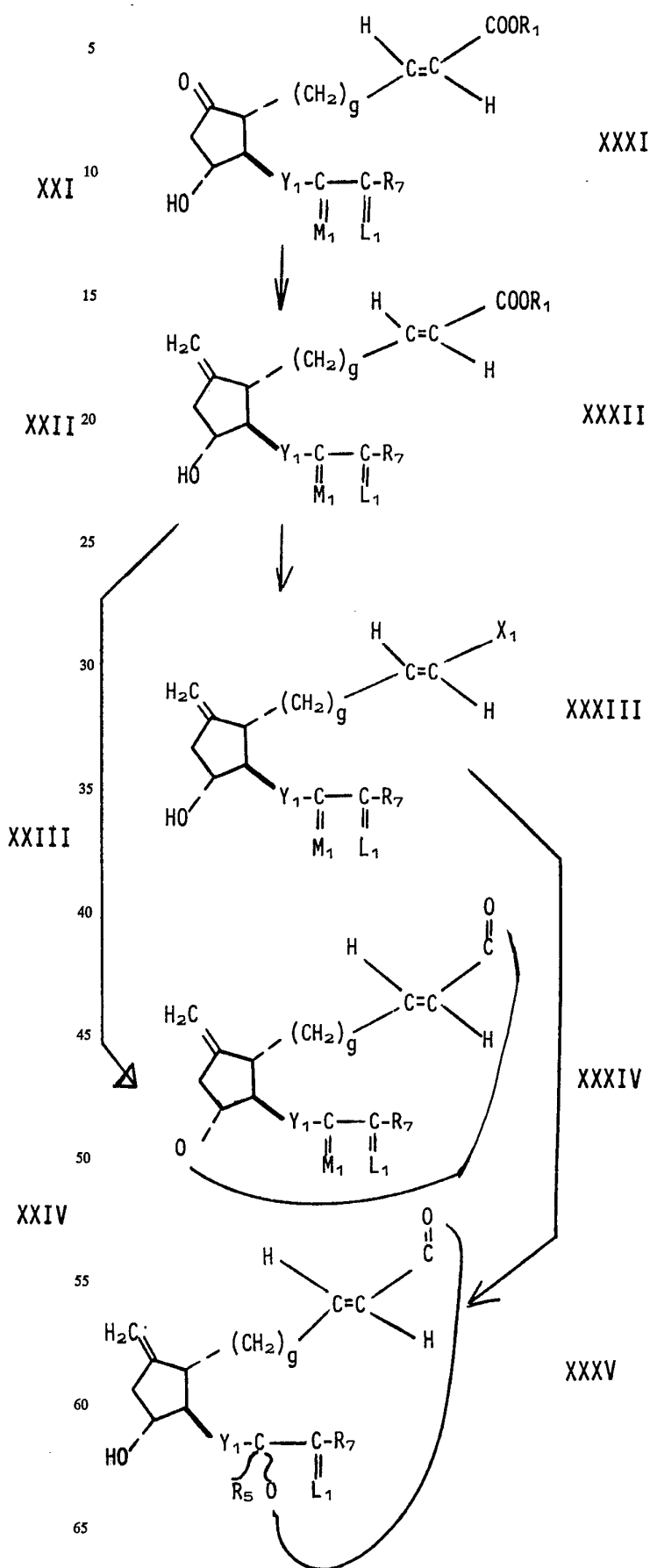
Unter den 2-Decarboxy-2-aminomethyl-9-deoxy-9-methylen-trans-2,3-didehydro-PGF₁ Verbindungen, die hier beschrieben werden, sind die bevorzugten Verbindungen diejenigen, bei welchen L_2 und L_3 beide Wasserstoffatome bedeuten. Weiter sind gemäss der vorliegenden Erfindung die makrocyclischen Lactone bevorzugt, d.h. die 1,11- oder 1,15-Lactone, wenn X_1 $-\text{COOH}$ bedeutet.

In den Formelschemata A und B werden die Verfahren beschrieben, nach welchen die erfindungsgemässen Prostaglandinanaloga hergestellt werden. In den Formelschemata weist Y_2 die gleiche Bedeutung auf wie Y_1 jedoch mit der Ausnahme, dass Y_2 trans-CH=C(Hal)- bedeutet, wobei in dieser Gruppierung Hal ein Chlor- oder Bromatom bedeutet, wenn Y_1 $-\text{C}\equiv\text{C-}$ bedeutet.

Formelschema A



Formelschema B



R_{10} bedeutet in den Formelschemata eine Schutzgruppe, vorzugsweise eine acetalartige Schutzgruppe, wie z.B. Tetrahydrofuran oder Tetrahydropyran, welches leicht unter mild sauren Bedingungen hydrolysisierbar ist. Beispiele für geeignete Schutzgruppen für die Anwendung in den vorliegenden Formelschemata sind in der US-PS Nr. 4 060 534 gegeben. M_6 ist das Hydroxylderivat von M_1 , wobei die Hydroxylgruppe durch eine Ätherbindung gemäss R_{10} ersetzt ist.

Gemäss Formelschema A wird eine Verfahrensweise zur Verfügung gestellt, nach welcher eine Verbindung der Formel XXI in eine Verbindung der Formel XXIV, nämlich einem trans-2,3-Didehydro-PGF₁ α -Typ Vorläufer übergeführt wird, aus welchem die neuartigen, erfindungsgemässen Prostaglandinanaloga hergestellt werden. Die Verbindung der Formel XXI ist nach dem Stand der Technik bekannt und ist identisch mit der Formel XXXII in Formelschema A der US-PS Nr. 4 060 534.

Die chemische Schritte, welche im Formelschema A zur Umwandlung der Formel XXI in die entsprechende trans-2,3-Didehydro-PGE₁ α -Typ Verbindung der Formel XXIV angewandt werden, sind ebenfalls nach dem Stand der Technik bekannt. In dieser Hinsicht erfolgt die Umwandlung der Verbindung der Formel XXI in die Verbindung der Formel XXII nach Verfahrensweisen, die in der US-PS Nr. 3 931 296 (Formelschema in den Kolonnen 9-10) beschrieben sind. Wenn g 5 oder 6 ist, wird 3-Carboxypropyl- oder 4-Carboxybutyltriphenylphosphoniumbromid anstelle von 2-Carboxyäthyltriphenylphosphoniumbromid Reagenz, das in den Spalten 9-10 der US-PS Nr. 3 931 296 beschrieben wurde, angewandt.

Die Verbindung der Formel XXII wird in die Verbindung der Formel XXIII wiederum nach Reaktionsweisen übergeführt, die im Reaktionsschema in den Spalten 9 und 10 der US-PS Nr. 3 931 296 beschrieben sind. Sodann wird die Verbindung der Formel XXIV hergestellt, indem man Halogenwasserstoff abspaltet, wenn Y_2 trans-CH=C(Hal) bedeutet, Oxidation der C-9-Hydroxylgruppe zu einem Keton gefolgt von schliesslicher Hydrolyse der R_{10} Schutzgruppen. Es werden für diese Umwandlungen Verfahrensweisen angewandt, die nach dem Stand der Technik bekannt sind. Siehe dazu insbesondere die Verfahrensweisen, die in der US-PS Nr. 4 060 534 beschrieben sind.

Im Anschluss daran wird im Formelschema B ein Verfahren beschrieben, nach welchem die Verbindung der Formel XXXI in die verschiedenen, erfindungsgemässen Prostaglandinanaloga, d.h. in die Verbindungen der Formeln XXXII-XXXV übergeführt wird.

Die Verbindung der Formel XXXII im Formelschema B wird aus der Verbindung der Formel XXXI nach der Verfahrensweise hergestellt, die im Formelschema D (Spalten 30 und 31) der US-PS Nr. 4 060 534 beschrieben ist.

Sodann werden die neuartigen 9-Deoxy-9-methylen-trans-2,3-didehydro-PGF₁-Typ Verbindungen der Formel XXXII in die entsprechenden primären Alkohole oder primären Amine übergeführt nach Verfahrensweisen, die im Formelschema F (Spalte 31) oder Formelschema G (Spalten 32 und 33) in der US-PS Nr. 4 060 534 beschrieben sind. Alternativerweise werden die Verbindungen der Formel XXXII in die 1,11-Lactone der Formel XXXIV oder in die 1,15-Lactone der Formel XXXV übergeführt. Die Lactonbildung wird ausgeführt nach Verfahrensweisen, die in der US-PS Nr. 4 032 543 oder in der US-PS 4 045 449 beschrieben sind.

Die vorliegende Erfindung sei nunmehr anhand der folgenden Beispiele und Synthesen näher erläutert, welche bevorzugte Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung darstellen.

Alle Temperaturen werden in Grad Celsius angegeben. Die Infrarotabsorptionsspektren wurden auf einem Infrarotspektrophotometer Perkin-Elmer Modell 421 aufgenommen. Wenn nicht anders angegeben, wurden unverdünnte, d.h. reine Proben angewandt.

Die Ultraviolettspektren wurden auf einem Spektrophotometer Cary Modell 15 aufgenommen.

Die kernmagnetischen Resonanzspektren (NMR) wurden auf einem Varian XL-100, A-60, A-60D oder T-60 Spektrophotometer unter Anwendung von Deuteriochloroformlösungen mit Tetramethylsilan als internen Standard bei absteigendem Feld aufgenommen.

Die Massenspektren wurden auf einem doppelfokussierenden, hochauflösenden Massenspektrometer CEC Modell 21-110B unter Verwendung von einem LKB Modell 9000 Gaschromatograph-Massenspektrometer aufgenommen. Es wurden die Trimethylsilylderivate verwendet, wenn dies nicht anders angegeben ist.

Die Sammlung der chromatographischen Eluatfraktionen wurde begonnen, wenn die Eluatfront den Boden der Säule erreichte.

Das A-1X Lösungsmittelsystem, das bei der Dünnschichtchromatographie angewandt wird, besteht aus Essigsäure-äthylsäureester-Essigsäure-Cyclohexan-Wasser (90:20:50:100) und ist ein modifiziertes Laufmittel von M. Hamberg und B. Samuelsson, J. Biol. Chem. 241 257 (1966).

Skellysolve-B (SSB) bezeichnet gemischte Isomerehexane.

Unter dem Ausdruck Silicagelchromatographie, wie er hier verwendet wird, versteht man die Chromatographie einschliesslich Elusion, Sammeln der Fraktionen und Vereinigung derjenigen Fraktionen, die aufgrund der Dünnschichtchromatographie das reine Produkt enthalten (d.h. dass sie frei sind von Ausgangsmaterial und Verunreinigungen).

Die Schmelzpunkte (SMP) wurden auf einem Fisher-Johns oder Thomas-Hoover bestimmt.

Die Abkürzung DDQ bezeichnet 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon.

Beispiel 1

Herstellung von trans-2,3-Didehydro-9-deoxy-9-methylen-PGF₁-methylester (Formel V: X_1 ist -COOCH₃, g ist 4, Y_1 ist trans-CH=CH-, R_3 und R_4 der Grupiperung L_1 bedeuten beide Methylgruppen, R_5 ist ein Wasserstoffatom und R_7 ist eine n-Butylgruppe).

Bezüglich des Reaktionsablaufes siehe Formelschema B. Zu einer Lösung von S-Methyl-S-phenyl-N-methylsulfloximine (1,39 g) in 20 ml Tetrahydrofuran, die gerührt wird und unter einer Stickstoffatmosphäre auf 0-5°C gekühlt wird, wird Methylmagnesiumchlorid (2,68 ml einer 2,9 molaren Lösung in Tetrahydrofuran) zugegeben. Nach Rühren während 20 Minuten wird die so erhaltene Mischung auf -78°C gekühlt und sodann tropfenweise zu einer Lösung von 1,46 g trans-2,3-Didehydro-16,16-dimethyl-PGE₁-11,15-bis(tetrahydropyranyläther)-methylester (hergestellt aus 3 α -Tetrahydropyranoyloxy-5-oxa-2 β -(3 α -tetrahydropyranyl-oxy-4,4-dimethyl-trans-1-octenyl)-1 α -cyclopentansäure-aldehyd- γ -lactol gemäss den Verfahrensweisen der Vergleichsbeispiele 2, 3 und 4 sowie Beispiel 1 der US-PS Nr.

3 931 296) in 15 ml Tetrahydrofuran bei -78°C zugegeben. Sodann wird die so erhaltene Mischung während 2,5 Stunden gerührt und es werden 2,5 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung zugegeben. Nach Rühren während weiterer 10 Minuten wird die so erhaltene Mischung sodann auf eine Mischung aus Eis, Ammoniumchlorid und Diäthyläther aufgegossen und man extrahiert mit Diäthyläther. Die ätherischen Extrakte werden sodann mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und

unter vermindertem Druck eingengt, wodurch man 2,55 g eines Öles erhält. Dieses Öl wird sodann Aluminiumamalgam gemäss der folgenden Vorschrift behandelt:

2 g Aluminium (Korngrösse 30 Mesh) werden mit Diäthyläther und Methanol gewaschen, und man gibt zu 2,0 g Quecksilber(II)chlorid in 75 ml Wasser zu. Die so erhaltene Mischung wird sodann während etwa 30 Sekunden geschüttelt bis die Entwicklung von Wasserstoffgas bemerkbar wird. Sodann werden die Lösungsmittel abdekantiert und das so erhaltene Amalgam wird nacheinander mit Methanol und Diäthyläther gewaschen. Dieses Amalgam wird sodann zu der Lösung des Öles, die im obigen Schritt erhalten wurde, in 65 ml Tetrahydrofuran, 10 ml Essigsäure und 10 ml Wasser zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird sodann bei 15 bis 20°C während 1 Stunde gerührt, und sodann werden 2 g diatomere Erde zugegeben. Die so erhaltene Mischung wird sodann während 5 Minuten gerührt, und man filtriert durch einen Bausch diatomerer Erde. Die festen Rückstände werden dann mit Tetrahydrofuran gewaschen und die vereinigten Filtrate werden unter vermindertem Druck eingengt. Die Konzentrate (verunreinigt mit Essigsäure und Wasser) werden sodann in 50 ml gesättigte Kochsalzlösung eingegossen, und man extrahiert mit einer Mischung von Essigsäureäthylester und Hexan im Verhältnis 1:1. Die organische Phase wird sodann mit gesättigter Kochsalzlösung und anschliessend mit Dinatriumbiphosphatlösung gewaschen und anschliessend über Natriumsulfat getrocknet. Die Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck ergab 1,86 g eines Öles, welches die reine erwünschte Verbindung in Form des bis(Tetrahydropyranyläthers) enthält.

Der rohe Tetrahydropyranyläther (1,45 g) wird mit 75 ml einer Mischung von Essigsäure, Wasser und Tetrahydrofuran im Verhältnis von 20:10:3 während 3 Stunden bei 40°C behandelt. Die Entfernung der Lösungsmittel mit Benzol ergab 1,46 g des rohen erwünschten Produktes. Dieses Rohmaterial wurde auf 100 g Silicagel chromatographiert, indem man mit Aceton und Dichlormethan (1:4) eluierte. Fraktionen, welche die reine erwünschte Verbindung enthielten, ergaben zusammen 0,45 g. Der R_f -Wert bei der Dünnschichtchromatographie auf Silicagel war 0,29 in Aceton und Dichlormethan (1:4). Es wurden NMR-Absorptionen bei 6,95, 5,92-5,65, 5,55, 4,85, 3,95-3,55, 3,69, 3,35-1,06, 0,90, 0,88, und 0,82 δ beobachtet. Es wurden Infrarotabsorptionen bei 3450, 2995, 1750, 1660, 1430, 1270, 1195, 975 und 885 cm^{-1} beobachtet. Das Massenspektrum für das Trimehtylsilylderivat zeigte einen entmethylierten, hochaufgelösten Peak bei m/e 521, 3469, ein Molekülion bei m/e 536 und andere Peaks bei m/e 505, 479, 437, 423, 415, 347, 323 und 243.

Beispiel 2

Herstellung von 9-Deoxy-9-methylen-trans-2,3-didehydro-PGF₁ (Formel V: X₁ ist -COOH, g ist 4, Y₁ ist trans-CH=CH-, R₂ und R₄ in der Gruppierung L₁ und R₅ in der Gruppierung M₁ bedeuten alle Wasserstoffatome, und R₇ ist eine n-Butylgruppe).

Durch Reaktion mit ätherischer Diazomethanlösung wird trans-2,3-Didehydro-PGE₁ (Beispiel 2 in der US-PS Nr. 3 931 296) in den trans-2,3-Didehydro-PGE₁-methylester übergeführt.

Unter Anwendung der Verfahrensweise vom Beispiel 1 wird der trans-2,3-Dihydro-PGE₁-methylester in den trans-2,3-Didehydro-9-deoxy-9-methylen-PGF₁-methylester übergeführt.

Verseifung des trans-2,3-Didehydro-9-deoxy-9-methylen-PGF₁-methylesters mit Natriumhydroxid gemäss der Verfahrensweise von Beispiel 4 in der US-PS Nr. 4 060 534 ergibt die erwünschte Verbindung.

Folgt man den Verfahrensweisen der obigen Beispiele, so werden die verschiedenen trans-2,3-Didehydro-9-deoxy-9-methylen-PGF-Typ Verbindungen der Formel XXXII in Form der freien Säure oder des Methylesters hergestellt, welche die folgenden Seitenkettencharakteristiken aufweisen:

- 15-Methyl;
- 16-Methyl;
- 15,16-Dimethyl-;
- 10 16,16-Dimethyl-;
- 16-Fluor-;
- 15-Methyl-16-fluor-;
- 16,16-Difluor-;
- 15-Methyl-16,16-difluor-;
- 15 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-;
- 20 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-;
- 25 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-;
- 30 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-trinor-;
- 15-Methyl-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-;
- 35 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-;
- 40 16-Methyl-16-phenoxy-18,19,20-trinor-;
- 15,16-Dimethyl-13,14-didehydro-;
- 16,16-Dimethyl-18-phenoxy-18,19,20-trinor-;
- 13,14-Didehydro-;
- 15-Methyl-13,14-didehydro-;
- 45 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-;
- 50 17-(m-Trifluormethyl)-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-;
- 55 16-Fluor-17-phenyl-17,19,20-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-;
- 60 16-(m-Fluorphenyl)-17,18,19,20-tetranor-13,14-didehydro-;
- 16-(p-Fluorphenyl)-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-;
- 65 16-(m-Trifluormethylphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-13,14-didehydro-;
- 16-(m-Chlorphenyl)-17,18,19,20-tetranor-13,14-didehydro-;
- 16-(p-Fluorphenyl)-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-;
 15-Methyl-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-didehydro-;
 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-18,19,20-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-;
 15-epi-13-cis-;
 15-Methyl-15-epi-13-cis-;
 16-Methyl-15-epi-13-cis-;
 16,16-Dimethyl-15-epi-13-cis-;
 16-Fluor-15-epi-13-cis-;
 16,16-Difluor-15-epi-13-cis-;
 17-Phenyl-18,19,20-trinor-15-epi-13-cis-;
 17-(m-Trifluormethylphenyl)-18,19,20-trinor-15-epi-13-cis-;
 17-(m-Chlorphenyl)-18,19,20-trinor-15-epi-13-cis-;
 17-(p-Fluorphenyl)-18,19,20-trinor-15-epi-13-cis-;
 16-Methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-15-epi-13-cis-;
 16,16-Dimethyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-15-epi-13-cis-;
 16-Fluor-17-phenyl-18,19,20-trinor-15-epi-13-cis-;
 16,16-Difluor-17-phenyl-18,19,20-trinor-15-epi-13-cis-;
 16-Phenyl-17,18,19,20-tetranor-15-epi-13-cis-;
 16-(m-Trifluormethylphenyl)-17,18,20-tetranor-15-epi-13-cis-;
 16-(m-Chlorphenyl)-17,18,19,20-tetranor-15-epi-13-cis-;
 16-(p-Fluorphenyl)-17,18,19,20-tetranor-15-epi-13-cis-;
 16-Phenyl-18,19,20-trinor-15-epi-cis-;

16-Methyl-16-phenyl-18,19,20-trinor-15-epi-13-cis-;
 16-Phenoxy-17,18,19,20-tetranor-15-epi-13-cis-;
 16-(m-Trifluormethylphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-15-epi-13-cis-;
 5 16-(m-Chlorphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-15-epi-13-cis-;
 16-(p-Chlorphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-15-epi-13-cis-;
 16-Phenoxy-18,19,20-trinor-15-epi-13-cis-;
 16-Methyl-16-phenoxy-18,19,20-trinor-15-epi-13-cis-.

Beispiel 3

10 Herstellung von trans-2,3-Didehydro-9-deoxy-9-methylen-PGF₁-1,15- und 1,11-lacton.

Unter Anwendung der Verfahrensweise vom Beispiel 5 aus US-PS Nr. 4 060 534 wird die erwünschte Verbindung aus Beispiel 2 in die erwünschte Verbindung des vorliegenden Beispiels übergeführt.

Folgt man ferner der Verfahrensweise vom Beispiel 3, so werden die verschiedenen trans-2,3-Didehydro-9-deoxy-9-methylen-PGF-Typ, 1,11- oder 1,15-Lactone hergestellt, 20 welche die verschiedenen Seitenketteneigenschaften aufweisen, wie diejenigen Verbindungen, welche im Anschluss an Beispiel 2 beschrieben worden sind.

Beispiel 4

25 Herstellung von 2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-trans-2,3-didehydro-9-deoxy-9-methylen-PGF₁.

Unter Anwendung der Verfahrensweise vom Beispiel 6 aus US-PS Nr. 4 060 534 wird der Methylester, der der erwünschten Verbindung von Beispiel 2 entspricht, in die erwünschte Verbindung des vorliegenden Beispiels übergeführt.

Folgt man ferner der Verfahrensweise vom Beispiel 4, so werden die verschiedenen 2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-trans-2,3-didehydro-9-deoxy-9-methylen-PGF-Typ Verbindungen entsprechend den verschiedenen Methylestern, die im 35 Anschluss an Beispiel 2 beschrieben worden sind, hergestellt.

Beispiel 5

Herstellung von 2-Decarboxy-2-aminomethyl-trans-2,3-didehydro-9-deoxy-9-methylen-PGF₁.

40 Unter Anwendung der Verfahrensweise vom Beispiel 7 der US-PS Nr. 4 060 534 werden die Methylester, die der erwünschten Verbindung aus Beispiel 2 entsprechen, in die erwünschte Verbindung des vorliegenden Beispiels übergeführt.

Folgt man ferner der Verfahrensweise vom Beispiel 5, so werden die verschiedenen 2-Decarboxy-2-aminomethyl-trans-2,3-didehydro-9-deoxy-9-methylen-PGF-Typ Verbindungen hergestellt, welche den verschiedenen Methylestern entsprechen, welche im Anschluss an Beispiel 2 beschrieben worden sind. 50