



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 C 177/00

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



PATENT SCHRIFT A5

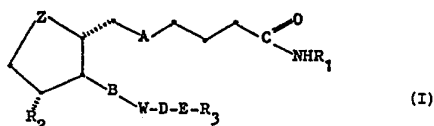
11

632 492

<p>②① Gesuchsnummer: 7947/77</p> <p>②② Anmeldungsdatum: 28.06.1977</p> <p>③③ Priorität(en): 30.06.1976 DE 2629834</p> <p>②④ Patent erteilt: 15.10.1982</p> <p>④⑤ Patentschrift veröffentlicht: 15.10.1982</p>	<p>⑦③ Inhaber: Schering Aktiengesellschaft, Berlin & Bergkamen, Berlin 65 (DE)</p> <p>⑦② Erfinder: Dr. Werner Skuballa, Berlin (DE) Dr. Bernd Radüchel, Berlin (DE) Dr. Helmut Vorbrüggen, Berlin (DE) Dr. Walter Elger, Berlin (DE) Dr. Olaf Loge, Berlin (DE) Dr. Eckehard Schillinger, Berlin (DE)</p> <p>⑦④ Vertreter: E. Blum & Co., Zürich</p>
---	--

⑤④ Verfahren zur Herstellung neuer Prostansäurederivate.

⑤⑦ Es werden neue Prostanderivate der Formel

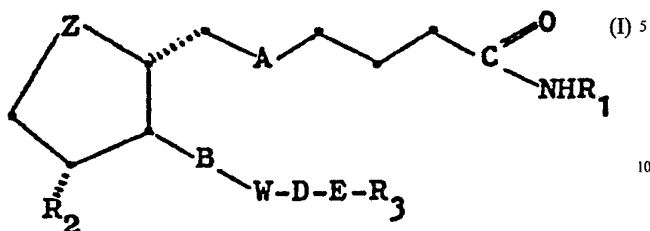


worin die Substituenten in Anspruch 1 definiert sind, hergestellt. Diese Verbindungen werden erhalten, indem man ein entsprechendes Prostanderivat, welches in 1-Stellung die Carboxylgruppe aufweist, mit einem Isocyanat unter Einführung des Restes -NHR_1 umsetzt.

Die erhaltenen Verbindungen können für die gleichen pharmakologischen Zwecke wie die natürlichen Prostaglandine verwendet werden.

PATENTANSPRÜCHE

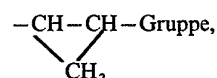
1. Verfahren zur Herstellung neuer Prostaninderivate der Formel



worin R_1 einen Acylrest darstellt,

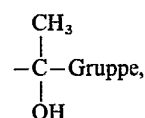
A eine $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $\text{cis}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{trans}-\text{CH}=\text{CH}-$ oder $-\text{C}\equiv\text{C}-$ Gruppe bedeutet,

B eine $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $\text{trans}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$ oder



wobei die Methylengruppe α - oder β -ständig sein kann, darstellt,

W eine freie, verätherte oder veresterte Hydroxymethylengruppe, eine freie oder ketalisierte Carbonylgruppe oder eine freie, veresterte oder verätherte



wobei die OH-Gruppe α - oder β -ständig sein kann, bedeutet,

D und E gemeinsam eine direkte Bindung oder

D eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1-5 C-Atomen oder eine $-\text{C}\equiv-$ Gruppe,

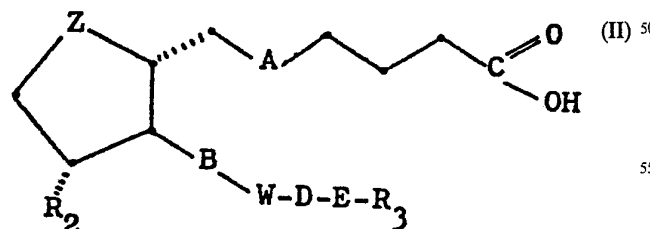
E ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine direkte Bindung bedeutet,

R_3 eine Alkyl-, Cycloalkyl-, Aryl-, gegebenenfalls substituierte Aryl-, Benzodioxol-2-yl- oder eine heterocyclische Gruppe,

Z eine freie oder ketalisierte Carbonylgruppe oder eine freie, verätherte oder veresterte Hydroxymethylengruppe und

R_2 ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1-5 C-Atomen, eine $-\text{C}\equiv\text{N}-$ Gruppe, eine Alkylthio- oder Alkanoylthiogruppe bedeuten, mit der Massgabe, dass, wenn Z eine Hydroxymethylengruppe ist, R_2 nicht Wasserstoff bedeutet,

dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



worin

A, B, W, D, E, Z, R_2 und R_3 die oben angegebene Bedeutung haben, und freie Hydroxygruppen gegebenenfalls intermediär geschützt sind, mit Verbindungen der Formel



worin R_1 die oben angegebene Bedeutung hat, umsetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man in erhaltenen Verbindungen vorhandene freie Hydroxygruppen W und Z zu Carbonylgruppen oxydiert.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man in erhaltenen Verbindungen veresterte Hydroxygruppen W und Z verseift.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man in erhaltenen Verbindungen verätherte Hydroxygruppen W und Z spaltet.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man in erhaltenen Verbindungen vorhandene $-\text{CH}=\text{CH}-$ Bindungen A und B hydriert.

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Razemat anfallende Verbindungen in die entsprechenden Epimeren auftrennt.

7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (5Z, 13E)-(15R)-15-Hydroxy-9-oxo-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranorprostadiensäuremethylsulfonamid herstellt.

8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 11-Desoxy-16,16-dimethylprostaglandin- E_2 -acetylamid herstellt.

9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 11-Desoxy-16,16-dimethylprostaglandin- E_2 -methylsulfonamid herstellt.

10. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (5Z, 13E)-(15R)-15-Hydroxy-9-oxo-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranorprostadiensäureacetylamid herstellt.

11. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (5Z, 13E)-(15S)-15-Hydroxy-9-oxo-17-phenyl-18,19,20-trinorprostadiensäuremethylsulfonamid herstellt.

12. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (5Z, 13E)-(11R, 15R)-15-Hydroxy-11-methyl-9-oxo-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranorprostadiensäuremethylsulfonamid herstellt.

13. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 11-Desoxy-11- α , 16, 16-trimethylprostaglandin- E_2 -methylsulfonamid herstellt.

14. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (13E)-(15R)-15-Hydroxy-9-oxo-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranorprostensäuremethylsulfonamid herstellt.

15. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (15R)-15-Hydroxy-9-oxo-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranorprostansäuremethylsulfonamid herstellt.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Prostaninderivate.

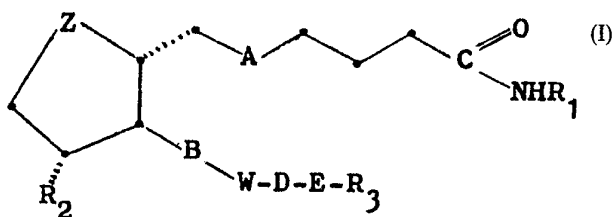
Es ist bekannt, dass die physiologischen Wirkungen der Prostaglandine sowohl im Säugetierorganismus als auch *in vitro* nur von kurzer Dauer sind, da sie rasch zu einer Vielzahl von pharmakologisch inaktiven Stoffwechselprodukten umgewandelt werden. Ausserdem ist es bekannt, dass die natürlichen Prostaglandine an sich keine biologische Spezifität besitzen, die für einen Arzneistoff notwendig ist.

Es war daher wünschenswert, Prostaglandinanaloga mit einem den natürlichen Prostaglandinen vergleichbaren Wirkungsspektrum zu entwickeln und Strukturveränderungen vorzunehmen, durch die die Dauer und Selektivität der Wirksamkeit gesteigert wird.

Es wurde nun gefunden, dass Prostaglandinsäureamidderivate überraschenderweise eine hervorragende Wirkungsspezifität und eine längere Wirkungsdauer als natürliche Prostaglandine besitzen. Die Gewebsspezifität kann durch geeignete Kombination der Substituenten und Veränderung der unteren Seitenkette beeinflusst werden. Dadurch ist es möglich, Verbindungen zu erhalten, die zum Beispiel ausschliesslich oder überwiegend die glatte Muskulatur des Uterus stimulieren und so antifertil wirken.

Einige der erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen wirken blutdrucksenkend und diuretisch, während ihr Einfluss auf andere Organsysteme nur andeutungsweise vorhanden ist.

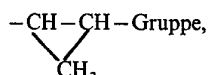
Die Erfindung betrifft die Herstellung neuer Prostanderivate der Formel



worin R_1 einen Acylrest darstellt,

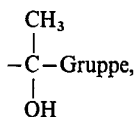
A eine $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $\text{cis}-\text{CH}=\text{CH}-$, $\text{-trans-CH}=\text{CH}-$ oder $-\text{C}\equiv\text{C}-$ Gruppe bedeutet,

B eine $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $\text{trans}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$ oder



wobei die Methylengruppe α - oder β -ständig sein kann, darstellt,

W eine freie, verätherte oder veresterte Hydroxymethylengruppe, eine freie oder ketalisierte Carbonyl- oder eine freie veresterte oder verätherte



wobei die OH-Gruppe α - oder β -ständig sein kann, bedeutet,

D und E gemeinsam eine direkte Bindung oder

D eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1-5 C-Atomen oder eine $-\text{C}\equiv\text{C}-$ Gruppe,

E ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine direkte Bindung bedeutet,

R_3 eine Alkyl-, Cycloalkyl-, Aryl-, gegebenenfalls substituierte Aryl-, Benzodioxol-2-yl oder eine heterocyclische Gruppe,

Z eine freie oder ketalisierte Carbonylgruppe oder eine freie, verätherte oder veresterte Hydroxymethylengruppe und

R_2 ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1-5 C-Atomen, eine $-\text{C}\equiv\text{N}-$ Gruppe, eine Alkylthio- oder Alkanoylthiogruppe bedeuten,

mit der Massgabe, dass, wenn Z eine Hydroxymethylengruppe ist, R_1 nicht Wasserstoff bedeutet.

Dieser Disclaimer wurde zur Abgrenzung gegen das ältere Recht FR Nr. 2316924 (Pfizer) eingeführt.

Als Acylreste R_1 kommen insbesondere organische Carbonsäuren und Sulfonsäuren mit 1 bis 10 C-Atomen in Frage, die der aliphatischen, aromatischen, aromatischaliphatischen, cycloaliphatischen oder heterocyclischen Reihe angehören. Diese Säuren können gesättigt, ungesättigt und/oder mehrbasisch und/oder in üblicher Weise substituiert sein. Als Beispiele für Substituenten seien Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Oxo- oder Aminogruppen oder Halogenatome erwähnt.

Beispielsweise seien folgende Carbonsäuren genannt: Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Isobuttersäure, Valeriansäure, Isovaleriansäure, Capronsäure, Önanthsäure, Caprylsäure, Trimethylelessigsäure, Diäthylelessigsäure, tert.-Butylelessigsäure, Cyclopentylelessigsäure, Cyclohexylelessigsäure, Cyclopropancarbonsäure, Phenylelessigsäure, Phenoxyessigsäure, Methoxyessigsäure, Mono-, Di- und Trichloressigsäure, Aminoessigsäure, Diäthylaminoessigsäure, Piperidinoessigsäure, Morpholinoessigsäure, Benzoesäure, mit Halogen-, Trifluormethyl-, Hydroxy- oder Carboxygruppen substituierte Benzoesäuren, Furan-2-carbonsäure, Cyclopentylpropionsäure. Als besonders bevorzugte Acylreste werden solche mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen betrachtet.

Als Sulfonsäuren kommen beispielsweise Methansulfonsäure,

Trifluormethansulfonsäure, Äthansulfonsäure, Isopropylsulfonsäure, β -Chloräthansulfonsäure, Butansulfonsäure, Cyclopropan-sulfonsäure, Cyclopentansulfonsäure, Cyclohexansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, p-Chlorbenzolsulfonsäure, p-Methoxy-benzolsulfonsäure, N,N-Dimethylaminosulfonsäure, N,N-Diäthylaminosulfonsäure, N,N-Bis-(β -Chloräthyl)aminosulfonsäure, N,N-Diisobutylaminosulfonsäure, N,N-Dibutylaminosulfonsäure, Pyrrolidino-, Piperidino-, Piperazino-, N-Methylpiperazino-, Thiopheno- und Morpholinosulfonsäure in Frage.

Als Alkylgruppen R_2 kommen gerad- und verzweigt-kettige Alkylreste mit 1-5 Kohlenstoffatomen in Betracht, wie beispielsweise der Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, tert.-Butyl- und Pentylrest. Bevorzugt ist die Methyl- und Äthylgruppe.

Die Hydroxygruppen in W und in Z können funktionell abgewandelt sein, nämlich durch Verätherung oder Veresterung, wobei die freien oder abgewandelten Hydroxygruppen in W und in Z α - oder β -ständig sein können.

Als Äther- und Acylreste kommen die dem Fachmann bekannten Reste in Betracht. Bevorzugt sind leicht abspaltbare Ätherreste, wie beispielsweise der Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuranyl-, α -Äthoxyäthyl-, Trimethylsilyl-, Dimethyl-, tert.-butylsilyl- und Tri-p-benzylsilylrest. Als Acylreste kommen die gleichen wie für R_1 genannt in Frage; namentlich genannt seien beispielsweise Acetyl-, Propionyl-, Butyryl- und Benzoyl-. Bedeutet W eine Carbonylgruppe, so kann diese nach den dem Fachmann bekannten Methoden funktionell abgewandelt sein, nämlich durch Ketalisierung. Besonders geeignet ist die Herstellung von cyclischen Ketalen, wie zum Beispiel mit Äthylenglykol, Propandiol-(1,3), 2,2-Dimethylpropandiol-(1,3), Cyclopentandiol-(1,2) oder Glycerin.

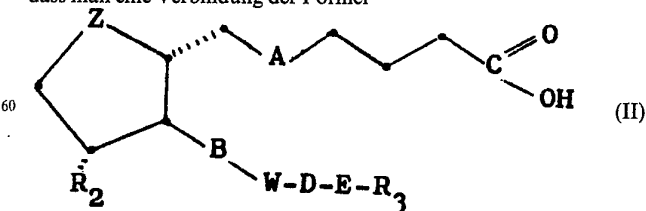
Als Alkylgruppen R_3 kommen gerad- und verzweigt-kettige, gesättigte und ungesättigte Alkylreste, vorzugsweise gesättigte, mit 1 bis 10, insbesondere 1 bis 6 C-Atomen, in Frage, die gegebenenfalls durch gegebenenfalls substituiertes Aryl substituiert sein können. Beispielsweise genannt seien Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Butyl-, Isobutyl-, tert.-Butyl-, Pentyl-, Hexyl-, Heptyl-, Octyl-, Butenyl-, Isobutenyl-, Propenyl-, Pentenyl-, Benzyl- und p-Chlorbenzylgruppen.

Die Cycloalkylgruppe R_3 kann im Ring 4 bis 10, vorzugsweise 5 und 6 Kohlenstoffatome enthalten. Die Ringe können durch Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein. Beispielsweise seien genannt Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Methylcyclohexyl- und Adamantyl.

Als substituierte bzw. unsubstituierte Arylgruppen R_3 kommen beispielsweise in Betracht: Phenyl, 1-Naphthyl und 2-Naphthyl, die jeweils substituiert sein können durch 1 bis 3 Halogenatome, eine Phenylgruppe, 1 bis 3 Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 4 C-Atomen, eine Chlormethyl-, Fluormethyl-, Trifluormethyl-, Carboxyl-, Alkoxy- oder Hydroxygruppe. Bevorzugt ist die Substitution in 3- und 4-Stellung am Phenylring zum Beispiel durch Fluor, Chlor, Alkoxy oder Trifluormethyl oder in 4-Stellung durch Hydroxy.

Als heterocyclische Gruppen R_3 kommen 5- und 6-gliedrige Heterocyclen in Frage, die wenigstens 1 Heteroatom, vorzugsweise Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten. Beispielsweise seien genannt 2-Furyl, 2-Thienyl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl u.a.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



worin A, B, W, D, E, Z, R_2 und R_3 die oben angegebene Bedeutung haben, und freie Hydroxygruppen gegebenenfalls intermediär geschützt sind, mit Verbindungen der Formel



worin R_1 die oben angegebene Bedeutung hat, umsetzt.

In erfindungsgemäss erhaltenen Verbindungen können vorhandene freie Hydroxylgruppen W und Z zu Carbonylgruppen oxydiert werden. Ebenfalls kann man in erhaltenen Verbindungen der Formel I vorhandene $-\text{CH}=\text{CH}-$ Bindungen zu $\text{C}-\text{C}-$ Einfachbindungen reduzieren.

Gewöhnlich werden in erhaltenen Verbindungen geschützte Hydroxylgruppen W und Z freigesetzt.

Liegen erhaltene Verbindungen als Razemat vor, so kann man eine Epimerentrennung ausführen.

Die erfindungsgemässe Umsetzung der Verbindung der Formel II mit einem Isocyanat der Formel III erfolgt gegebenenfalls unter Zusatz eines tertiären Amins, wie z.B. Triäthylamin oder Pyridin. Die Umsetzung kann ohne Lösungsmittel oder in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise Acetonitril, Tetrahydrofuran, Aceton, Dimethylacetamid, Methylenchlorid, Diäthyläther, Benzol, Toluol, Dimethylsulfoxid, bei Temperaturen ober- oder unterhalb Raumtemperatur, zum Beispiel zwischen -80 bis $+100^\circ\text{C}$, vorzugsweise bei 0 bis 30°C , vorgenommen werden.

Enthält das Ausgangsprodukt OH-Gruppen im Prostanrest, so werden diese OH-Gruppen auch zur Reaktion gebracht. Werden letztlich Endprodukte gewünscht, die freie Hydroxylgruppen im Prostanrest enthalten, geht man zweckmässigerweise von Ausgangsprodukten aus, in denen diese durch vorzugsweise leicht abspaltbare Äther- oder Acylreste intermediär geschützt sind.

Die bevorzugte Oxydation anwesender Hydroxygruppen kann nach an sich bekannten Methoden mit den üblichen Oxydationsmitteln vorgenommen werden. Beispielsweise kann die Oxydation der 9-Hydroxygruppe zum 9-Keton unter intermediärem Schutz der 15-Hydroxygruppe durch Silylierung [*Chem. Comm.* (1972), 1120] mit Jones-Reagenz (*J. Chem. Soc.* 1953, 2555) erfolgen. Man arbeitet gewöhnlich mit einem Überschuss des Oxydationsmittels in einem inerten Lösungsmittel, wie Aceton, bei Temperaturen zwischen $+30^\circ$ und -50°C , vorzugsweise bei etwa -20°C . Die Reaktion ist allgemein nach etwa 5 bis 30 min beendet.

Die Ketalisierung der 9- oder 15-Carbonylgruppen kann in an sich bekannter Weise erfolgen. Beispielsweise wird mit Äthylenglykol in Gegenwart eines sauren Katalysators unter Wasserabscheidung erhitzt. Als saure Katalysatoren sind p-Toluolsulfonsäure und Perchlorsäure besonders geeignet.

Sollen im Primärprodukt enthaltene $\text{C}=\text{C}$ -Doppelbindungen reduziert werden, kann die Hydrierung nach an sich bekannten Methoden erfolgen.

Die Hydrierung der 5,6-Doppelbindung wird insbesondere in an sich bekannter Weise bei tiefen Temperaturen, vorzugsweise bei etwa -20°C , in einer Wasserstoffatmosphäre in Gegenwart eines Edelmetallkatalysators durchgeführt. Als Katalysator ist zum Beispiel 10% Palladium auf Kohle geeignet.

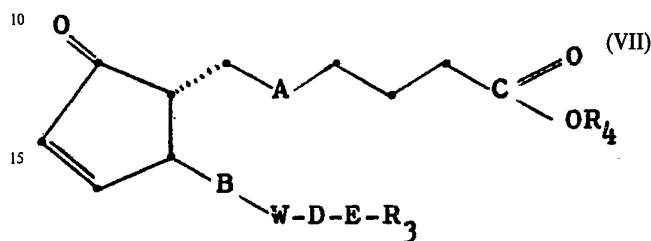
Wird sowohl die 5,6- als auch die 13,14-Doppelbindung hydriert, so arbeitet man im allgemeinen bei höherer Temperatur, vorzugsweise bei etwa 20°C .

Die Freisetzung der funktionell abgewandelten Hydroxygruppen kann nach bekannten Methoden erfolgen. Beispielsweise wird die Abspaltung von Hydroxyschutzgruppen, wie beispielsweise des Tetrahydropyranylrestes, in einer wässrigen Lösung einer organischen Säure, wie zum Beispiel Oxalsäure, Essigsäure, Propionsäure u.a., oder in einer wässrigen Lösung einer anorganischen Säure, wie zum Beispiel Salzsäure, durchgeführt. Zur Verbesserung der Löslichkeit wird zweckmässigerweise ein mit Wasser mischbares inertes organisches Lösungsmittel zugesetzt. Geeignete organische Lösungsmittel sind zum Beispiel Alkohole, wie Methanol und Äthanol, und Äther, wie Dimethoxyäthan, Dioxan und Tetrahydrofuran. Tetrahydrofuran wird bevorzugt angewendet. Die Abspaltung wird vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 80°C durchgeführt.

Die bevorzugte Verseifung der Acylgruppen erfolgt beispielsweise mit Alkali- oder Erdalkalicarbonaten oder -hydroxyden in einem Alkohol oder in der wässrigen Lösung eines Alkohols. Als Alkohole kommen insbesondere aliphatische Alkohole in Betracht, wie zum

Beispiel Methanol, Äthanol, Butanol usw., vorzugsweise Methanol. Als Alkalicarbonate und -hydroxyde seien Kalium- und Natriumsalze genannt, bevorzugt sind die Kaliumsalze. Als Erdalkalicarbonate und -hydroxyde sind beispielsweise geeignet Calciumcarbonat, Calciumhydroxyd und Bariumcarbonat. Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen bei -10 bis $+70^\circ\text{C}$, vorzugsweise bei $+25^\circ\text{C}$.

Die als Ausgangsmaterial dienenden Verbindungen der Formel II können beispielsweise hergestellt werden, indem man in an sich bekannter Weise ein Prostaglandin-A-Derivat der Formel



worin A, B, W, D, E, R_3 die oben angegebene Bedeutung haben und R_4 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet, nachdem man gegebenenfalls freie Hydroxygruppen durch Verätherung oder Veresterung geschützt hats.

a) zur Hydrierung der 10,11-Doppelbindung ($R_2 = \text{H}$) mit Natriumborhydrid in einem Alkohol, wie beispielsweise Methanol oder Äthanol umsetzt und gegebenenfalls die 9-Hydroxygruppe anschliessend mit Jones-Reagenz oxydiert oder

b) zur Sättigung der 10,11-Doppelbindung unter Einführung von 11-Alkyl ($R_2 = \text{Alkyl}$) mit einem Dialkylkupferlithiumreagenz in einem inerten Lösungsmittel, wie Äther oder Tetrahydrofuran umsetzt oder

c) zur Sättigung der 10,11-Doppelbindung unter Einführung einer 11-Cyan- oder 11-Alkylthiogruppe ($R_2 = -\text{CN}$ oder $-\text{S}-\text{Alkyl}$) mit Acetoncyanhydrin oder Alkylmerkaptanen in Gegenwart einer Base, wie beispielsweise Natriumhydrogencarbonat oder Kaliumcarbonat, umsetzt oder

d) zur Sättigung der 10,11-Doppelbindung unter Einführung einer Alkanoylthiogruppe ($R_2 = -\text{S}-\text{CO}-\text{Alkyl}$) mit einer Thio-carbonsäure umsetzt und gegebenenfalls die 9-Ketogruppe ketalisiert oder den 1-Methylester verseift.

Die neuen, erfindungsgemäss hergestellten Prostansäureamide der Formel I sind wertvolle Pharmaka, da sie bei ähnlichem Wirkungsspektrum eine wesentlich verbesserte (höhere Spezifität) und vor allem wesentlich längere Wirkung aufweisen als die entsprechenden natürlichen Prostaglandine. Im Vergleich zu PGE- und PGA-Derivaten zeichnen sich die neuen 11-Desoxyprostaglandine durch grössere Stabilität aus.

Einige der neuen Verbindungen haben eine starke antifertile Wirksamkeit. Zur Auslösung von Aborten sind wesentlich geringere Mengen der neuen Prostansäureamide im Vergleich zu den natürlichen Prostaglandinen erforderlich.

Bei der Registrierung der isotonischen Uteruskontraktion an der narkotisierten Ratte und am isolierten Ratten- oder Meerschweinchenuterus zeigt sich, dass die erfindungsgemäss erhaltenen Substanzen wesentlich wirksamer sind und ihre Wirkungen länger anhalten als bei den natürlichen Prostaglandinen.

Einige der neuen Prostansäureamide sind geeignet, nach einmaliger intrauteriner oder vaginaler Applikation eine Menstruation zu induzieren oder eine Schwangerschaft zu unterbrechen. Ein Teil der Verbindungen wirkt luteolytisch und eignet sich zur Synchronisation des Sexualzyklus bei weiblichen Säugetieren wie Affen, Pferden, Rindern, Schweinen usw.

Die gute Gewebsspezifität der erfindungsgemäss herstellbaren antifertil wirksamen bzw. blutdrucksenkenden Substanzen zeigt sich bei der Untersuchung an anderen glattnuskulären Organen, wie beispielsweise am Meerschweinchen-Ileum oder an der isolierten Kaninchen-Trachea, wo eine wesentlich geringere Stimulierung zu beobachten ist als durch die natürlichen Prostaglandine.

Manche der erfindungsgemäss hergestellten Wirkstoffe zeigen an der isolierten Kaninchen-Trachea *in vitro* sogar eine bronchodilatatorische Wirkung und hemmen stark die Magensäuresekretion. Die blutdrucksenkend und diuretisch wirksamen Verbindungen wirken zusätzlich regulierend bei Herzrhythmusstörungen.

Für die medizinische Anwendung können die neuen Wirkstoffe in eine für die Inhalation, für orale, parenterale oder lokale (zum Beispiel vaginale) Applikation geeignete Form überführt werden.

Zur Inhalation werden zweckmässigerweise Aerosollösungen hergestellt.

Für die orale Applikation sind beispielsweise Tabletten, Dragees oder Kapseln geeignet.

Für die parenterale Verabreichung werden bevorzugt sterile, injizierbare, wässrige oder ölige Lösungen benutzt.

Für die vaginale Applikation sind zum Beispiel Zäpfchen geeignet und üblich.

Die erfindungsgemäss erhaltenen Wirkstoffe können in Verbindung mit den in der Galenik bekannten und üblichen Hilfsstoffen, zum Beispiel zur Herstellung von Präparaten zur Auslösung eines Abortes, zur Zyklussteuerung, zur Einleitung einer Geburt oder zur Behandlung der Hypertonie dienen.

Beispiel 1

(5Z,13E)-(15R)-15-Hydroxy-9-oxo-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranorprostadiensäuremethylsulfonamid

300 mg (5Z,13E)-(15R)-9-oxo-15-(tetrahydropyran-2-yloxy)-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranorprostadiensäuremethylsulfonamid rührt man 5 h bei 40°C mit 12 ml einer Mischung aus Eisessig/Wasser/Tetrahydrofuran (65/35/10), dampft im Vakuum ein und reinigt den Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel. Mit Methylenchlorid/Isopropanol (9+1) erhält man 210 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3590, 3400, 2940, 2860, 1736, 1720, 1600, 1340, 972/cm.

Beispiel 2

(5Z,13E)-(15S)-15-Hydroxy-15-methyl-9-oxoprostadiensäuremethylsulfonamid

Zu einer Lösung von 434 mg (5Z,13E)-(15S)-15-Methyl-15-(tetrahydropyran-2-yloxy)-9-oxoprostadiensäure in 25 ml Tetrahydrofuran fügt man 1,5 ml Triäthylamin, rührt 15 min bei Raumtemperatur, tropft anschliessend 10 ml einer Lösung von 120 mg Methansulfonylisocyanat in 10 ml Tetrahydrofuran zu und rührt 6 h bei Raumtemperatur. Anschliessend neutralisiert man mit Essigsäure, engt im Vakuum ein, löst den Rückstand in 50 ml Methylenchlorid, schüttelt mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und mit Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum ein. Nach Chromatographie des Rohproduktes an Kieselgel erhält man mit Äther 380 mg (5Z,13E)-(15S)-15-Methyl-9-oxo-15-(tetrahydropyran-2-yloxy)prostadiensäuremethylsulfonamid.

Zur Abspaltung der Schutzgruppe rührt man das auf diese Weise erhaltene Sulfonamid mit 15 ml eines Gemisches aus Essigsäure/Wasser/Tetrahydrofuran (65/35/10) 5 h bei 40°C. Nach Eindampfen im Vakuum und Chromatographie an Kieselgel mit Methylenchlorid/Isopropanol (9+1) erhält man 240 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3600, 3400, 2945, 1735, 1720, 975/cm.

Das Ausgangsmaterial für die obige Titelverbindung wird wie folgt hergestellt:

a) 15-Methylprostaglandin-A₂-15-(tetrahydropyran-2-yl)-äthermethylester

420 mg 15-Methylprostaglandin-A₂-methylester [E. W. Yankee et al. «JACS» 96 (18), 5865 (1974)] rührt man mit 0,3 ml Dihydropyran und 3 mg p-Toluolsulfonsäure in 15 ml getrocknetem Methylenchlorid 30 min bei Eisbadtemperatur unter Argon. Nach Verdünnen mit Methylenchlorid schüttelt man mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat und

dampft im Vakuum ein. Nach Filtration des Rückstandes über wenig Kieselgel erhält man mit Äther/Pentan (1+1) 430 mg der Titelverbindung als hellgelbes Öl.

IR (CHCl₃): 3000, 2960, 2935, 1735, 1702, 970/cm.

b) (5Z,13E)-(15S)-15-methyl-15-(tetrahydropyran-2-yloxy)-9-oxoprostadiensäuremethylester

Zu einer Lösung von 600 mg der nach Beispiel 2 a) hergestellten Verbindung in 12 ml Methanol tropft man bei -20°C eine Lösung aus 850 mg Natriumborhydrid in 11 ml Methanol und 1,2 ml Wasser, rührt 15 min bei -20°C, neutralisiert mit verdünnter Essigsäure, engt im Vakuum bei 23°C ein, versetzt mit Wasser und extrahiert dreimal mit Methylenchlorid. Man schüttelt den organischen Extrakt mit Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum ein. Dabei erhält man 596 mg der 9-Hydroxy-10,11-Dihydroverbindung, die man in 14 ml Aceton löst und bei -30°C mit 0,6 ml Jones-Reagenz versetzt. Man rührt 30 min bei -20°C, zerstört den Reagenzüberschuss durch tropfenweise Zugabe von 0,6 ml Isopropanol, versetzt mit 80 ml Äther, schüttelt dreimal mit je 10 ml Sole, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum ein. Nach Chromatographie an Kieselgel erhält man mit Äther/Pentan (1+1) 522 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 1730, 975/cm.

c) (5Z,13E)-(15S)-15-Methyl-15-(tetrahydropyran-2-yloxy)-9-oxoprostadiensäure

Eine Mischung aus 270 mg der nach Beispiel 2 b) hergestellten Verbindung, 135 mg Natriumhydroxid, 4,5 ml Methanol und 0,9 ml Wasser rührt man 2 h bei Raumtemperatur unter Argon, engt im Vakuum ein, verdünnt mit 20 ml Wasser, säuert mit 5%iger Schwefelsäure auf pH 6 an, extrahiert dreimal mit je 30 ml Essigester, schüttelt den organischen Extrakt zweimal mit je 10 ml Sole, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum ein. Nach Filtration über Kieselgel erhält man mit Pentan/Essigester (8+2) 245 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3400 (breit), 2940, 2860, 1735, 1710, 973/cm.

Beispiel 3

11-Desoxy-11α-methylprostaglandin-E₂-methylsulfonamid

Zu einer Lösung von 215 mg 11-Desoxy-11α-methylprostaglandin-E₂-15-tetrahydropyran-2-yläther in 15 ml Tetrahydrofuran fügt man 0,8 ml Triäthylamin, rührt 15 min bei Raumtemperatur, tropft anschliessend 5 ml einer Lösung von 60 mg Methansulfonylisocyanat in 5 ml Tetrahydrofuran zu und rührt 6 h bei Raumtemperatur. Anschliessend neutralisiert man mit Essigsäure, engt im Vakuum ein, löst den Rückstand in 30 ml Methylenchlorid, schüttelt mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und mit Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum ein. Nach Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel erhält man mit Äther/Pentan (8+2) 170 mg 11-Desoxy-11α-methylprostaglandin-E₂-15-tetrahydropyran-2-yläthermethylsulfonamid als farbloses Öl.

Zur Abspaltung der Schutzgruppe rührt man das auf diese Art erhaltene Sulfonamid mit 7 ml eines Gemisches aus Essigsäure/Wasser/Tetrahydrofuran (65/35/10) 5 h bei 40°C. Nach Eindampfen im Vakuum und Chromatographie an Kieselgel mit Methylenchlorid/Isopropanol (9+1) erhält man 110 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3600, 3400, 2945, 1735, 1720, 975/cm.

Das Ausgangsmaterial für die obige Titelverbindung wird wie folgt hergestellt:

a) 11-Desoxy-11α-methylprostaglandin-E₂-15-tetrahydropyran-2-yläthermethylester

800 mg 11-Desoxy-11α-methylprostaglandin-E₂-methylester («Chemistry and Industry» 1973, 635) rührt man mit 0,6 ml Dihydropyran und 6 mg p-Toluolsulfonsäure in 30 ml Methylenchlorid 30 min bei Eisbadtemperatur unter Argon. Nach Verdünnen mit

Methylenchlorid schüttelt man mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum ein. Nach Filtration des Rückstandes über wenig Kieselgel erhält man mit Äther/Pentan (1 + 1) 815 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3000, 2950, 1738, 1725, 975/cm.

b) 11-Desoxy-11 α -methylprostaglandin-E₂-15-tetrahydropyran-2-yl-äther

Man rührt eine Mischung von 530 mg der nach Beispiel 3 a) hergestellten Verbindung, 270 mg Natriumhydroxid, 9 ml Methanol und 1,8 ml Wasser 2 h bei Raumtemperatur unter Argon. Anschliessend engt man im Vakuum ein, verdünnt mit 30 ml Wasser, säuert mit 5%iger Schwefelsäure auf pH 6 an, extrahiert dreimal mit je 40 ml Essigester, schüttelt den organischen Extrakt zweimal mit je 15 ml Sole, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum ein. Dabei erhält man 480 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3400 (breit), 2942, 2860, 1735, 1705, 975/cm.

Beispiel 4

(5Z,13E)-(11R,15RS)-11,15-Dimethyl-15-hydroxy-9-oxoprostadiensäuremethylsulfonamid

In Analogie zu Beispiel 3 erhält man aus (5Z,13E)-(11R,15RS)-11,15-Dimethyl-15-hydroxy-9-oxo-5,13-prostadiensäuremethylester («Chemistry and Industry» 1973, 635) die Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3600, 3400, 1735, 1720, 975/cm.

Beispiel 5

11-Desoxyprostaglandin-E₂-methylsulfonamid

Zu einer Lösung von 380 mg 11-Desoxyprostaglandin-E₂-15-acetat in 25 ml Tetrahydrofuran fügt man 1,5 ml Triäthylamin, rührt 15 min bei Raumtemperatur, tropft anschliessend 10 ml einer Lösung von 120 mg Methansulfonylisocyanat in 10 ml Tetrahydrofuran zu und rührt 6 h bei Raumtemperatur. Anschliessend neutralisiert man mit Essigsäure, engt im Vakuum ein, löst den Rückstand in 50 ml Methylenchlorid, schüttelt mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und mit Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum ein. Nach Filtration des Rohproduktes an Kieselgel erhält man mit Äther 325 mg 11-Desoxyprostaglandin-E₂-15-acetatmethylsulfonamid.

Zur Abspaltung der Schutzgruppe rührt man das 15-Acetat mit 200 mg wasserfreiem Kaliumcarbonat in 15 ml Methanol 4 h bei Raumtemperatur unter Argon. Man neutralisiert mit 0,1N Salzsäure, verdünnt mit Äther, schüttelt mit Sole und mit Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum ein. Nach Chromatographie an Kieselgel erhält man mit Methylenchlorid/Isopropanol (9 + 1) 240 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3600, 3400, 1735, 1720, 975/cm

Das Ausgangsmaterial für die obige Titelverbindung wird wie folgt hergestellt:

a) 11-Desoxyprostaglandin-E₂-15-acetat

Zu einer Lösung aus 1 g 11-Desoxy-PGE₂ [W.P. Schneider et al., «J. Org. Chem.» 38, 951 (1973)] in 4 ml Pyridin fügt man 0,5 ml Essigsäureanhydrid, lässt über Nacht bei Raumtemperatur stehen und dampft anschliessend im Vakuum ein. Nach Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel erhält man mit Äther 980 mg der Titelverbindung als schwach gelb gefärbtes Öl.

IR (CHCl₃): 3400 (breit), 1730, 975/cm.

Beispiel 6

11-Desoxy-16,16-dimethylprostaglandin-E₂-acetylamid

450 mg 11-Desoxy-16,16-dimethylprostaglandin-E₂-acetylamid-15-tetrahydropyran-2-yläther rührt man 16 h bei Raumtemperatur mit 16 ml einer Mischung aus Eisessig/Wasser/Tetrahydrofuran (65/35/10), dampft im Vakuum ein und reinigt den Rückstand durch

Säulenchromatographie an Kieselgel. Mit Methylenchlorid/Isopropanol (9 + 1) erhält man 320 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3600, 3400, 2930, 2860, 1735, 1705, 1270, 972/cm.

Beispiel 7

11-Desoxy-16,16-dimethylprostaglandin-E₂-methylsulfonamid

250 mg 11-Desoxy-16,16-dimethylprostaglandin-E₂-methylsulfonamid-15-tetrahydropyran-2-yläther rührt man 5 h bei 45°C mit 10 ml einer Mischung aus Eisessig/Wasser/Tetrahydrofuran (65/35/10), dampft im Vakuum ein und reinigt den Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel. Mit Methylenchlorid/Isopropanol (9 + 1) erhält man 173 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3590, 3400, 2940, 2863, 1735, 1720, 1340, 975/cm.

Beispiel 8

(5Z,13E)-(15R)-15-Hydroxy-9-oxo-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranorprostadiensäureacetylamid

In Analogie zu Beispiel 6 erhält man aus 270 mg des entsprechenden 15-Tetrahydropyran-yläthers mit 11 ml einer Mischung aus Eisessig/Wasser/Tetrahydrofuran (65/35/10) 190 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3590, 3400, 1735, 1705, 1600, 975/cm.

Beispiel 9

11-Desoxy-16-methylprostaglandin-E₂-acetylamid

390 mg 11-Desoxy-16-methylprostaglandin-E₂-acetylamid-15-tetrahydropyran-2-yläther rührt man 16 h bei Raumtemperatur mit 15 ml einer Mischung aus Eisessig/Wasser/Tetrahydrofuran (65/35/10), dampft im Vakuum ein und reinigt den Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel. Mit Methylenchlorid/Isopropanol (9 + 1) erhält man 290 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3650, 3400, 2935, 2860, 1735, 1705, 972/cm.

Beispiel 10

11-Desoxy-16-methylprostaglandin-E₂-methylsulfonamid

320 mg 11-Desoxy-16-methylprostaglandin-E₂-methylsulfonamid-15-tetrahydropyran-2-yläther rührt man 5 h bei 45°C mit 13 ml einer Mischung aus Eisessig/Wasser/Tetrahydrofuran (65/35/10), dampft im Vakuum ein und reinigt den Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel. Mit Methylenchlorid/Isopropanol (9 + 1) erhält man 240 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3600, 3400, 2940, 2860, 1735, 1720, 1340, 972/cm.

Beispiel 11

(5Z,13E)-(15S)-15-Hydroxy-9-oxo-17-phenyl-18,19,20-trinorprostadiensäuremethylsulfonamid

Zu einer Lösung von 100 mg (5Z,13E)-(9S,15S)-9,15-Dihydroxy-17-phenyl-18,19,20-trinorprostadiensäuremethylsulfonamid in 4 ml absolutem Aceton gibt man bei -45°C 1,2 ml N,N-Diäthyltrimethylsilylamin und rührt 6 h bei -40°C. Anschliessend verdünnt man mit 40 ml Äther, den man vorher auf -70°C abgekühlt hat, schüttelt einmal mit 5 ml eisgekühlter Natriumbicarbonatlösung und zweimal mit je 5 ml Sole, trocknet mit Natriumsulfat und dampft im Vakuum ein. Den auf diese Art erhaltenen 15-(Trimethylsilyl)äther löst man in 15 ml absolutem Methylenchlorid und versetzt bei +5°C mit einer Lösung von 700 mg Collins-Ragenz (Herstellung: siehe «Org. Synthesis» Vol. 52, 5), rührt 10 min, verdünnt mit 50 ml Äther, filtriert und dampft im Vakuum ein. Zur Abspaltung der Silylätherschutzgruppe rührt man den Rückstand mit einer Mischung aus 9 ml Methanol, 0,9 ml Wasser und 0,45 ml Eisessig

45 min bei Raumtemperatur. Anschliessend verdünnt man mit 50 ml Äther, schüttelt mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung zweimal mit je 10 ml Sole, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum ein. Nach Reinigung durch präparative Schichtchromatogra-

phie (Methylenchlorid/Methanol 9 + 1 als Laufmittel) an Kieselgelplatten erhält man 33 mg der Titelverbindung als schwach gelb gefärbtes Öl.

IR (CHCl₃): 3600, 3400, 1735, 1720, 1600, 1585, 975/cm.

Beispiel 12

11-Desoxy-13,14-dihydro-16,16-dimethylprostaglandin-E₂-acetylamid

355 mg 11-Desoxy-13,14-dihydro-16,16-dimethylprostaglandin-E₂-acetylamid-15-tetrahydropyran-2-yläther rührt man 4 h bei 50°C mit 12 ml einer Mischung aus Eisessig/Wasser/Tetrahydrofuran (65/35/10), dampft im Vakuum ein und reinigt den Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel. Mit Methylenchlorid/Isoopropanol (9 + 1) erhält man 280 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3600, 3400, 1735, 1705, 1270/cm.

Beispiel 13

11-Cyano-11-Desoxyprostaglandin-E₂-methylsulfonamid

In Analogie zu Beispiel 5 erhält man aus 240 mg 11-Cyano-11-Desoxyprostaglandin-E₂-15-acetat 130 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3600, 3400, 2240, 1735, 1720, 975/cm.

Das Ausgangsmaterial für die obige Titelverbindung wird wie folgt hergestellt:

a) 11-Cyano-11-Desoxyprostaglandin-E₂-15-acetat

In Analogie zu Beispiel 5 a) erhält man aus 300 mg 11-Cyano-11-Desoxyprostaglandin-E₂ (C.V. Grudzinskas et al., «Tetrahedron Letters» 1973, 141) 280 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

Beispiel 14

11α-Methylmercapto-11-Desoxyprostaglandin-E₂-methylsulfonamid

In Analogie zu Beispiel 5 erhält man aus 210 mg 11α-Methylmercapto-11-desoxyprostaglandin-E₂-15-acetat 85 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3600, 3400, 1735, 1220, 975/cm.

Das Ausgangsmaterial für die obige Titelverbindung wird wie folgt hergestellt:

a) 11α-Methylmercapto-11-desoxyprostaglandin-E₂-15-acetat

In Analogie zu Beispiel 5 a) erhält man aus 310 mg 11α-Methylmercapto-11-desoxyprostaglandin-E₂ (Deutsche Offenlegungsschrift Nr. 2330905) 220 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

Beispiel 15

(5Z,13E)-(15S)-15-Hydroxy-15-methyl-9-oxoprostadiensäureacetylamid

Zu einer Lösung von 430 mg der nach Beispiel 2 c) hergestellten Verbindung in 12,5 ml Acetonitril fügt man 150 mg Triäthylamin, rührt 15 min bei Raumtemperatur, tropft anschliessend bei 0°C 12,5 ml einer Lösung von 110 mg Acetylisocyanat in 12,5 ml Acetonitril zu und rührt 2 h bei Raumtemperatur. Man engt im Vakuum ein, säuert mit 5%iger Schwefelsäure auf pH 6 an, extrahiert dreimal mit je 50 ml Äther, schüttelt den organischen Extrakt mit Sole, trocknet mit Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum ein. Nach Filtration des Rohproduktes über Kieselgel erhält man mit Äther 405 mg (5Z,13E)-(15S)-15-methyl-9-oxo-15-(tetrahydropyran-2-yloxy)-prostadiensäureacetylamid als farbloses Öl.

Zur Abspaltung der Schutzgruppe rührt man das auf diese Art erhaltene Acetylamid mit 16 ml eines Gemisches aus Essigsäure/Wasser/Tetrahydrofuran (65/35/10) 5 h bei 40°C. Nach Eindampfen im Vakuum und Chromatographie an Kieselgel mit Methylenchlorid/Isopropanol (9 + 1) erhält man 325 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3600, 3400, 2935, 2860, 1735, 1705, 975/cm.

Beispiel 16

11-Desoxy-11α-methylprostaglandin-E₂-acetylamid

In Analogie zu Beispiel 15 erhält man aus 190 mg der in Beispiel 3 b) beschriebenen Verbindung 110 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3595, 3400, 1735, 1705, 975/cm.

Beispiel 17

(5Z,13E)-(11R,15RS)-11,15-Dimethyl-15-hydroxy-9-oxoprostadiensäureacetylamid

In Analogie zu Beispiel 15 erhält man aus der in Beispiel 4 angegebenen Ausgangsverbindung die Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3600, 3400, 1735, 1705, 975/cm.

Beispiel 18

11-Desoxyprostaglandin-E₂-acetylamid

In Analogie zu Beispiel 15 erhält man aus 380 mg 11-Desoxyprostaglandin-E₂-15-tetrahydropyran-2-yläther 305 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3600, 3400, 2930, 2860, 1735, 1705, 1460, 1375, 1270, 972/cm.

Das Ausgangsmaterial für die obige Titelverbindung wird wie folgt hergestellt:

a) 11-Desoxyprostaglandin-E₂-methylester-15-tetrahydropyran-2-yläther

In Analogie zu Beispiel 3 a) erhält man aus 700 mg 11-Desoxyprostaglandin-E₂-methylester (erhältlich aus der in Beispiel 5 a) angegebenen Säure mit ätherischer Diazomethanolösung) 720 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

b) 11-Desoxyprostaglandin-E₂-15-tetrahydropyran-2-yläther

In Analogie zu Beispiel 3 b) erhält man aus 700 mg der in Beispiel 20 a) beschriebenen Verbindung 640 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3600, 3400 (breit), 2960, 2937, 2860, 1735, 1710, 974/cm.

Beispiel 19

(5Z,13E)-(15S)-15-Hydroxy-15-methyl-9-oxoprostadiensäurephenylsulfonamid

In Analogie zu Beispiel 2, jedoch unter Verwendung von Phenylsulfonylisocyanat, erhält man die Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3600, 3400, 1735, 1717, 975/cm.

Beispiel 20

(5Z,13E)-(15S)-15-Hydroxy-15-methyl-9-oxoprostadiensäurebenzoylamid

In Analogie zu Beispiel 15, jedoch unter Verwendung von Benzoylisocyanat, erhält man die Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3600, 3400, 2935, 2863, 1735, 1700, 975/cm.

Beispiel 21

(5Z,13E)-(9S,15R) 9,15-Dihydroxy-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranorprostadiensäuremethylester

200 mg einer entsprechenden geschützten Verbindung rührt man 5 h bei 45°C mit 8 ml einer Mischung aus Eisessig/Wasser/Tetrahydrofuran (65/35/10), dampft im Vakuum ein und reinigt den Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel. Mit Chloroform/Methanol (9 + 1) erhält man 140 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3600, 3400, 2940, 1720, 1600, 1340, 975/cm.

Beispiel 22

In Analogie zu den Beispielen 1, 6, 11, 12 und 21 lassen sich die folgenden Prostaglandine herstellen:

(5Z,13E)-(15R)-15-Hydroxy-9-Oxo-16-(4-chlorphenoxy)-17,18,19,20-tetranorprostadiensäuremethylsulfonamid
 (5Z,13E)-(15R)-15-Hydroxy-9-oxo-16-(3-chlorphenoxy)-17,18,19,20-tetranorprostadiensäuremethylsulfonamid
 (5Z,13E)-(15R)-15-Hydroxy-9-oxo-16-(4-fluorphenoxy)-17,18,19,20-tetranorprostadiensäuremethylsulfonamid
 (5Z,13E)-(15R)-15-Hydroxy-9-oxo-16-(3-trifluormethylphenoxy)-17,18,19,20-tetranorprostadiensäuremethylsulfonamid
 (5Z,13E)-(9S,15R)-9,15-Dihydroxy-16-(4-Chlorphenoxy)-17,18,19,20-tetranorprostadiensäuremethylsulfonamid
 (5Z)-(15R)-15-Hydroxy-9-oxo-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranorprostensäuremethylsulfonamid
 11-Desoxy-13,14-dihydro-16,16-dimethylprostaglandin-E₂-methylsulfonamid
 11-Desoxy-13,14-dihydro-16-methylprostaglandin-E₂-methylsulfonamid
 11-Desoxy-13,14-dihydro-16-methylprostaglandin-E₂-acetylamid
 (5Z)-(15S)-15-Hydroxy-15-methyl-9-oxoprostensäuremethylsulfonamid
 (5Z)-(15S)-15-Hydroxy-15-methyl-9-oxoprostensäureacetylamid
 11-Desoxy-13,14-dihydroprostaglandin-E₂-methylsulfonamid
 11-Desoxy-13,14-dihydroprostaglandin-E₂-acetylamid
 (5Z,13E)-(15S)-15-Hydroxy-9-oxo-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranorprostadiensäuremethylsulfonamid
 (5Z,13E)-(15R)-15-Hydroxy-9-oxo-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranorprostadiensäurephenylsulfonamid
 11-Desoxy-16,16-dimethylprostaglandin-E₂-phenylsulfonamid
 11-Desoxy-16,16-dimethylprostaglandin-E₂-benzoylamid
 (5Z,13E)-(11R,15R)-15-Hydroxy-11-methyl-9-oxo-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranorprostadiensäuremethylsulfonamid
 11-Desoxy-11 α -16,16-trimethylprostaglandin-E₂-methylsulfonamid
 11-Desoxy-11 α ,16-dimethylprostaglandin-E₂-methylsulfonamid

Beispiel 23

(13E)-(15R)-15-Hydroxy-9-oxo-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranorprostensäuremethylsulfonamid

Man schüttelt eine Lösung von 220 mg der nach Beispiel 1 hergestellten Verbindung in 20 ml Essigester mit 20 mg Palladium (10%ig auf Kohle) unter einer Wasserstoffatmosphäre bei -25°C und verfolgt den Verlauf der Hydrierung dünnsschichtchromatographisch. Nach 1,5 h spült man mit Stickstoff, filtriert und dampft im Vakuum ein. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Methylenchlorid/Isoopropanol (9 + 1) erhält man 163 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3595, 3400, 2940, 2860, 1735, 1720, 1600, 1340, 972/cm.

Beispiel 24

(13E)-(15S)-15-Hydroxy-15-methyl-9-oxoprostensäureacetylamid

In Analogie zu Beispiel 23 erhält man aus 160 mg der nach Beispiel 15 hergestellten Verbindung 105 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3600, 3400, 1735, 1705, 972/cm.

Beispiel 25

11-Desoxy-16,16-dimethylprostaglandin-E₁-acetylamid

In Analogie zu Beispiel 23 erhält man aus 150 mg der nach Beispiel 6 hergestellten Verbindung 125 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3600, 3400, 2935, 2860, 1735, 1705, 1270, 972/cm.

Beispiel 26

11-Desoxy-16-methylprostaglandin-E₁-acetylamid

In Analogie zu Beispiel 23 erhält man aus 110 mg der nach Beispiel 9 hergestellten Verbindung 85 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3600, 3400, 2925, 2860, 1735, 1705, 972/cm.

Beispiel 27

In Analogie zu Beispiel 23 können aus den entsprechenden Prostadiensäureamiden die folgenden Prostensäureamide hergestellt werden:

(13E)-(15R)-15-Hydroxy-9-oxo-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranorprostensäureacetylamid
 (13E)-(15S)-15-Hydroxy-15-methyl-9-oxoprostensäuremethylsulfonamid
 11-Desoxy-16,16-dimethylprostaglandin-E₁-methylsulfonamid
 11-Desoxy-16-methylprostaglandin-E₁-methylsulfonamid
 11-Desoxy-11 α -methylprostaglandin-E₁-methylsulfonamid
 (13E)-(11R,15RS)-11,15-Dimethyl-15-hydroxy-9-oxoprostensäuremethylsulfonamid
 11-Desoxyprostaglandin-E₁-methylsulfonamid
 (13E)-(15S)-15-Hydroxy-9-oxo-17-phenyl-18,19,20-trinorprostensäuremethylsulfonamid
 11-Desoxy-11 α -methylprostaglandin-E₁-acetylamid
 (13E)-(11R,15RS)-11,15-Dimethyl-15-hydroxy-9-oxoprostensäureacetylamid
 11-Desoxyprostaglandin-E₁-acetylamid
 (13E)-(9S,15R)-9,15-Dihydroxy-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranorprostensäuremethylsulfonamid

Beispiel 28

(15R)-15-Hydroxy-9-oxo-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranorprostensäuremethylsulfonamid

Man schüttelt eine Lösung von 150 mg der nach Beispiel 1 hergestellten Verbindung in 15 ml Essigester mit 15 mg Palladium (10%ig auf Kohle) 1 h unter einer Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur. Nach Filtration erhält man durch Chromatographie des Eindampfrückstandes an Kieselgel mit Chloroform/Isopropanol (9 + 1) 95 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3600, 3400, 2940, 2860, 1735, 1720, 1600, 1340/cm.

Das NMR-Spektrum zeigt keine olefinischen Protonen.

Beispiel 29

(15S)-15-Hydroxy-15-methyl-9-oxoprostensäureacetylamid

In Analogie zu Beispiel 28 erhält man aus 130 mg der nach Beispiel 15 hergestellten Verbindung 89 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3600, 3400, 1735, 1705/cm.

Beispiel 30

11-Desoxy-13,14-dihydro-16,16-dimethylprostaglandin-E₁-acetylamid

In Analogie zu Beispiel 28 erhält man aus 115 mg der nach Beispiel 6 hergestellten Verbindung 88 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3600, 3400, 1735, 1705, 1270/cm.

Beispiel 31

11-Desoxy-13,14-dihydro-16-methylprostaglandin-E₁-acetylamid

In Analogie zu Beispiel 28 erhält man aus 95 mg der nach Beispiel 9 hergestellten Verbindung 62 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3600, 3400, 2930, 2860, 1735, 1705/cm.

Beispiel 32

In Analogie zu Beispiel 28 können aus den entsprechenden Prostadiensäureamiden die folgenden Prostensäureamide hergestellt werden:

(15R)-15-Hydroxy-9-oxo-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranorprostensäureacetylamid
 (15S)-15-Hydroxy-15-methyl-9-oxoprostensäureacetylamid
 11-Desoxy-13,14-dihydro-16,16-dimethylprostaglandin-E₁-methylsulfonamid

11-Desoxy-13,14-dihydro-16-methylprostaglandin-E₁-methylsulfonamid
 11-Desoxy-13,14-dihydro-11 α -methylprostaglandin-E₁-methylsulfonamid
 (11R,15RS)-11,15-Dimethyl-15-hydroxy-9-oxoprostansäuremethylsulfonamid
 11-Desoxy-13,14-dihydroprostaglandin-E₁-methylsulfonamid
 11-Desoxy-13,14-dihydro-11 α -methylprostaglandin-E₁-acetylamid
 (11R,15RS)-11,15-Dimethyl-15-hydroxy-9-oxo-prostansäureacetylamid
 11-Desoxy-13,14-dihydroprostaglandin-E₁-acetylamid

Beispiel 33

(13E)-(11R,15R)-15-Hydroxy-11-methyl-9-oxo-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-13-prostensäuremethylester

Zu einer Lösung von 225 mg (13E)-(11R,15R)-11-methyl-9-oxo-15-(tetrahydropyran-2-yloxy)-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-13-prostensäure in 15 ml Tetrahydrofuran gibt man 0,6 ml Triäthylamin, rührt 15 min bei 20°C und versetzt mit einer Lösung von 72 mg Methansulfonylisocyanat in 2 ml Tetrahydrofuran, rührt weitere 6 h bei 20°C, neutralisiert dann mit Essigsäure und engt im Vakuum ein.

Den Rückstand verdünnt man mit 50 ml Sole, extrahiert mehrmals mit Methylenchlorid, wäscht die organische Phase mit Natriumbikarbonatlösung und Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum ein.

Den Rückstand rührt man mit 8 ml eines Gemisches aus Essigsäure/Wasser/Tetrahydrofuran (65/35/10) 24 h bei 25°C, dampft im Vakuum ein und reinigt den Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel. Durch Elution mit Methylenchlorid/1-10% Isopropylalkohol erhält man 105 mg der Titelverbindung als farbloses zähes Öl.

IR: 3580, 3390, 3030, 2960, 2875, 1735 mit Schulter 1720, 1600, 1588, 972/cm.

Das Dünnschichtchromatogramm an Kieselgelplatten zeigt mit dem Laufmittel Toluol/Dioxan/Eisessig (12/6/1) einen einheitlichen Fleck mit R_f: 0,35.

Das Ausgangsmaterial für die obige Titelverbindung wurde wie folgt hergestellt:

a) (5Z,13E)-(11R,15R)-15-Acetoxy-11-methyl-9-oxo-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,13-prostadiensäuremethylester

Zu einer Suspension von 3,81 g Kupfer (I) jodid in 70 ml Äther tropft man bei 0°C unter Rühren und Argon innerhalb von 15 min 20 ml einer 2M-ätherischen Methyllithiumlösung. Man rührt noch 15 min und tropft dann bei -40°C eine Lösung von 4,26 g (5Z,13E)-(15R)-15-Acetoxy-9-oxo-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,10,13-prostadiensäuremethylester (hergestellt nach DOS Nr. 2638827) in 50 ml Äther innerhalb von 15 min zu, lässt innerhalb von weiteren 30 min auf -10°C erwärmen, gibt vorsichtig Eisstückchen zu und anschliessend 100 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung. Diese Mischung wird mehrmals mit Äther extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte nacheinander mit gesättigter Ammoniumchloridlösung und Sole gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Zur Reinigung chromatographiert man an Kieselgel mit Hexan/Essigester-Gemischen und erhält 4 g der im Titel genannten Verbindung als Öl.

IR: 2960, 2870, 1735 (br), 1600, 1588, 1255, 976/cm.

b) (5Z,13E)-(11R,15R)-15-Hydroxy-11-methyl-9-oxo-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,13-prostadiensäuremethylester

Zu einer Lösung von 3,9 g der nach Teil a) erhaltenen Verbindung in 250 ml Methanol gibt man 1,22 g Kaliumcarbonat und rührt 3 h bei 25°C, versetzt dann mit 9 ml 10 N Salzsäure, verdampft das Methanol im Vakuum und verdünnt mit 100 ml Sole. Die wässrige Mischung wird mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert, der organische Extrakt mit Sole neutralgewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i.v. eingedampft. Man erhält 3,40 g der im Titel genannten Verbindung als Öl.

IR: 3600, 2960, 2870, 1738, 1600, 1588, 978/cm.

c) (5Z,13E)-(11R,15R)-11-Methyl-9-oxo-16-phenoxy-15-(tetrahydropyran-2-yloxy)-17,18,19,20-tetranor-5,13-prostadiensäuremethylester

Zu einer Lösung von 3,4 g der nach Teil b) erhaltenen Verbindung in 200 ml Methylenchlorid gibt man bei 0°C 50 mg p-Toluolsulfonsäure und 934 mg Dihydropyran und rührt 30 min. Anschliessend schüttelt man mit 10 ml 5%iger Natriumhydrogencarbonatlösung, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum ein. Den Rückstand reinigt man durch Chromatographie an 150 g Kieselgel mit Hexan/20% Essigester und erhält 3,65 g der im Titel angeführten Verbindung als Öl.

IR: 2955, 2860, 1738, 1599, 1588, 1120, 974/cm.

d) (13E)-(11R,15R)-11-Methyl-9-oxo-15-(tetrahydropyran-2-yloxy)-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-13-prostensäure

Man löst 3 g der nach Teil c) erhaltenen Verbindung in 150 ml Essigester, versetzt mit 300 mg Palladium auf Kohle (10%ig) und rührt bei 0°C unter einer Wasserstoffatmosphäre bis zur Aufnahme von 1 Moläquivalent Wasserstoff. Nach Abtrennen des Katalysators durch Filtration dampft man die Lösung im Vakuum ein. Den Rückstand löst man in 50 ml Methanol, versetzt mit 10 ml 2N Natronlauge und rührt 16 h bei 25°C. Anschliessend wird das Methanol im Vakuum abgedampft, der Rückstand mit 100 ml Citratpuffer (pH4) versetzt und mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Sole gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Nach Chromatographie an 100 g Kieselgel mit Methylenchlorid/1% Isopropylalkohol erhält man 2,1 g der im Titel genannten Verbindung als zähes Öl.

IR: 3600, 3400, 2958, 2860, 1740, 1712, 1600, 1588, 1115, 974/cm.

Beispiel 34

(13E)-(11R,15R)-15-Hydroxy-11-methyl-9-oxo-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-13-prostensäureäthylsulfonamid

Man wiederholt das Verfahren aus Beispiel 37 wobei aber Äthansulfonylisocyanat an Stelle von Methansulfonylisocyanat verwendet wird und erhält 120 ml der Titelverbindung als farbloses zähes Öl.

IR: 3590, 3400, 3030, 2965, 2872, 1738 mit Schulter bei 1720, 1600, 1588, 974/cm.

Das Dünnschichtchromatogramm an Kieselgelplatten zeigt mit dem Laufmittel Toluol/Dioxan/Eisessig (12/6/1) einen einheitlichen Fleck mit R_f: 0,39.