



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



⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪

632 492

⑯ Gesuchsnummer: 7947/77

⑬ Inhaber:  
Schering Aktiengesellschaft, Berlin & Bergkamen,  
Berlin 65 (DE)

⑭ Anmeldungsdatum: 28.06.1977

⑯ 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)

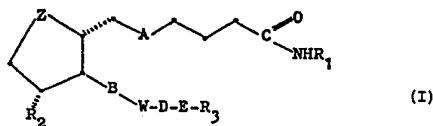
⑮ Patent erteilt: 15.10.1982

⑯ Vertreter:  
E. Blum & Co., Zürich

⑯ Patentschrift  
veröffentlicht: 15.10.1982

⑭ Verfahren zur Herstellung neuer Prostansäurederivate.

⑮ Es werden neue Prostanderivate der Formel

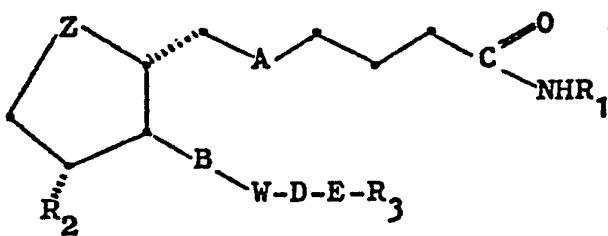


worin die Substituenten in Anspruch 1 definiert sind, hergestellt. Diese Verbindungen werden erhalten, indem man ein entsprechendes Prostanderivat, welches in 1-Stellung die Carboxylgruppe aufweist, mit einem Isocyanat unter Einführung des Restes -NHR<sub>1</sub> umsetzt.

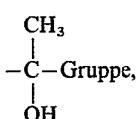
Die erhaltenen Verbindungen können für die gleichen pharmakologischen Zwecke wie die natürlichen Prostaglandine verwendet werden.

## PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung neuer Prostanderivate der Formel

worin R<sub>1</sub> einen Acylrest darstellt,A eine  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ , cis- $\text{CH}=\text{CH}-$ , trans- $\text{CH}=\text{CH}-$  oder  $-\text{C}\equiv\text{C}-$  Gruppe bedeutet,B eine  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ , trans- $\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}-$  oder  
 $-\text{CH}-\text{CH}-$  Gruppe,  
wobei die Methylengruppe  $\alpha$ - oder  $\beta$ -ständig sein kann, darstellt,

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

wobei die OH-Gruppe  $\alpha$ - oder  $\beta$ -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,

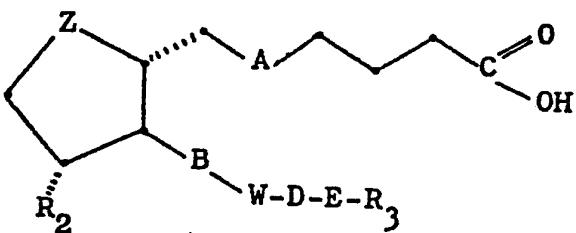
E ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine direkte Bindung bedeutet,

R<sub>3</sub> eine Alkyl-, Cycloalkyl-, Aralkyl-, gegebenenfalls substituierte Aryl-, Benzodioxol-2-yl- oder eine heterocyclische Gruppe,

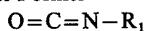
Z eine freie oder katalisierte Carbonylgruppe oder eine freie, verätherte oder veresterte Hydroxymethylengruppe und

R<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1-5 C-Atomen, eine  $-\text{C}\equiv\text{N}-$  Gruppe, eine Alkylothio- oder Alkanoylthiogruppe bedeuten, mit der Massgabe, dass, wenn Z eine Hydroxymethylengruppe ist, R<sub>2</sub> nicht Wasserstoff bedeutet,

dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



worin

A, B, W, D, E, Z, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> die oben angegebene Bedeutung haben, und freie Hydroxygruppen gegebenenfalls intermediär geschützt sind, mit Verbindungen der Formelworin R<sub>1</sub> 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 oxydert.

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.

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

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<sub>2</sub>-acetylaminid herstellt.15 9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 11-Desoxy-16,16-dimethylprostaglandin-E<sub>2</sub>-methylsulfonamid herstellt.

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

20 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.

25 13. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 11-Desoxy-11- $\alpha$ , 16,16-trimethylprostaglandin-E<sub>2</sub>-methylsulfonamid herstellt.

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

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

45 45. Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Prostanderivate.

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.

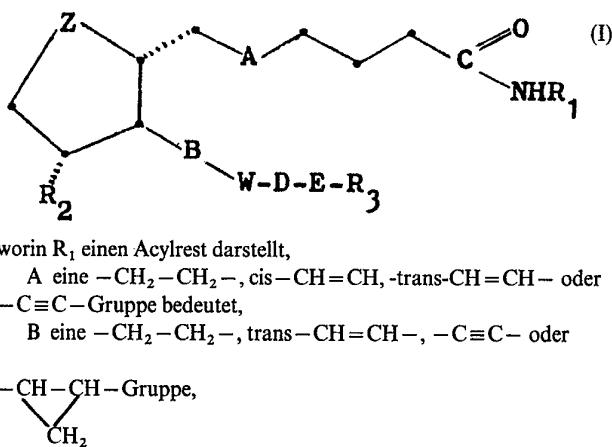
Es war daher wünschenswert, Prostaglandinanaloga mit einem den natürlichen Prostaglandinen vergleichbaren Wirkungsspektrum zu entwickeln und Strukturveränderungen vorzunehmen, durch die die Dauer und Selektivität der Wirksamkeit gesteigert wird.

60 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.

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

(III)

Die Erfindung betrifft die Herstellung neuer Prostanderivate der Formel



worin  $R_1$  einen Acylrest darstellt,

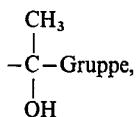
A eine  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ , cis- $\text{CH}=\text{CH}-$ , trans- $\text{CH}=\text{CH}-$  oder  $-\text{C}\equiv\text{C}-$  Gruppe bedeutet,

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

$-\text{CH}-\text{CH}-$  Gruppe,

wobei die Methylengruppe  $\alpha$ - oder  $\beta$ -ständig sein kann, darstellt,

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



wobei die OH-Gruppe  $\alpha$ - oder  $\beta$ -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-, Aralkyl- gegebenenfalls substituierte Aryl-, Benzodioxol-2-yl oder eine heterocyclische Gruppe,

Z eine freie oder katalisierte 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, aromatisch-aliphatischen, cyclo-aliphatischen 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, Trimethylessigsäure, Diäthylessigsäure, tert.-Butylessigsäure, Cyclopentylessigsäure, Cyclohexylessigsäure, Cyclopropancarbonsäure, Phenylessigsäure, Phenoxyessigsäure, Methoxyessigsäure, Mono-, Di- und Trichlorelessigsäure, 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,  $\beta$ -Chloräthansulfonsäure, Butansulfonsäure, Cyclopropan-sulfonsäure, Cyclopentansulfonsäure, Cyclohexansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, p-Chlorbenzolsulfonsäure,

p-Methoxy-benzolsulfonsäure, N,N-Dimethylaminosulfonsäure, N,N-Diäthylaminosulfonsäure, N,N-Bis-( $\beta$ -Chloräthyl)amino-sulfonsäure, N,N-Diisobutylaminosulfonsäure, N,N-Dibutylamino-sulfonsäure, Pyrrolidino-, Piperidino-, Piperazino-, N-Methyl-piperazino-, Thiopheno- und Morpholinosulfonsäure in Frage.

Als Alkylgruppen  $R_2$  kommen gerad- und verzweigtketige 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 abge-wandelt sein, nämlich durch Verätherung oder Veresterung, wobei die freien oder abgewandelten Hydroxygruppen in W und in Z  $\alpha$ - oder  $\beta$ -ständig sein können.

Als Äther- und Acylreste kommen die dem Fachmann bekannten Reste in Betracht. Bevorzugt sind leicht abspaltbare Ätherreste, wie

beispielsweise der Tetrahydropyran-, Tetrahydrofuranyl-,  $\alpha$ -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-Dimethyl-propandiol-(1,3), Cyclopentandiol-(1,2) oder Glycerin.

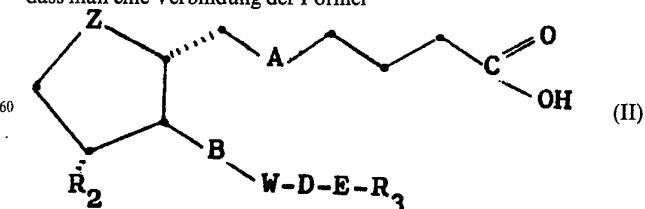
Als Alkylgruppen  $R_3$  kommen gerad- und verzweigtketige, gesättigte und ungesättigte Alkylreste, vorzugsweise gesättigte, mit 1 bis 10, insbesondere 1 bis 6 C-Atomen, in Frage, die gegebenenfalls durch gegebenenfalls substituiertes Aryl substituiert sein können. Beispielsweise genannt seien Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Butyl-, Isobutyl-, tert.-Butyl-, Pentyl-, Hexyl-, Heptyl-, Octyl-, Butenyl-, Isobuteny-, 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 erfundungsgemäße 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<sub>1</sub> die oben angegebene Bedeutung hat, umsetzt.

In erfundungsgemäss erhaltenen Verbindungen können vorhandene freie Hydroxylgruppen W und Z zu Carbonylgruppen oxydiert werden. Ebenfalls kann man in erhaltenen Verbindungen der Formel I vorhandene —CH=CH— Bindungen zu C—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 erfundungsgemäss 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, Methylenechlorid, Diäthyläther, Benzol, Toluol, Dimethylsulfoxid, bei Temperaturen ober- oder unterhalb Raumtemperatur, zum Beispiel zwischen —80 bis + 100°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° 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 C=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.

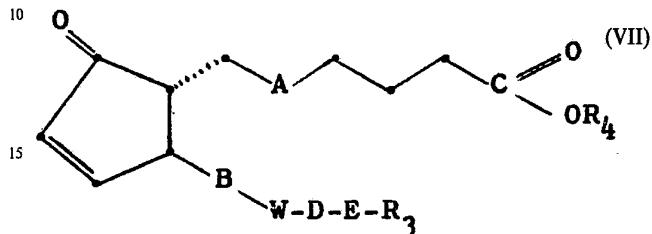
Wird sowohl die 5,6- als auch die 13,14-Doppelbindung hydriert, so arbeitet man im allgemeinen bei höherer Temperatur, vorzugsweise bei etwa 20°C.

Die Freisetzung der funktionell abgewandelten Hydroxygruppen kann nach bekannten Methoden erfolgen. Beispielsweise wird die Abspaltung von Hydroxyschutzgruppen, wie beispielsweise des Tetrahydropyrynyrestes, 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 Erdalkalcarbonaten 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 Erdalkalcarbonate und -hydroxyde sind beispielsweise geeignet Calciumcarbonat, Calciumhydroxyd und Bariumcarbonat. Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen bei —10 bis +70°C, vorzugsweise bei +25°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



20 worin A, B, W, D, E, R<sub>3</sub> die oben angegebene Bedeutung haben und R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet, nachdem man gegebenenfalls freie Hydroxygruppen durch Verätherung oder Veresterung geschützt hat.

a) zur Hydrierung der 10,11-Doppelbindung (R<sub>2</sub>=H) mit Na-25 triumborhydrid in einem Alkohol, wie beispielsweise Methanol oder Äthanol umgesetzt und gegebenenfalls die 9-Hydroxygruppe anschliesend mit Jones-Reagenz oxydiert oder

b) zur Sättigung der 10,11-Doppelbindung unter Einführung von 30 11-Alkyl (R<sub>2</sub>=Alkyl) mit einem Dialkylcupferlithiumreagenz in einem inerten Lösungsmittel, wie Äther oder Tetrahydrofuran umgesetzt oder

c) zur Sättigung der 10,11-Doppelbindung unter Einführung einer 35 11-Cyan- oder 11-Alkylthiogruppe (R<sub>2</sub>=—CN oder —S—Alkyl) mit Acetoncyanhydrin oder Alkylmercaptanen in Gegenwart einer Base, wie beispielsweise Natriumhydrogencarbonat oder

Kaliumcarbonat, umgesetzt oder

d) zur Sättigung der 10,11-Doppelbindung unter Einführung einer 40 Alkanoylthiogruppe (R<sub>2</sub>=—S—CO—Alkyl) mit einer Thio-carbonsäure umgesetzt und gegebenenfalls die 9-Ketogruppe ketalisiert oder den 1-Methylester verseift.

Die neuen, erfundungsgemäss 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 50 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 erfundungsgemäss 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 60 Verbindungen wirkt luteolytisch und eignet sich zur Synchronisation des Sexualzyklus bei weiblichen Säugetieren wie Affen, Pferden, Rindern, Schweinen usw.

Die gute Gewebsspezifität der erfundungsgemäss herstellbaren 65 antifertil wirksamen bzw. blutdrucksenkenden Substanzen zeigt sich bei der Untersuchung an anderen glattmuskulären 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 erfundungsgemäss hergestellten Wirkstoffe zeigen an der isolierten Kaninchen-Trachea *in vitro* sogar eine bronchodilatorische 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 einer 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 erfundungsgemäss 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-tetranorprostadiensäuremethylester*

300 mg (5Z,13E)-(15R)-9-oxo-15-(tetrahydropyran-2-yloxy)-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranorprostadiensäuremethylester fügt 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 (CHCl<sub>3</sub>): 3590, 3400, 2940, 2860, 1736, 1720, 1600, 1340, 972/cm.

#### *Beispiel 2*

##### *(5Z,13E)-(15S)-15-Hydroxy-15-methyl-9-oxoprostadiensäuremethylester*

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, röhrt 15 min bei Raumtemperatur, tropft anschliessend 10 ml einer Lösung von 120 mg Methansulfonlisocyanat in 10 ml Tetrahydrofuran zu und röhrt 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)prostadiensäuremethylester.

Zur Abspaltung der Schutzgruppe führt 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 (CHCl<sub>3</sub>): 3600, 3400, 2945, 1735, 1720, 975/cm.

Das Ausgangsmaterial für die obige Titelverbindung wird wie folgt hergestellt:

###### a) *15-Methylprostaglandin-A<sub>2</sub>-15-(tetrahydropyran-2-yl)-äthermethylester*

420 mg 15-Methylprostaglandin-A<sub>2</sub>-methylester [E.W. Yankee et al. «JACS» 96 (18), 5865 (1974)] röhrt 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 (CHCl<sub>3</sub>): 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, röhrt 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 röhrt 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 (CHCl<sub>3</sub>): 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 röhrt 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 (CHCl<sub>3</sub>): 3400 (breit), 2940, 2860, 1735, 1710, 973/cm.

#### *Beispiel 3*

##### *11-Desoxy-11α-methylprostaglandin-E<sub>2</sub>-methylester*

Zu einer Lösung von 215 mg 11-Desoxy-11α-methylprostaglandin-E<sub>2</sub>-15-tetrahydropyran-2-yläther in 15 ml Tetrahydrofuran fügt man 0,8 ml Triäthylamin, röhrt 15 min bei Raumtemperatur, tropft anschliessend 5 ml einer Lösung von 60 mg Methansulfonlisocyanat in 5 ml Tetrahydrofuran zu und röhrt 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-E<sub>2</sub>-15-tetrahydropyran-2-yläthermethylester als farbloses Öl.

Zur Abspaltung der Schutzgruppe röhrt 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 (CHCl<sub>3</sub>): 3600, 3400, 2945, 1735, 1720, 975/cm.

Das Ausgangsmaterial für die obige Titelverbindung wird wie folgt hergestellt:

###### a) *11-Desoxy-11α-methylprostaglandin-E<sub>2</sub>-15-tetrahydropyran-2-yläthermethylester*

800 mg 11-Desoxy-11α-methylprostaglandin-E<sub>2</sub>-methylester («Chemistry and Industry» 1973, 635) röhrt 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 (CHCl<sub>3</sub>): 3000, 2950, 1738, 1725, 975/cm.

*b) 11-Desoxy-11 $\alpha$ -methylprostaglandin-E<sub>2</sub>-15-tetrahydropyran-2-yläther*

Man röhrt 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 (CHCl<sub>3</sub>): 3400 (breit), 2942, 2860, 1735, 1705, 975/cm.

*Beispiel 4*

*(5Z,13E)-(11R,15RS)-11,15-Dimethyl-15-hydroxy-9-oxoprostadien-säuremethylsulfonamid*

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 (CHCl<sub>3</sub>): 3600, 3400, 1735, 1720, 975/cm.

*Beispiel 5*

*11-Desoxyprostaglandin-E<sub>2</sub>-methylsulfonamid*

Zu einer Lösung von 380 mg 11-Desoxyprostaglandin-E<sub>2</sub>-15-acetat in 25 ml Tetrahydrofuran fügt man 1,5 ml Triäthylamin, röhrt 15 min bei Raumtemperatur, tropft anschliessend 10 ml einer Lösung von 120 mg Methansulfonylisocyanat in 10 ml Tetrahydrofuran zu und röhrt 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-E<sub>2</sub>-15-acetatmethylsulfonamid.

Zur Abspaltung der Schutzgruppe röhrt 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 (CHCl<sub>3</sub>): 3600, 3400, 1735, 1720, 975/cm

Das Ausgangsmaterial für die obige Titelverbindung wird wie folgt hergestellt:

*a) 11-Desoxyprostaglandin-E<sub>2</sub>-15-acetat*

Zu einer Lösung aus 1 g 11-Desoxy-PGE<sub>2</sub> [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 (CHCl<sub>3</sub>): 3400 (breit), 1730, 975/cm.

*Beispiel 6*

*11-Desoxy-16,16-dimethylprostaglandin-E<sub>2</sub>-acetylamid*

450 mg 11-Desoxy-16,16-dimethylprostaglandin-E<sub>2</sub>-acetylamid-15-tetrahydropyran-2-yläther röhrt 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 (CHCl<sub>3</sub>): 3600, 3400, 2930, 2860, 1735, 1705, 1270, 972/cm.

5

*Beispiel 7*

*11-Desoxy-16,16-dimethylprostaglandin-E<sub>2</sub>-methylsulfonamid*

250 mg 11-Desoxy-16,16-dimethylprostaglandin-E<sub>2</sub>-methylsulfonamid-15-tetrahydropyran-2-yläther röhrt 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 (CHCl<sub>3</sub>): 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*

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

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3590, 3400, 1735, 1705, 1600, 975/cm.

25

*Beispiel 9*

*11-Desoxy-16-methylprostaglandin-E<sub>2</sub>-acetylamid*

390 mg 11-Desoxy-16-methylprostaglandin-E<sub>2</sub>-acetylamid-15-tetrahydropyran-2-yläther röhrt 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 (CHCl<sub>3</sub>): 3650, 3400, 2935, 2860, 1735, 1705, 972/cm.

*Beispiel 10*

*11-Desoxy-16-methylprostaglandin-E<sub>2</sub>-methylsulfonamid*

40 320 mg 11-Desoxy-16-methylprostaglandin-E<sub>2</sub>-methylsulfonamid-15-tetrahydropyran-2-yläther röhrt 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 (CHCl<sub>3</sub>): 3600, 3400, 2940, 2860, 1735, 1720, 1340, 972/cm.

*Beispiel 11*

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

50 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 röhrt 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-(Trimethylsilyläther) löst man in 15 ml absolutem Methylenchlorid und versetzt bei +5°C

60 mit einer Lösung von 700 mg Collins-Ragenz (Herstellung: siehe «Org. Synthesis» Vol. 52, 5), röhrt 10 min, verdünnt mit 50 ml Äther, filtriert und dampft im Vakuum ein. Zur Abspaltung der Silylatherschutzgruppe röhrt man den Rückstand mit einer Mischung aus 9 ml Methanol, 0,9 ml Wasser und 0,45 ml Eisessig

65 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 ( $\text{CHCl}_3$ ): 3600, 3400, 1735, 1720, 1600, 1585, 975/cm.

#### Beispiel 12

##### *11-Desoxy-13,14-dihydro-16,16-dimethylprostaglandin-E<sub>2</sub>-acetylamid*

355 mg 11-Desoxy-13,14-dihydro-16,16-dimethylprostaglandin-E<sub>2</sub>-acetylamid-15-tetrahydropyran-2-yläther röhrt 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/Iso-propanol (9 + 1) erhält man 280 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3600, 3400, 1735, 1705, 1270/cm.

#### Beispiel 13

##### *11-Cyano-11-Desoxyprostaglandin-E<sub>2</sub>-methylsulfonamid*

In Analogie zu Beispiel 5 erhält man aus 240 mg 11-Cyano-11-Desoxyprostaglandin-E<sub>2</sub>-15-acetat 130 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3600, 3400, 2240, 1735, 1720, 975/cm.

Das Ausgangsmaterial für die obige Titelverbindung wird wie folgt hergestellt:

###### a) *11-Cyano-11-Desoxyprostaglandin-E<sub>2</sub>-15-acetat*

In Analogie zu Beispiel 5 a) erhält man aus 300 mg 11-Cyano-11-Desoxyprostaglandin-E<sub>2</sub> (C.V. Grudzinskas et al., «Tetrahedron Letters» 1973, 141) 280 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

#### Beispiel 14

##### *11 $\alpha$ -Methylmercapto-11-Desoxyprostaglandin-E<sub>2</sub>-methylsulfonamid*

In Analogie zu Beispiel 5 erhält man aus 210 mg 11 $\alpha$ -Methylmercapto-11-desoxyprostaglandin-E<sub>2</sub>-15-acetat 85 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3600, 3400, 1735, 1220, 975/cm.

Das Ausgangsmaterial für die obige Titelverbindung wird wie folgt hergestellt:

###### a) *11 $\alpha$ -Methylmercapto-11-desoxyprostaglandin-E<sub>2</sub>-15-acetat*

In Analogie zu Beispiel 5 a) erhält man aus 310 mg 11 $\alpha$ -Methylmercapto-11-desoxyprostaglandin-E<sub>2</sub> (Deutsche Offenlegungsschrift Nr. 2330905) 220 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

#### Beispiel 15

##### *(5Z,13E)-(15S)-15-Hydroxy-15-methyl-9-oxoprostadiensäureacetyl-amid*

Zu einer Lösung von 430 mg der nach Beispiel 2 c) hergestellten Verbindung in 12,5 ml Acetonitril fügt man 150 mg Triäthylamin, röhrt 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 röhrt 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 röhrt 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/Isoopropanol (9 + 1) erhält man 325 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3600, 3400, 2935, 2860, 1735, 1705, 975/cm.

#### Beispiel 16

##### *11-Desoxy-11 $\alpha$ -methylprostaglandin-E<sub>2</sub>-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 ( $\text{CHCl}_3$ ): 3595, 3400, 1735, 1705, 975/cm.

#### Beispiel 17

##### *(5Z,13E)-(11R,15RS)-11,15-Dimethyl-15-hydroxy-9-oxo-prostadiensäureacetylamid*

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

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3600, 3400, 1735, 1705, 975/cm.

#### Beispiel 18

##### *11-Desoxyprostaglandin-E<sub>2</sub>-acetylamid*

In Analogie zu Beispiel 15 erhält man aus 380 mg 11-Desoxyprostaglandin-E<sub>2</sub>-15-tetrahydropyran-2-yläther 305 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3600, 3400, 2930, 2860, 1735, 1705, 1460, 1375, 1270, 972/cm.

Das Ausgangsmaterial für die obige Titelverbindung wird wie folgt hergestellt:

###### a) *11-Desoxyprostaglandin-E<sub>2</sub>-methylester-15-tetrahydropyran-2-yläther*

In Analogie zu Beispiel 3 a) erhält man aus 700 mg 11-Desoxyprostaglandin-E<sub>2</sub>-methylester (erhältlich aus der in Beispiel 5 a) angegebenen Säure mit ätherischer Diazomethanlösung) 720 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

###### b) *11-Desoxyprostaglandin-E<sub>2</sub>-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 ( $\text{CHCl}_3$ ): 3600, 3400 (breit), 2960, 2937, 2860, 1735, 1710, 974/cm.

#### Beispiel 19

##### *(5Z,13E)-(15S)-15-Hydroxy-15-methyl-9-oxoprostadiensäure-phenylsulfonamid*

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

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3600, 3400, 1735, 1717, 975/cm.

#### Beispiel 20

##### *(5Z,13E)-(15S)-15-Hydroxy-15-methyl-9-oxoprostadiensäure-benzoylamid*

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

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3600, 3400, 2935, 2863, 1735, 1700, 975/cm.

#### Beispiel 21

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

200 mg einer entsprechenden geschützten Verbindung röhrt 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 ( $\text{CHCl}_3$ ): 3600, 3400, 2940, 2860, 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)-<sup>17,18,19,20-</sup>  
 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-<sup>17,18,19,20-</sup>  
 tetranorprostensäuremethylsulfonamid  
 11-Desoxy-13,14-dihydro-16,16-dimethylprostaglandin-E<sub>2</sub>-methyl-  
 sulfonamid  
 11-Desoxy-13,14-dihydro-16-methylprostaglandin-E<sub>2</sub>-methyl-  
 sulfonamid  
 11-Desoxy-13,14-dihydro-16-methylprostaglandin-E<sub>2</sub>-acetylamid  
 (5Z)-(15S)-15-Hydroxy-15-methyl-9-oxoprostensäuremethyl-  
 sulfonamid  
 (5Z)-(15S)-15-Hydroxy-15-methyl-9-oxoprostensäureacetylamid  
 11-Desoxy-13,14-dihydroprostaglandin-E<sub>2</sub>-methylsulfonamid  
 11-Desoxy-13,14-dihydroprostaglandin-E<sub>2</sub>-acetylamid  
 (5Z,13E)-(15S)-15-Hydroxy-9-oxo-16-phenoxy-<sup>17,18,19,20-</sup>  
 tetranorprostadiensäuremethylsulfonamid  
 (5Z,13E)-(15R)-15-Hydroxy-9-oxo-16-phenoxy-<sup>17,18,19,20-</sup>  
 tetranorprostadiensäurephenylsulfonamid  
 11-Desoxy-16,16-dimethylprostaglandin-E<sub>2</sub>-phenylsulfonamid  
 11-Desoxy-16,16-dimethylprostaglandin-E<sub>2</sub>-benzoylamid  
 (5Z,13E)-(11R,15R)-15-Hydroxy-11-methyl-9-oxo-16-phenoxy-  
 17,18,19,20-tetranorprostadiensäuremethylsulfonamid  
 11-Desoxy-11 $\alpha$ -16,16-trimethylprostaglandin-E<sub>2</sub>-methylsulfonamid  
 11-Desoxy-11 $\alpha$ ,16-dimethylprostaglandin-E<sub>2</sub>-methylsulfonamid

**Beispiel 23**

(13E)-(15R)-15-Hydroxy-9-oxo-16-phenoxy-<sup>17,18,19,20-</sup>  
 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 dünnenschichtchromatographisch. Nach 1,5 h spült man mit Stickstoff, filtriert und dampft im Vakuum ein. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Methylenechlorid/Isoopropanol (9+1) erhält man 163 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl<sub>3</sub>): 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 (CHCl<sub>3</sub>): 3600, 3400, 1735, 1705, 972/cm.

**Beispiel 25**

11-Desoxy-16,16-dimethylprostaglandin-E<sub>1</sub>-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 (CHCl<sub>3</sub>): 3600, 3400, 2935, 2860, 1735, 1705, 1270, 972/cm.

**Beispiel 26**

11-Desoxy-16-methylprostaglandin-E<sub>1</sub>-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 (CHCl<sub>3</sub>): 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-<sup>17,18,19,20-</sup>  
 tetranorprostensäureacetylamid  
 (13E)-(15S)-15-Hydroxy-15-methyl-9-oxoprostensäuremethylsulfon-  
 amid  
 11-Desoxy-16,16-dimethylprostaglandin-E<sub>1</sub>-methylsulfonamid  
<sup>10</sup> 11-Desoxy-16-methylprostaglandin-E<sub>1</sub>-methylsulfonamid  
 11-Desoxy-11 $\alpha$ -methylprostaglandin-E<sub>1</sub>-methylsulfonamid  
 (13E)-(11R,15RS)-11,15-Dimethyl-15-hydroxy-9-oxoprostensäure-  
 methylsulfonamid  
 11-Desoxyprostaglandin-E<sub>1</sub>-methylsulfonamid  
<sup>15</sup> (13E)-(15S)-15-Hydroxy-9-oxo-17-phenyl-<sup>18,19,20-</sup>  
 trinorprostensäuremethylsulfonamid  
 11-Desoxy-11 $\alpha$ -methylprostaglandin-E<sub>1</sub>-acetylamid  
 (13E)-(11R,15RS)-11,15-Dimethyl-15-hydroxy-9-oxoprostensäure-  
 acetylamid  
<sup>20</sup> 11-Desoxyprostaglandin-E<sub>1</sub>-acetylamid  
 (13E)-(9S,15R)-9,15-Dihydroxy-16-phenoxy-<sup>17,18,19,20-</sup>  
 tetranorprostensäuremethylsulfonamid

**Beispiel 28**

(15R)-15-Hydroxy-9-oxo-16-phenoxy-<sup>17,18,19,20-</sup>  
 tetranorprostan-  
 säuremethylsulfonamid

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 (CHCl<sub>3</sub>): 3600, 3400, 2940, 2860, 1735, 1720, 1600, 1340/cm.

<sup>25</sup> Das NMR-Spektrum zeigt keine olefinischen Protonen.

**Beispiel 29**

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

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

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3600, 3400, 1735, 1705/cm.

**Beispiel 30**

11-Desoxy-13,14-dihydro-16,16-dimethylprostaglandin-E<sub>1</sub>-acetylamid

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

<sup>50</sup> IR (CHCl<sub>3</sub>): 3600, 3400, 1735, 1705, 1270/cm.

**Beispiel 31**

11-Desoxy-13,14-dihydro-16-methylprostaglandin-E<sub>1</sub>-acetylamid

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

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3600, 3400, 2930, 2860, 1735, 1705/cm.

**Beispiel 32**

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

(15R)-15-Hydroxy-9-oxo-16-phenoxy-<sup>17,18,19,20-</sup>  
 tetranorprostan-  
 säureacetylamid  
 (15S)-15-Hydroxy-15-methyl-9-oxoprostansäureacetylamid  
 11-Desoxy-13,14-dihydro-16,16-dimethylprostaglandin-E<sub>1</sub>-methyl-  
 sulfonamid

11-Desoxy-13,14-dihydro-16-methylprostaglandin-E<sub>1</sub>-methylsulfonamid  
 11-Desoxy-13,14-dihydro-11 $\alpha$ -methylprostaglandin-E<sub>1</sub>-methylsulfonamid  
 (11R,15RS)-11,15-Dimethyl-15-hydroxy-9-oxoprostansäuremethylester  
 11-Desoxy-13,14-dihydroprostaglandin-E<sub>1</sub>-methylsulfonamid  
 11-Desoxy-13,14-dihydro-11 $\alpha$ -methylprostaglandin-E<sub>1</sub>-acetylamid  
 (11R,15RS)-11,15-Dimethyl-15-hydroxy-9-oxo-prostansäureacetyl-amid  
 11-Desoxy-13,14-dihydroprostaglandin-E<sub>1</sub>-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, röhrt 15 min bei 20°C und versetzt mit einer Lösung von 72 mg Methansulfonylisocyanat in 2 ml Tetrahydrofuran, röhrt 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 röhrt 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 Rf: 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 Methylolithiumlösung. Man röhrt 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 röhrt 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 röhrt 30 min. Anschliessend schüttet man mit 10 ml 5%iger Natriumhydrogenkarbonatlösung, 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 röhrt 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 röhrt 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 MgSO<sub>4</sub> 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 Rf: 0,39.