



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.³: C 07 C 177/00

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



(12) PATENTSCHRIFT A5

(11)

634 048

(21) Gesuchsnummer: 158/78

(22) Anmeldungsdatum: 06.01.1978

(24) Patent erteilt: 14.01.1983

(45) Patentschrift veröffentlicht: 14.01.1983

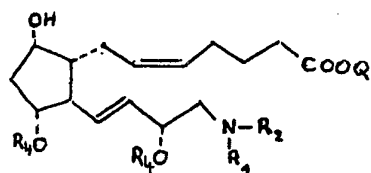
(73) Inhaber:
Chinoin Gyógyszer- és Vegyészeti Termékek
Gyára RT, Budapest IV (HU)

(72) Erfinder:
Istvan Szekely, Szentendre (HU)
Dr. Gabor Kovacs, Budapest (HU)
Dr. Sandor Virag, Budapest (HU)
Dr. Matyas Szentivanyi, Budapest (HU)

(74) Vertreter:
Kirker & Cie, Genève

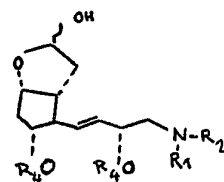
(54) Neue 17-Aza-PGF₂α-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und die diese Verbindungen enthaltenden Arzneimittel.

(57) Die Prostaglandine besitzen die Formel



XII

Die Verbindungen der Formel XII werden erhalten, indem man eine Verbindung der Formel XI mit einem aus Triphenyl-(4-carboxybutyl)-phosphoniumsalz bereiteten Phosphoran umsetzt.



(XI)

worin

R₁ für Wasserstoff, niedere Alkanoyl- oder Trihalogenalkanoylgruppe, gegebenenfalls substituierte Benzoylgruppe, oder niedere Alkoxy-carbonyl-, gegebenenfalls substituierte Phenoxy-carbonyl- oder Benzyloxy-carbonylgruppe steht,

R₂ Wasserstoff oder Alkylgruppe mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen und

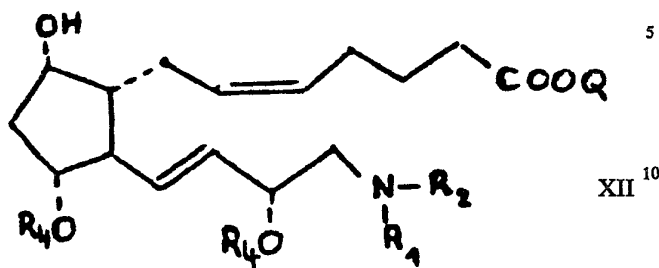
R₄ Wasserstoff oder eine Tetrahydropyranyl-, Trialkylsilyl- oder p-Phenylbenzoylgruppe bedeutet und

Q für Wasserstoff, Alkylgruppe mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen oder ein nicht-toxisches Kation steht.

Diese Prostaglandine besitzen eine alpha-adrenerge Reizwirkung.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verbindungen der allgemeinen Formel XII



worin

R_1 für Wasserstoff, niedere Alkanoyl- oder Trihalogenalkanoylgruppe, gegebenenfalls substituierte Benzoylgruppe oder niedere Alkoxycarbonylgruppe, gegebenenfalls substituierte Phenoxy-carbonyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe steht,

R_2 Wasserstoff oder Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen und

R_4 Wasserstoff oder eine Tetrahydropyranyl-, Trialkylsilyl- oder p-Phenylbenzoylgruppe bedeutet und

Q für Wasserstoff, Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder ein Kation steht.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 für Alkanoylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder für Benzyloxycarbonylgruppe, R_2 für Wasserstoff oder Alkylgruppe mit 1-3 Kohlenstoffatomen, Q für Wasserstoff und R_4 für Wasserstoff steht.

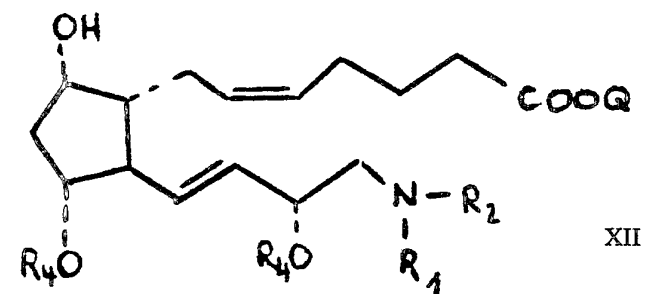
3. (+)-9 α ,11 α ,15(S)-Trihydroxy-16-(N-propylacetyl-amino)-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadiensäure als Verbindung nach Anspruch 1.

4. (+)-9 α ,11 α ,15(S)-Trihydroxy-16-(N-propyl-benzyl-oxycarbonyl-amino)-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadiensäure als Verbindung nach Anspruch 1.

5. Arzneimittelpräparate, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Wirkstoff pharmazeutisch annehmbare Verbindungen der allgemeinen Formel XII zusammen mit inerten, festen oder flüssigen Streck- und Trägerstoffen enthalten.

6. Arzneimittelpräparate nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Wirkstoff (+)-9 α ,11 α ,15(S)-Trihydroxy-16-(N-propylacetyl-amino)-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadiensäure oder (+)-9 α ,11 α ,15(S)-Trihydroxy-16-(N-propyl-benzyl-oxycarbonyl-amino)-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadiensäure enthalten.

7. Verfahren zur Herstellung neuer, racemer oder optisch aktiver 17-Aza-PGF_{2 α} -Derivate der allgemeinen Formel XII



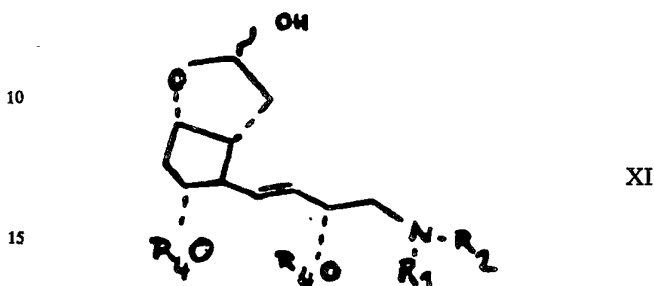
worin

R_1 für Wasserstoff, niedere Alkanoyl- oder Trihalogenalkanoylgruppe, gegebenenfalls substituierte Benzoylgruppe oder niedere Alkoxycarbonylgruppe, gegebenenfalls substituierte Phenoxy-carbonyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe steht,

R_2 Wasserstoff oder Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen und

R_4 Wasserstoff bedeutet und

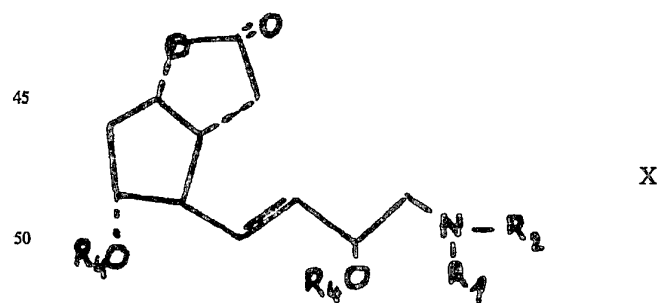
Q für Wasserstoff oder ein Kation steht, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel XI



worin die Bedeutung von R_1 und R_2 die gleiche wie oben 20 ist und R_4 Wasserstoff oder eine Tetrahydropyranyl-, Trialkylsilyl- oder p-Phenylbenzoylschutzgruppe bedeutet, mit einem aus Triphenyl-(4-carboxybutyl)-phosphoniumsalz bereiteten Phosphoran umgesetzt, allfällig vorhandene Schutzgruppen abgespalten und gegebenenfalls die erhaltene Carbon- 25 säure in ein Salz überführt.

8. Verfahren zur Herstellung neuer, racemer oder optisch aktiver 17-Aza-PGF_{2 α} -Derivate der allgemeinen Formel XII, worin R_1 , R_2 und Q die in Anspruch 7 angegebene Bedeutung haben und R_4 eine Tetrahydropyranyl-, Trialkylsilyl- oder p-Phenylbenzoylgruppe bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel XI, worin die Bedeutung von R_4 die gleiche wie oben angegeben ist, mit einem aus Triphenyl-(4-carboxybutyl)-phosphoniumsalz bereiteten Phosphoran umgesetzt und gegebenenfalls die erhaltene Carbonsäure in ein Salz überführt.

9. Verfahren zur Herstellung neuer, racemer oder optisch aktiver 17-Aza-PGF_{2 α} -Derivate der allgemeinen Formel XII, worin R_1 , R_2 und Q die in Anspruch 7 angegebene Bedeutung haben und R_4 Wasserstoff bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel X

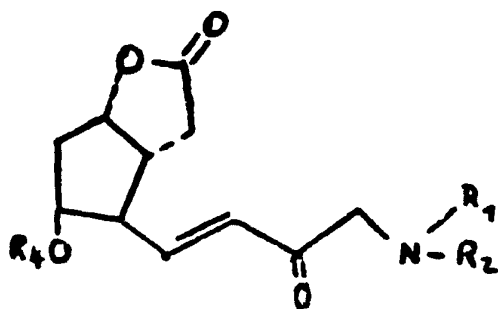


worin die Bedeutung von R_1 und R_2 die gleiche wie oben ist 55 und R_4 Wasserstoff oder eine Tetrahydropyranyl-, Trialkylsilyl- oder p-Phenylbenzoylschutzgruppe bedeutet, mit komplexen Metallhydriden reduziert, die erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel XI, worin die Bedeutung von R_4 die gleiche wie oben für Formel XI angegeben ist, mit einem 60 aus einem Triphenyl-(4-carboxybutyl)-phosphoniumsalz bereiteten Phosphoran umgesetzt, allfällige vorhandene Schutzgruppen abgespalten und gegebenenfalls die erhaltene Carbonsäure in ein Salz überführt.

10. Verfahren zur Herstellung neuer, racemer oder optisch aktiver 17-Aza-PGF_{2 α} -Derivate der allgemeinen Formel XII, worin R_1 , R_2 und Q die in Anspruch 7 angegebene Bedeutung haben und R_4 eine Tetrahydropyranyl-, Trialkylsilyl- oder p-Phenylbenzoylgruppe bedeutet, dadurch ge-

kennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel X, worin die Bedeutung von R_4 die gleiche wie oben angegeben ist, mit komplexen Metallhydriden reduziert und die erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel XI, worin die Bedeutung von R_4 die gleiche wie oben angegeben ist, mit einem aus einem Triphenyl-(4-carboxybutyl)-phosphoniumsalz bereiteten Phosphoran umsetzt und gegebenenfalls die erhaltene Carbonsäure in ein Salz überführt.

11. Verfahren zur Herstellung neuer, racemer oder optisch aktiver 17-Aza-PGF_{2α}-Derivate der allgemeinen Formel XII, worin R_1 , R_2 und Q die in Anspruch 7 angegebene Bedeutung haben und R_4 Wasserstoff bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel VIII



VIII

worin die Bedeutung von R_1 und R_2 die gleiche wie oben ist und R_4 Wasserstoff oder eine Tetrahydropyranyl-, Trialkylsilyl- oder p-Phenylbenzoylschutzgruppe bedeutet, mit einem komplexen Borhydrid reduziert, die erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel X, worin die Bedeutung von R_4 die gleiche wie oben für Formel X angegeben ist, mit komplexen Metallhydriden reduziert und die erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel XI mit einem aus einem Triphenyl-(4-carboxybutyl)-phosphoniumsalz bereiteten Phosphoran umsetzt, allfällig vorhandene Schutzgruppen abspaltet und gegebenenfalls die erhaltene Carbonsäure in ein Salz überführt.

12. Verfahren zur Herstellung neuer, racemer oder optisch aktiver 17-Aza-PGF_{2α}-Derivate der allgemeinen Formel XII, worin R_1 , R_2 und Q die in Anspruch 7 angegebene Bedeutung haben und R_4 eine Tetrahydropyranyl-, Trialkylsilyl- oder p-Phenylbenzoylgruppe bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel VIII, worin die Bedeutung von R_1 , R_2 und R_4 die gleiche wie oben ist, mit einem komplexen Borhydrid reduziert, die erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel X, worin die Bedeutung von R_4 die gleiche wie oben angegeben ist, mit komplexen Metallhydriden reduziert, die erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel XI mit einem aus einem Triphenyl-(4-carboxybutyl)-phosphoniumsalz bereiteten Phosphoran umsetzt und gegebenenfalls die erhaltene Carbonsäure in ein Salz überführt.

13. Verfahren zur Herstellung neuer, racemer oder optisch aktiver 17-Aza-PGF_{2α}-Derivate der allgemeinen Formel XII, worin Q eine Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen bedeutet und R_1 , R_2 und R_4 die in Anspruch 7 angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel XII, in der Q für Wasserstoff steht, gemäss dem Verfahren nach Anspruch 7 herstellt und die erhaltene Carbonsäure mit einem C₁₋₄-Alkanol verestert.

14. Verfahren zur Herstellung neuer, racemer oder optisch aktiver 17-Aza-PGF_{2α}-Derivate der allgemeinen Formel XII, worin Q eine Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen bedeutet und R_1 , R_2 und R_4 die in Anspruch 8 angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel XII, in der Q für Was-

serstoff steht, gemäss dem Verfahren nach Anspruch 8 herstellt und die erhaltene Carbonsäure mit einem C₁₋₄-Alkanol verestert.

15. Verfahren zur Herstellung neuer, racemer oder optisch aktiver 17-Aza-PGF_{2α}-Derivate der allgemeinen Formel XII, worin Q eine Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen bedeutet und R_1 , R_2 und R_4 die in Anspruch 9 angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel XII, in der Q für Wasserstoff steht, gemäss dem Verfahren nach Anspruch 9 herstellt und die erhaltene Carbonsäure mit einem C₁₋₄-Alkanol verestert.

16. Verfahren zur Herstellung neuer, racemer oder optisch aktiver 17-Aza-PGF_{2α}-Derivate der allgemeinen Formel XII, worin Q eine Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen bedeutet und R_1 , R_2 und R_4 die in Anspruch 10 angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel XII, in der Q für Wasserstoff steht, gemäss dem Verfahren nach Anspruch 10 herstellt und die erhaltene Carbonsäure mit einem C₁₋₄-Alkanol verestert.

17. Verfahren zur Herstellung neuer, racemer oder optisch aktiver 17-Aza-PGF_{2α}-Derivate der allgemeinen Formel XII, worin Q eine Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen bedeutet und R_1 , R_2 und R_4 die in Anspruch 11 angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel XII, in der Q für Wasserstoff steht, gemäss dem Verfahren nach Anspruch 11 herstellt und die erhaltene Carbonsäure mit einem C₁₋₄-Alkanol verestert.

18. Verfahren zur Herstellung neuer, racemer oder optisch aktiver 17-Aza-PGF_{2α}-Derivate der allgemeinen Formel XII, worin Q eine Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen bedeutet und R_1 , R_2 und R_4 die in Anspruch 12 angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel XII, in der Q für Wasserstoff steht, gemäss dem Verfahren nach Anspruch 12 herstellt und die erhaltene Carbonsäure mit einem C₁₋₄-Alkanol verestert.

40

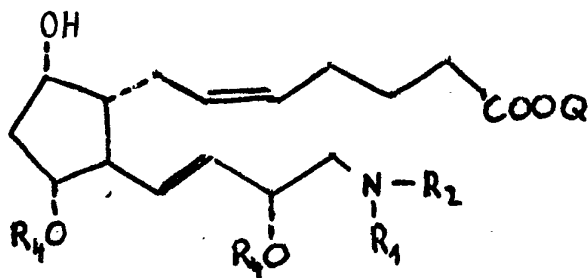
Die Erfindung betrifft neue 17-Aza-PGF_{2α}-Derivate, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und die diese Verbindungen enthaltenden Arzneimittelpräparate.

Es ist bekannt, dass die in der Natur vorkommenden, einen Cyclopentanring enthaltenden Fettsäuren mit 20 Kohlenstoffatomen — die Prostaglandine — ein breites biologisches Wirkungsspektrum besitzen (Pharmacol. Rev. 20, 1 [1969]). Eine dieser Verbindungen, das PGF_{2α}, kann mit besonderem Erfolg in der Frauenheilkunde verwendet werden (belgische Patentschrift Nr. 738 177).

In der Literatur befassen sich zahlreiche Publikationen mit den eine ähnliche Struktur wie die Prostaglandine aufweisenden Verbindungen, den sog. Prostaglandin-Analogen. In der holländischen Patentanmeldung Nr. 72 06.361 werden PGF_{2α}- und PGE-Analoga beschrieben, die in 17-Stellung ein Sauerstoffatom, eine Sulfinylgruppe oder eine Alkyliminogruppe und am Ende der unteren Seitenkette eine gegebenenfalls substituierte Aryl-, Benzyl- oder Furfurylgruppe enthalten. Den Verbindungen werden empfängnisverhütende, blutdrucksenkende und spasmolytische Wirkungen zugeschrieben.

In der holländischen Patentanmeldung Nr. 73 13.322 sind ähnliche Prostaglandin-Analoga beschrieben. Die Verbindungen enthalten am Ende der unteren Seitenkette des PG einwertige heterocyclische Gruppen.

Die Erfindung betrifft neue, raceme oder optisch aktive, pharmakologisch wertvolle 17-Aza-PGF_{2α}-Derivate. Die erfindungsgemässen Verbindungen entsprechen der allgemeinen Formel XII



XII

worin

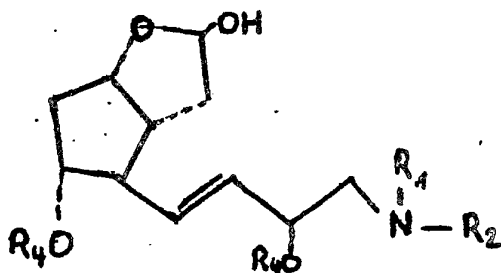
R₁ für Wasserstoff, niedere Alkanoyl- oder Trihalogenalkanoylgruppe, gegebenenfalls substituierte Benzoylgruppe oder niedere Alkoxy-carbonylgruppe, gegebenenfalls substituierte Phenoxycarbonyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe, steht,

R₂ Wasserstoff oder Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen und

R₄ Wasserstoff oder eine Tetrahydropyranyl-, Trialkylsilyl- oder p-Phenylbenzoylgruppe bedeutet und

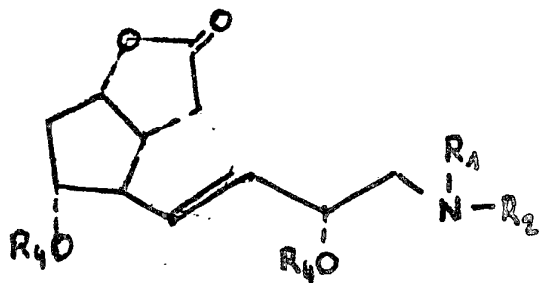
Q für Wasserstoff, Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder ein nicht-toxisches Kation steht.

Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel XII. Erfindungsgemäss werden die Verbindungen hergestellt, indem man Verbindungen der allgemeinen Formel XI



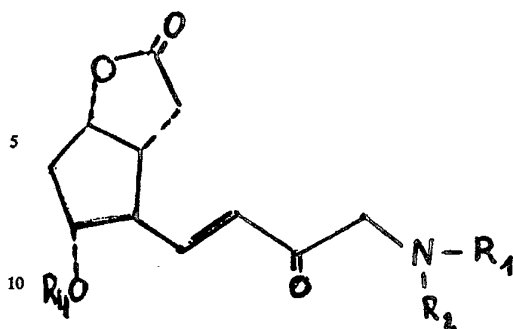
XI

worin die Bedeutung von R₁, R₂ und R₄ die gleiche wie oben ist, mit aus Triphenyl-(4-carboxybutyl)-phosphoniumsalz bereiteten Phosphoran umgesetzt, oder Verbindungen der allgemeinen Formel X



X

worin die Bedeutung von R₁, R₂ und R₄ die gleiche wie oben ist, mit komplexen Metallhydriden reduziert und die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel XI mit aus Triphenyl-(4-carboxybutyl)-phosphoniumsalz bereiteten Phosphoran umgesetzt, oder Verbindungen der allgemeinen Formel VIII



VIII

worin die Bedeutung von R₁, R₂ und R₄ die gleiche wie oben ist, mit komplexem Borhydrid reduziert, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel X mit komplexen Metallhydriden reduziert und die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel XI mit aus Triphenyl-(4-carboxybutyl)-phosphoniumsalz bereiteten Phosphoran umgesetzt, wobei man in die Verbindungen der allgemeinen Formeln X oder XI gewünschtenfalls eine Schutzgruppe R₄ einbringt oder gewünschtenfalls von den Verbindungen der allgemeinen Formeln VIII, X oder XI eine Schutzgruppe R₄ entfernt, und — wenn die erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel XII an Stelle von R₄ eine Schutzgruppe enthält — diese Schutzgruppe abspaltet, ferner gewünschtenfalls aus den als Substituenten R₁ gegebenenfalls substituierte Phenoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl- oder Alkoxy-carbonylgruppe enthaltenden Verbindungen der allgemeinen Formel XII die als Substituenten R₁ Wasserstoff enthaltenden Verbindungen der allgemeinen Formel XII durch Behandlung im sauren Medium herstellt oder gewünschtenfalls aus einer als Substituenten R₁ Wasserstoff enthaltenden Verbindung der allgemeinen Formel XII mit einem zur Abgabe einer niederen Alkanoylgruppe oder gegebenenfalls substituierten Benzoylgruppe geeigneten Agens die entsprechende, als R₁ eine niedere Alkanoylgruppe oder gegebenenfalls substituierte Benzoylgruppe enthaltende Verbindung der allgemeinen Formel XII herstellt, ferner gewünschtenfalls aus einer erhaltenen, als Substituenten Q Wasserstoff enthaltenden Verbindung der allgemeinen Formel XII durch Verestern die entsprechende, als Substituenten Q eine niedere Alkylgruppe enthaltende Verbindung der allgemeinen Formel XII herstellt oder gewünschtenfalls aus einer als Substituenten Q Wasserstoff enthaltenden Verbindung der allgemeinen Formel XII ein nicht-toxisches Salz herstellt und die Verbindungen der allgemeinen Formeln X, XI oder XII in ihre Epimere auftrennt.

Die erfindungsgemässen Verbindungen übertreffen in der Wirkung das natürliche PGF_{2α}. Sie vereinigen in günstiger Weise in sich die Prostaglandinwirkung mit einer α-adrenergen Reizwirkung.

Unter dem Ausdruck Alkanoylgruppe werden in der vorliegenden Beschreibung gerade oder verzweigte aliphatische Säureradikale mit 1-4 Kohlenstoffatomen verstanden, zum Beispiel Acetyl-, Propionyl-, n-Butyrylgruppe usw. Die Trihalogenalkanoylgruppe steht bevorzugt für Trifluoracetylgruppe. Als Substituenten der gegebenenfalls substituierten Benzoylgruppe kommen in Frage: Halogen, Alkyl-, Alkoxy-, Hydroxyl-, Nitro- und/oder Aminogruppe. Die niedere Alkoxy-carbonylgruppe kann zum Beispiel Methoxycarbonyl-, Äthylcarbonyl- oder Butoxycarbonylgruppe bedeuten. Die Phenoxycarbonylgruppe kann gegebenenfalls substituiert sein, wobei als Substituenten vorzugsweise die in Zusammenhang mit der Benzoylgruppe bereits genannten in Frage kommen.

Die Alkylgruppe R₂ und Q kann eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen sein, zum Beispiel Methyl-, Äthyl-, n-Propyl-, Isopropyl- oder n-Butylgruppe.

Als Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel XII kommen zum Beispiel das Natrium-, Kalium-, Calcium- oder Ammoniumsalz in Frage.

Unter den Verbindungen der allgemeinen Formel XII sind diejenigen bevorzugt, die an Stelle von R_1 eine Acetylgruppe, als R_2 eine n-Propylgruppe und als Substituenten Q Wasserstoff enthalten.

In den als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln VIII, X und XI steht R_4 für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe. Als Schutzgruppe kommen die in der Prostaglandinchemie üblichen Schutzgruppen in Betracht, zum Beispiel solche, die basischen Einwirkungen gegenüber stabil sind, sich in saurem Medium jedoch leicht abspalten lassen. Als Schutzgruppen R_4 seien hier die folgenden genannt: Tetrahydropyranylgruppe, Trialkylsilylgruppen, zum Beispiel Trimethylsilyl- oder Triäthylsilylgruppe, ferner p-Phenylbenzoylgruppe.

Die Schutzgruppen werden in an sich bekannter Weise in die Verbindungen eingebracht. Zur Ausbildung der Tetrahydropyranyl-Schutzgruppe setzt man die eine freie Hydroxylgruppe enthaltende Verbindung mit 3,4-Dihydro-2H-pyran um. Die Reaktion wird in einem Lösungsmittel oder ohne Lösungsmittel in Gegenwart einer Spur sauren Katalysators ausgeführt. Als Lösungsmittel werden chlorierte Kohlenwasserstoffe, zum Beispiel Dichlormethan, als saurer Katalysator ein wenig Phosphoroxychlorid oder p-Toluolsulfonsäure verwendet.

Die Trialkylsilylgruppen können durch Umsetzen mit Trialkylsilylchlorid eingebracht werden. Diese Reaktion wird bevorzugt in Gegenwart eines Säureakzeptors, zum Beispiel in Gegenwart von Pyridin, ausgeführt.

Die p-Phenylbenzoyl-Schutzgruppe kann mit Hilfe von p-Phenylbenzoylchlorid ausgebildet werden. Die Schutzgruppe kann sowohl in die Verbindungen der allgemeinen Formel X wie auch in die Verbindungen der allgemeinen Formel XI eingebracht werden.

Die Tetrahydropyranyl- und die Trialkylsilyl-Schutzgruppen können, nachdem die gewünschte Reaktion durchgeführt wurde, durch saure Behandlung abgespalten werden. Zu diesem Zweck kann vorteilhaft wässrige Essigsäure verwendet werden.

Die p-Phenylbenzoyl-Schutzgruppe tritt unter den basischen Bedingungen der Wittig-Reaktion von selbst aus. Soll sie jedoch in einer früheren Stufe des Verfahrens entfernt werden, so kann dies vorteilhaft in methanolischem Medium mit Kaliumcarbonat geschehen.

Aus den Verbindungen der allgemeinen Formel XI können mit der Wittig-Reaktion in an sich bekannter Weise die Verbindungen der allgemeinen Formel XII hergestellt werden. Als Wittig-Reagens wird aus einem Triphenyl-(4-carboxybutyl)-phosphoniumsalz bereitetes Phosphoran verwendet. Bevorzugt geht man so vor, dass man durch Reaktion von Natriumhydrid mit Dimethylsulfoxyd die Lösung von Dimsyl-natrium in Dimethylsulfoxyd herstellt und zu dieser Triphenyl-(4-carboxybutyl)-phosphoniumbromid gibt. Die auf diese Weise hergestellte Phosphoran-Lösung wird mit der Verbindung der allgemeinen Formel XI umgesetzt. Die erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel XII kann in an sich bekannter Weise, zweckmässig durch Säulenchromatographie (zum Beispiel an Silikagel), isoliert werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel XI können durch Reduktion von Verbindungen der allgemeinen Formel X hergestellt werden. Die Reduktion wird mit den in der Prostaglandinchemie üblichen Methoden ausgeführt. Vorzugsweise wird in einem apolaren Medium mit Diisobutyl-aluminiumhydrid bei Temperaturen zwischen 0 und -100°C , vorzugsweise -70 bis -80°C reduziert.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel X, die als Substituenten R_4 Wasserstoff enthalten, können vor der Reduktion an ihren beiden Hydroxylgruppen durch entsprechende Schutzgruppen (zum Beispiel Tetrahydropyranylgruppen) geschützt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel X werden durch Reduktion von Verbindungen der allgemeinen Formel VIII erhalten. Die Reduktion wird mit komplexen Borhydriden vorgenommen. Zum Beispiel sind Zinkborhydrid oder Natriumborhydrid in ätherischem Medium geeignet. Bei der Reduktion entstehen — abhängig von der räumlichen Stellung der Hydroxylgruppe in 15-Stellung des Prostaglandingerüsts — (S)- und (R)-Isomere. Bei der Reduktion mit Zinkborhydrid entstehen das der natürlichen Prostaglandin-Struktur entsprechende (S)-Isomer und das (R)-Isomer etwa im Verhältnis 1:1. Gemäss einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemässen Verfahrens wird mit Lithium-tri-(sek.-butyl)-borhydrid reduziert, wobei zum überwiegen- den Teil (etwa 80%) das gewünschte (S)-Isomer entsteht. Die Reduktion wird bevorzugt in einem Gemisch aus Tetrahydrofuran und Äther bei niedriger Temperatur, zweckmässig bei unter -100°C ausgeführt. Besonders vorteilhaft ist eine Reaktionstemperatur von etwa -130°C , die zweckmässig mit Hilfe eines Methylcyclohexan-Stickstoff-Bades eingestellt wird. Nach der Reduktion können die Verbindungen der allgemeinen Formel X gewünschtenfalls in an sich bekannter Weise, im allgemeinen säulenchromatographisch, in die (S)- und (R)-Isomeren aufgetrennt werden. Auf diese Trennung kann — insbesondere, wenn mit Lithium-tri-(sek.-butyl)-borhydrid reduziert wurde — auch verzichtet werden, da das Endprodukt der allgemeinen Formel XII ohnehin chromatographisch isoliert wird und in diesem Schritt die Möglichkeit besteht, die geringe Menge des unerwünschten Isomeres abzutrennen.

Die als Schutzgruppe R_4 p-Phenylbenzoylgruppen enthaltenden Verbindungen der allgemeinen Formel X können durch basische Behandlung, vorzugsweise mit Kaliumcarbonat, von den Schutzgruppen befreit werden.

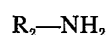
Die als Substituenten R_1 Phenoxycarbonyl- oder Alkoxy-carbonylgruppe enthaltenden Verbindungen der allgemeinen Formel XII können durch saure Behandlung zu den entsprechenden, als Substituenten R_1 Wasserstoff enthaltenden Verbindungen der allgemeinen Formel XII umgesetzt werden. Die saure Behandlung wird vorzugsweise in einem Bromwasserstoff-Eisessig-Gemisch vorgenommen.

Die als Substituenten R_1 Wasserstoff enthaltenden Verbindungen der allgemeinen Formel XII können mittels zur Abgabe einer niederen Alkanoylgruppe beziehungsweise gegebenenfalls substituierten Benzoylgruppe geeigneten Agentien alkanoyliert beziehungsweise benzoiliert werden. Geeignete Agentien sind zum Beispiel Acetylchlorid, Essigsäureanhydrid oder Benzoylchlorid.

Verbindungen der allgemeinen Formel XII, die als Substituenten Q Wasserstoff enthalten, können durch Verestern zu den entsprechenden, als Substituenten Q eine niedere Alkylgruppe enthaltenden Verbindungen der allgemeinen Formel XII umgesetzt werden. Die Veresterung wird in an sich bekannter Weise, zum Beispiel mit Diazomethan, vorgenommen. Ferner können aus den als Substituenten Q Wasserstoff enthaltenden Verbindungen der allgemeinen Formel XII in an sich bekannter Weise durch Umsetzen mit einer Base Salze gebildet werden.

Die als Ausgangsstoffe erforderlichen Verbindungen der allgemeinen Formel VIII sind neue Verbindungen. Sie können in folgender Weise hergestellt werden:

Ein Amin der allgemeinen Formel I



wird in an sich bekannter Weise in Gegenwart eines Säureakzeptors mit einem Säurechlorid der allgemeinen Formel II

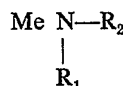


worin die Bedeutung von R'_1 Alkanoyl-, Trihalogenalkanoyl- oder gegebenenfalls substituierte Benzoylgruppe ist, acyliert. Zur Herstellung von als Substituenten R_1 Alkoxycarbonyl-, Trihalogenalkoxycarbonyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe enthaltenden Verbindungen der allgemeinen Formel III

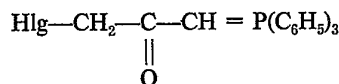


wird das Amin der allgemeinen Formel I mit Chlorameisensäurealkyl- oder -phenylester umgesetzt.

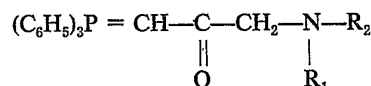
Das saure Proton der Verbindungen der allgemeinen Formel III wird mittels einer starken Base, zum Beispiel einem Alkylolithium, vorzugsweise Butyllithium, oder mit Alkalihydriden gegen ein Alkalimetallatom ausgetauscht. Die dabei erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel IV



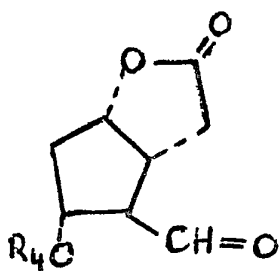
worin Me für Alkalimetallatom steht und die Bedeutung von R_1 und R_2 die gleiche wie oben ist, werden mit einem Phosphoran der allgemeinen Formel V



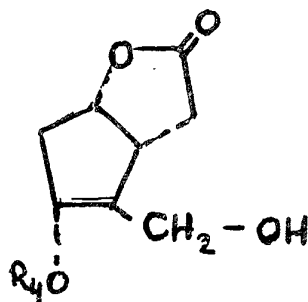
worin Hlg für Halogenatom steht, umgesetzt. Bei dieser in an sich bekannter Weise ausgeführten Reaktion werden Verbindungen der allgemeinen Formel VI



erhalten. Diese werden mit einem Corey-Aldehyd der allgemeinen Formel VIIa



worin die Bedeutung von R_4 die gleiche wie oben ist, umgesetzt. Das Corey-Aldehyd wird wegen seiner Zersetzlichkeit zweckmässig in situ durch Oxydation des entsprechenden Alkohols der allgemeinen Formel VIIa



II

Die erfindungsgemässen Verbindungen weisen verschiedene, therapeutisch wertvolle Wirkungen auf. Bei den biochemischen Versuchen wurde am in Krebs-Ringer-Bicarbonatölösung aufgehängten Rattenuterus eine Wirkung nachgewiesen, die mit der des $\text{PGF}_{2\alpha}$ identisch ist und in der gleichen Grössenordnung liegt.

III

In Gegenwart von adrenerg-blockierenden Substanzen wird durch die erfindungsgemässen Verbindungen eine stärkere Kontraktion ausgelöst.

Die Verbindungen erhöhen im epididimalen Fettgewebe von Ratten die Lipolyse. Ihre Wirkung ist stärker als die der natürlichen Katecholamine.

Aus diesen Ergebnissen kann gefolgert werden, dass die Verbindungen zwei verschiedene Wirkungen in sich vereinigen: abhängig von den Organen und dem Untersuchungsmedium verhalten sie sich wie Katecholamin beziehungsweise wie Prostaglandin. Werden Katecholamin-Inhibitoren verwendet, so tritt der Prostaglandincharakter in den Vordergrund. Unter therapeutischen Gesichtspunkten ist die an Fettgewebe und an der glatten Muskulatur, insbesondere am Uterus, nachgewiesene Wirkung am interessantesten.

IV

Die erfindungsgemässen Verbindungen können zur Regelung der Magenausscheidungen sowie zum Dispergieren der Thrombose verursachenden Blutplättchenagglomerate verwendet werden. Die anzuwendende Dosis beträgt vorzugsweise $0,1 \mu\text{g} - 5 \mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{min}$ in Form einer Infusion. Diese Dosis kann auch zur Regelung des Fettsäurestoffwechsels eingesetzt werden.

V

Die glatte Muskulatur stimulierende Wirkung der erfindungsgemässen Verbindungen kann unter Verwendung von Dosen zwischen $0,001 - 25 \mu\text{g}/\text{kg}$ einestils zur Potenzierung von bekannten, die glatte Muskulatur stimulierenden Verbindungen therapeutisch genutzt werden. Zum anderen können die Verbindungen sowohl bei Menschen wie auch bei Tieren zum Einleiten der Geburt, zur Schwangerschaftsunterbrechung, zur Regelung der Menstruation und der Erweiterung der Cervix intravaginal, intrauterin oder intravenös in einer einmaligen Dosis von $1 \mu\text{g} - 20 \text{mg}$ oder intravenös als Infusion mit einer Infusionsgeschwindigkeit von $5 - 50 \text{mg}/\text{kg} \cdot \text{h}$ angewendet werden. Die genaue Dosis hängt vom Alter, dem Zustand und dem Gewicht des Kranken beziehungsweise des Tieres ab.

VII

Zum Gegenstand der Erfindung gehören ferner die die Verbindungen der allgemeinen Formel XII oder deren Salze enthaltenden Arzneimittelpräparate. Die erfindungsgemässen Verbindungen können auf an sich bekannte Weise zu Arzneimittelpräparaten formuliert werden. Die Arzneimittelpräparate können feste (zum Beispiel Kapseln, Tabletten), halbfeste (zum Beispiel Salben) oder flüssige (zum Beispiel Lösungen, Suspensionen, Emulsionen) Formulierungen sein. Die Präparate werden bevorzugt parenteral oder vaginal verabreicht. Die Formulierungen enthalten neben dem Wirkstoff die in der Pharmazie üblichen Streck- und Trägerstoffe.

Die Erfindung wird an Hand der folgenden Beispiele näher erläutert.

60

Beispiel 1

In einem mit Rührer, Rückflusskühler, Thermometer und Tropftrichter ausgerüsteten Vierhalskolben des Volumens 1000 ml werden 12 g einer mit Paraffinöl bereiteten 20%igen Natriumhydridsuspension (0,1 Mol) vorgelegt und dann 358 ml wasserfreies Dimethoxyäthan zugegeben. Zu der Suspension wird bei Raumtemperatur unter Rühren die Lösung von 10,1 g (0,1 Mol) N-Propylacetamid in 50 ml was-

serfreiem Dimethoxyäthan gegeben. Das Gemisch wird am Rückfluss 2 Stunden lang gekocht und dann auf Raumtemperatur abgekühlt, wobei die Lösung des gebildeten Amidnatriumsalzes zu einem Niederschlag geliert. Zu dem Reaktionsgemisch wird die Suspension von 35,3 g (0,1 Mol) Triphenylchloroacetylphosphoran in 50 ml wasserfreiem Dimethoxyäthan gegeben. Das Reaktionsgemisch wird weitere zwei Stunden lang gerührt, wobei das ausgefallene Amidnatriumsalz wieder in Lösung geht. Dann wird das Dimethoxyäthan abdestilliert, der Rückstand wird in Äthylacetat aufgenommen, die Lösung zuerst mit Wasser, dann mit Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhält 44-56 g rohes Triphenyl-(N-propyl-acetyl-amino)-acetylphosphoran. Dieses wird aus einem Tetrahydrofuran-Äther-Gemisch umkristallisiert, wobei 34,7 g (83 %) Substanz erhalten werden. Schmelzpunkt: 147-148°C.

IR: 3080, 1640, 1535, 750, 720, 695 cm^{-1} .

PMR (CDCl_3): $\delta=7,4-8,0$ (m, 15H, aromatisch), $\delta=3,65-4,25$ (kompl., 3H, $\text{PCH}+\text{COCH}_2\text{N}$), $\delta=3,52$ (t, 2H, NCH_2 , $J=7\text{Hz}$), $\delta=2,17$ (s, 3H, COCH_3), $\delta=1,1-2,0$ (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), $\delta=0,9$ (t, 3H, CH_2CH_3).

Beispiel 2

In einen mit Tropftrichter, Rührer, in dem Kolben reichendem Thermometer und CaCl_2 -Trockenaufsatz ausgerüsteten Vierhalskolben des Volumens 2 l werden 290 ml einer mit Tetrachlorkohlenstoff bereiteten Chlorklösung der Konzentration 0,049 g/ml (0,2 Mol) vorgelegt. Die Lösung wird in einem Chloroform-Trockeneis-Bad auf -10°C gekühlt und dann bei dieser Temperatur die Lösung von 24,8 g (0,2 Mol) Thioanisol in 200 ml wasserfreiem Dichlormethan zugegeben. Das Gemisch wird 30 Minuten lang gerührt und dann auf -25°C abgekühlt. Nach Zutropfen von 35,2 g (0,1 Mol) $(-)-3,3a\beta,4,5,6,6a\beta$ -Hexahydro-4 β -hydroxymethyl-5 α -(4-phenylbenzoyloxy)-2-oxo-cyclopenta[b]furan wird das Gemisch bei -25°C noch zwei Stunden lang gerührt. Dann tropft man 40,4 g (0,4 Mol) Triäthylamin in 200 ml Dichlormethan zu und lässt die Temperatur auf Raumtemperatur ansteigen. Das Reaktionsgemisch wird in 1 Liter wässrige n Salzsäure eingegossen, die wässrige Phase abgetrennt, die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei vermindertem Druck eingedampft. Nach dem sich das rohe Produkt verfestigt hat, wird es in kaltem Äther suspendiert. Die weissen Kristalle werden abfiltriert. 26,4 g $(-)-3,3a\beta,4,5,6,6a\beta$ -Hexahydro-4 β -formyl-5 α -(4-phenylbenzoyloxy)-2-oxo-2H-cyclopenta[b]furan werden erhalten. Diese Verbindung der allgemeinen Formel VII wird in einem Rundkolben von 250 ml Volumen zu der Lösung von 34,2 g (0,082 Mol) Triphenyl-(N-propylacetyl-amino)-acetylphosphoran in 100 ml Dichlormethan gegeben. (Zu dem Reaktionsgemisch kann als Katalysator 0,01 Mol Buttersäure gegeben werden).

Die Lösung wird über Nacht stehen gelassen, dann mit 200 ml Dichlormethan verdünnt und zuerst mit 200 ml n Salzsäure der Temperatur 0°C , dann mit 100 ml Wasser ausgewaschen. Die organische Phase wird getrocknet und eingedampft. Man erhält 63 g $(-)-3,3a\beta,4,5,6,6a\beta$ -Hexahydro-4 β -[3-oxo-4-(N-propylacetylamin)-1-trans-butenyl]-5 α -(4-phenylbenzoyloxy)-2-oxo-2H-cyclopenta[b]furan. Das eingedampfte Reaktionsgemisch wird auf 800 g Silikagel mit Äthylacetat chromatographiert. 28,9 g (59,2 %) gereinigtes Produkt werden in Form eines gelben Öles erhalten. $R_f=0,3$ (5 % Methanol-Äthylacetat).

IR (Flüssigkeitsfilm): 3080, 2900, 1780, 1720, 1700, 1650, 975, 755 und 695 cm^{-1} .

PMR (CDCl_3) $\delta=7,2-8,2$ (m, 9H, arom. Protonen), $\delta=6,2-7,2$ (d+dd, 2H, trans-Olefinprotonen, $J=36\text{ Hz}$),

$\delta=4,9-5,5$ (m, 2H, OCH), $\delta=4,3$ (s, 2H, COCH_2N), $\delta=3,0-3,4$ (m, 2H, CH_2N), $\delta=2,13$ (s, 3H, COCH_3), $\delta=0,9$ (t, 3H, CH_2CH_3).

5 Beispiel 3

In einem mit Rührer, Widerstandsthermometer, Gaseinleitungsstutzen, Tetrahydrofuran-Blasenaufsatz und einer Silikongummikappe versehenen trockenen Rundkolben von 250 ml Volumen werden 30 ml (0,03 Mol) Li-selektrid (die mit Tetrahydrofuran bereitet einmolare Lösung von Lithiumtri-[sek.-butyl]-borhydrid), 160 ml wasserfreier Äther und 20 ml wasserfreies Tetrahydrofuran vorgelegt. Die Lösung wird im langsamen Argonstrom in einem Bad aus Methylcyclohexan oder Äther-Petroläther und flüssigem Stickstoff auf -130°C abgekühlt. Zu der Lösung des Li-selektrides werden bei -127°C unter intensivem Rühren innerhalb von 30 Minuten mit einer Injektionsspritze durch die Silikonkappe hindurch 4,9 g (0,01 Mol) $(-)-3,3a\beta,4,5,6,6a\beta$ -Hexahydro-4 β -[3-oxo-4-(N-propyl-acetyl-amino)-1-1-trans-butenyl]-5 α -(4-phenylbenzoyloxy)-2-oxo-2H-cyclopenta[b]furan in 20 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei -127 bis -130°C eine Stunde lang gerührt. Der Verlauf der Reaktion wird schichtchromatographisch verfolgt (5 % Methanol-Äthylacetat, R_f der Ausgangs-
25 verbindung: 0,3; nach Reduktion der Oxogruppe in der Seitenkette: 0,27).

Der Überschuss des Reduktionsmittels wird mit 5 ml Methanol zersetzt, dann das Reaktionsgemisch kalt in 500 ml einmolare wässrige Natriumhydrogensulfatlösung gegossen, die organische Phase abgetrennt und mit $3 \times 100\text{ ml}$ Äthylacetat ausgeschüttelt. Die vereinigten Extrakte werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum auf 100 ml eingengt. Nach Verdünnen mit 200 ml Petroläther wird das Gemisch auf eine mit 200 g Silikagel der Korngrösse 0,063-0,2 mm gefüllte Säule aufgebracht. Die Alkylborane werden mit einem im Verhältnis 2:1 bereiteten Gemisch aus Petroläther und Äthylacetat ausgewaschen und das gewünschte Produkt mit 5 % Methanol enthaltendem Äthylacetat eluiert. Die Fraktionen mit einem R_f -Wert von 0,27 werden vereinigt und eingedampft. Man erhält 3,1 g (63,3 %) $(-)-3,3a\beta,4,5,6,6a\beta$ -Hexahydro-2-oxo-4 β -[3S]-3-hydroxy-4-(N-propyl-acetylamin)-trans-1-butenyl]-5 α -(4-phenylbenzoyloxy)-2H-cyclopenta[b]furan. Aus den Übergangsfractionen können weitere 0,4 g (8,15 %) Produkt isoliert werden, wodurch die Gesamtausbeute auf 3,5 g (71,5 %) ansteigt. Das Produkt ist ein gelbes Öl. R_f : 0,27 (5 % Methanol-Äthylacetat).

IR (Flüssigkeitsfilm): 3450, 3080, 2950, 2980, 1770, 1725, 750, 700 cm^{-1} .

PMR (CDCl_3) $\delta=7,4-8,3$ (m, 9H, arom. Protonen), $\delta=5,8$ (m, 2H, Olefinprotonen), $\delta=5,5-5,5$ (m, 2H, OCH), $\delta=4,45$ (m, 1H, OCH , Allyl), $\delta=3-3,6$ (m, 4H, NCH_2), $\delta=2,13$ (s, 3H, COCH_3), $\delta=0,9$ (t, 3H, $J=6\text{Hz}$, CH_2CH_3).

55 Beispiel 4

In einem Rundkolben von 250 ml Volumen werden 4,9 g (0,01 Mol) $(-)-3,3a\beta,4,5,6,6a\beta$ -Hexahydro-2-oxo-4 β -[3S]-3-hydroxy-4-(N-propyl-acetylamin)-trans-1-butenyl]-5 α -(4-phenylbenzoyloxy)-2H-cyclopenta[b]furan in 50 ml wasserfreiem Methanol gelöst und zu der Lösung 1,5 g (0,011 Mol) geglihtes und fein pulverisiertes Kaliumcarbonat gegeben. Auf den Kolben wird ein CaCl_2 -Trockenaufsatz aufgesetzt und die Suspension bei Raumtemperatur mit einem Magnetrührer gerührt. Nach einer Stunde ist die schichtchromatographisch verfolgte Reaktion beendet (R_f der Ausgangs-
65 verbindung: 0,27, nach Abspalten der Schutzgruppe: 0,05, R_f des 4-Phenylbenzoesäuremethylesters: 0,95; in 15 % Methanol enthaltendem Äthylacetat).

Das Reaktionsgemisch wird mit 1 molar salzsaurem Methanol auf pH 6 angesäuert, das Methanol wird dann im Vakuum abdestilliert. Der halb feste, halb ölige, aus mehreren Komponenten bestehende Rückstand wird in 100 ml eines im Verhältnis 2:1 bereiteten Gemisches aus Petroläther und Äthylacetat aufgenommen und auf eine Silikagelsäule aufgebracht. Der 4-Phenylbenzoesäuremethylester wird mit dem gleichen Lösungsmittelgemisch ausgewaschen und dann das (–)-3,3aβ,4,5,6,6aβ-Hexahydro-2-oxo-5α-hydroxy-4β-[(3S)-3-hydroxy-4-(N-propyl-acetyl-amino)-trans-1-butenyl]-2H-cyclopenta[b]furan mit 10% Methanol enthaltendem Äthylacetat eluiert. 2,93 g (93,4%) Produkt werden in Form eines gelben Öles erhalten. R_f : 0,33 (in 10% Methanol enthaltendem Äthylacetat).

IR (Flüssigkeitsfilm): 3450, 2950, 2980, 1775, 1635 cm^{-1} .

PMR (CDCl_3): $\delta=5,65$ (m, 2H, Olefinprotonen), $\delta=5,0$ (m, 1H, OCH Lacton), $\delta=4,35$ (m, 1H, OCH Allylproton), $\delta=4,10$ (m, 1H, OCH₂), ferner erscheinen hier die austauschbaren OH Protonen mit 2H-Intensität, $\delta=3,1-3,5$ (m, 4H, NCH_2), $\delta=2,13$ (s, 3H, COCH_3), $\delta=0,9$ (t, 3H, CH_2CH_3 , $J=7\text{Hz}$).

Beispiel 5

In einen mit Rührer, Thermometer, Gaseinleitungsstutzen, Tropftrichter und wasserfreiem Tetrahydrofuranblasenaufsatz ausgerüsteten, trockenen Vierhalskolben wird die Lösung von 3,1 g (0,01 Mol) (–)-3,3aβ,4,5,6,6aβ-Hexahydro-2-oxo-5α-hydroxy-4β-[(3S)-3-hydroxy-4-(N-propyl-acetyl-amino)-trans-1-butenyl]-2H-cyclopenta[b]furan in 70 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran eingefüllt, das Gefäß mit trockenem Argon durchgespült und dann im langsamen Argonstrom auf -78°C abgekühlt (Aceton-Trockeneis-Bad).

In die abgekühlte Lösung wird innerhalb von 30 Minuten unter intensivem Rührer die Lösung von 6,4 g (0,046 Mol) Diisobutyl-aluminiumhydrid in 70 ml wasserfreiem Toluol eingetropft.

Die anfängliche Gasentwicklung hört bereits vor Beendigung der Zugabe auf. Das Reaktionsgemisch wird bei -78°C eine Stunde lang gerührt. Eine dem Gemisch entnommene Probe wird schichtchromatographisch untersucht und zeigt nach Mikroaufarbeitung mit Äthylacetat und Ammoniumchlorid den vollständigen Ablauf der Reaktion an.

Das Reaktionsgemisch wird mit 10 ml 2m Natriumhydrogensulfatlösung zersetzt und das Bad entfernt. Man lässt die Temperatur auf 0°C ansteigen und stellt dann mit 2m Natriumhydrogensulfatlösung den PH-Wert des Gemisches auf 3-4 ein. In einem Scheidetrichter wird die wässrige Phase abgetrennt und mit 6×50 ml Äthylacetat angeschüttelt. Die vereinigten Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. 3 g (97%) rohes (–)-3,3aβ,4,5,6,6aβ-Hexahydro-2,5α-dihydroxy-4β-[(3S)-3-hydroxy-4-(N-propyl-acetyl-amino)-trans-1-butenyl]-2H-cyclopenta[b]furan werden als gelbes Öl erhalten. Eine analytische Probe wird auf einer Silikagelsäule mit 20% Methanol enthaltendem Äthylacetat hergestellt. Die Fraktionen mit einem R_f -Wert von 0,095 (Äthylacetat: Essigsäure = 20:4) werden gesammelt.

IR (Flüssigkeitsfilm): 3400, 2950, 2975, 1630, 1010, 1060, 1070, 1110 cm^{-1} .

PMR (CDCl_3): $\delta=5,65$ (m, 3H, 2 Olefinprotonen + OCHO), $\delta=4,4,7$ (m, 3H, OCH Allyl, OCH₂ 5β, OCH₂ 6aβ), ausserdem erscheinen hier die austauschbaren Protonen mit 3H-Intensität, $\delta=3,1-3,65$ (m, 4H, NCH_2), $\delta=2,13$ (s, 3H, COCH_3), $\delta=0,9$ (t, 3H, CH_2CH_3).

Beispiel 6

Ein ausgetrockneter Vierhalskolben von 500 ml Volumen wird über einem Magnetrührer angeordnet. In die Schliff-

fe werden ein Gaseinleitungsstutzen, ein Vakuumschluss, eine Silikongummikappe und in den freibleibenden Schliff ein Schliffstopfen eingebaut. Der Kolben wird mit Argon durchgespült. Dann werden 10,8 g einer mit Paraffinöl bereiteten 20%igen Natriumhydrid-Suspension (0,09 Mol) vorgelegt und mit einer Injektionsspritze 10 ml wasserfreier Petroläther zugegeben. Das Gemisch wird mit dem Magnetrührer suspendiert. Nach dem Absetzen wird die das Öl gelöste enthaltende Petrolätherphase mit der Injektionsspritze abgesaugt. Diese Arbeitsgangfolge wird noch zweimal wiederholt, dann wird der letzte Rest Petroläther im Vakuum entfernt.

Zu dem vom Öl befreiten Natriumhydrid werden 150 ml wasserfreies Dimethylsulfoxid gegeben. Der Kolben wird, während der Gasraum mit Argon gespült wird, mit einem in den Kolben reichenden Thermometer und einem Dimethylsulfoxidblasenaufsatz versehen. Dann wird die Suspension auf dem Ölbad langsam auf 75°C erwärmt. Ab 60°C ist eine Wasserstoffentwicklung zu beobachten, die nach etwa 30 Minuten aufhört. Die hellgelbe Lösung wird bei $70-75^\circ\text{C}$ etwa eine Stunde lang gerührt, dann auf $15-20^\circ\text{C}$ gekühlt und mit 20 g (0,045 Mol) Triphenyl-(4-carboxybutyl)-phosphoniumbromid versetzt. Dieses wird in 4 Portionen zugegeben, und das zum Dosieren benutzte Gefäß wird anschließend mit 50 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxid in das Reaktionsgemisch ausgespült. Ein sofort erfolgender Farbumschlag nach rot zeigt die Bildung des Phosphorans an. Die Lösung wird bei Raumtemperatur 30 Minuten lang gerührt, dann werden 3,12 g (0,01 Mol) (–)-3,3aβ,4,5,6,6aβ-Hexahydro-2,5α-dihydroxy-4β-[(3S)-3-hydroxy-4-(N-propyl-acetyl-amino)-trans-1-butenyl]-2H-cyclopenta[b]furan zugegeben, die in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst sind. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur gerührt. Eine nach 18 Stunden entnommene Probe zeigt, nach Zersetzen mit Äthylacetat und Natriumhydrogensulfat chromatographisch untersucht, das Ende der Reaktion an (R_f der Verbindung der allgemeinen Formel XII: 0,23; R_f der Verbindung der allgemeinen Formel XI: 0,09; Äthylacetat: Essigsäure = 20:4).

Das Reaktionsgemisch wird in ein Gemisch aus 400 ml 2m Natriumhydrogensulfatlösung, 100 ml Eis und 150 ml Äthylacetat eingegossen. Die Phasen werden in einem Scheidetrichter gut durchgeschüttelt, dann wird die organische Phase entfernt. Die wässrige Phase wird bei pH = 1 mit 6×100 ml Äthylacetat extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und mit 3×50 ml Natronlauge einer Temperatur von 0°C ausgewaschen. Die Laugenextrakte werden vereinigt und nach Zugabe von 100 ml Äthylacetat bei 0°C mit 2m Natriumhydrogensulfatlösung vorsichtig erneut auf pH 3 angesäuert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und dann eingedampft. 3,7 g Rohprodukt werden in Form eines dunkelbraunen Öles erhalten. Das Rohprodukt wird an 300 g Silikagel mit Äthylacetat-Essigsäure im Verhältnis 20:4 chromatographiert. Die in einem Methanol-Äthylacetat-Essigsäure-Gemisch im Verhältnis 5:20:4 einen R_f -Wert von 0,62 aufweisenden Fraktionen werden als Produktfraktionen gesammelt. Das Produkt, 2,2 g (62,5%) (+)-9α,11α,15(S)-Trihydroxy-16-(N-propyl-acetyl-amino)-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-trans-prostadiensäure (N-Acetyl-17-aza-PGF_{2α}), ist mit Spuren von Essigsäure verunreinigt. Diese können durch erneutes Chromatographieren an 100 g Silikagel mit Aceton als Eluiermittel beseitigt werden. Gewicht der Hauptfraktion: 1,73 g (78%, auf das chromatographierte Rohprodukt bezogen) eines gelben, viskosen Öles. R_f : 0,62 (Methanol: Äthylacetat: Essigsäure = 5:20:4).

PMR (CDCl_3): $\delta=5,6$ und $\delta=5,4$ (m, 2H + 2H, trans- und cis-Olefinprotonen), $\delta=3,9$; 4,15 und 4,3 (1-1m, 3H, OCH in 9-Stellung, OCH in 11-Stellung und Allyl-OCH in

15-Stellung), ferner erscheinen hier die austauschbaren Protonen. $\delta=3,15-3,6$ (m, 4H, NCH_2), $\delta=2,13$ (s, 3H, COCH_3), $\delta=0,95$ (t, 3H, CH_2CH_3 , $J=7\text{Hz}$).

IR (Flüssigkeitsfilm): 3400, 1730, 1630, 1445, 1260, 1025 und 960 cm^{-1} .

Spezifisches Drehvermögen: $[\alpha]_D^{20} = +19^\circ (\pm 2^\circ)$ ($c=1,2$ in Tetrahydrofuran).

Beispiel 7

Es wird auf die im Beispiel 1 beschriebene Weise gearbeitet mit dem Unterschied, dass anstelle des N-Propylacetamides 19,3 g (0,1 Mol) N-Propyl-benzylurethan verwendet wurden. Man erhält 39,7 g (78%) Triphenyl-(N-propyl-benzylloxycarbonyl-amino)-acetonyl-phosphoran, das bei $111-112^\circ\text{C}$ schmilzt.

IR (in KBr): 1705, 1520, 1390, 1230, 1100, 740, 705, 695 cm^{-1} .

PMR (CDCl_3): $\delta=7,1-8$ (m, 2OH, arom. Protonen), $\delta=5,2$ (s, 2H, OCH_2), $\delta=3,9-4,8$ (m, 3H, $\text{PCH} + \text{COCH}_2\text{N}$).

Beispiel 8

Man arbeitet auf die im Beispiel 1 beschriebene Weise mit dem Unterschied, dass man anstelle des N-Propylacetamides 13,1 g (0,1 Mol) N-Propyläthylurethan verwendet. 35,1 g (78,3%) Triphenyl-(N-propyläthoxycarbonyl-amino)-acetonyl-phosphoran werden erhalten, das bei $92-94^\circ\text{C}$ schmilzt.

IR (in KBr): 1695, 1580, 1390, 1240, 1100, 750, 715, 695 cm^{-1} .

PMR (CDCl_3): $\delta=7,79$ (m, 15H, arom. Protonen), $\delta=3,9-4,6$ (m, 5H, $\text{PCH} + \text{COCH}_2\text{N} + \text{OCH}_2$; Quartett 4,1, $J=8\text{Hz}$).

Beispiel 9

Es wird auf die im Beispiel 2 beschriebene Weise gearbeitet mit dem Unterschied, dass statt des Triphenyl-(N-propyl-acetyl-amino)-acetonyl-phosphorans 41,8 g (0,082 Mol) Triphenyl-(N-propyl-benzylloxycarbonyl-amino)-acetonyl-phosphoran verwendet werden. 35,9 g (63%) $(-)-3,3a\beta,4,5,6,6a\beta$ -Hexahydro-2-oxo-4 β -[3-oxo-4-(N-propyl-benzylloxycarbonyl-amino)-1-trans-butenyl]-5 α -(4-phenylbenzoyloxy)-2H-cyclopenta[b]furan werden erhalten. R_f : 0,3 (Petroläther und Äthylacetat 1:1); R_f : 0,85 (Äthylacetat).

PMR (CDCl_3): $\delta=7,4-8,3$ (m, 14H, arom. Protonen), $\delta=6,15-7,2$ (d+dd, 2H, trans-Olefinprotonen; $J=36\text{ Hz}$), $\delta=5,0-5,5$ (m, 4H, 5 β und 6 $\alpha\beta$ -Protonen und Benzyl- CH_2), $\delta=4,25$ (s, 2H, COCH_2N), $\delta=3,3$ (t, 2H, NCH_2 , $J=7\text{Hz}$), $\delta=0,9$ (t, 3H, aliphatische Methylprotonen).

Beispiel 10

Man arbeitet auf die im Beispiel 3 beschriebene Weise mit dem Unterschied, dass statt $(-)-3,3a\beta,4,5,6,6a\beta$ -Hexa-

hydro-4 β -[3-oxo-4-(N-propylacetyl-amino)-1-trans-butenyl]-5 α -(4-phenyl-benzoyloxy)-2-oxo-2H-cyclopenta[b]furan 5,7 g (0,01 Mol) $(-)-3,3a\beta,4,5,6,6a\beta$ -Hexahydro-2-oxo-4 β -[3-oxo-4-(N-propyl-benzylloxycarbonyl-amino)-1-trans-butenyl]-5 α -(4-phenyl-benzoyloxy)-2H-cyclopenta[b]furan verwendet werden. 4,4 g (76,5%) $(-)-3,3a\beta(4,5,6,6a\beta)$ -Hexahydro-2-oxo-4 β -[(3S)-3-hydroxy-4-(N-propyl-benzylloxycarbonyl-amino)-1-trans-1-butenyl]-5 α -(4-phenylbenzoyloxy)-2H-cyclopenta[b]furan werden erhalten. R_f : 0,39 (Äthylacetat: Petroläther = 3:2). Das R-Epimere der Verbindung hat in dem gleichen Lösungsmittelgemisch einen R_f -Wert von 0,31.

PMR (CDCl_3): $\delta=7,3-8,2$ (m, 14H, arom. Protonen), $\delta=5,7$ (m, 2H, Olefinprotonen), $\delta=4,9-5,45$ (m, 4H, 5 β - und 6 $\alpha\beta$ -Protonen sowie die CH_2 -Protonen des Benzyls), $\delta=4,35$ (m, 1H, CHOH), $\delta=3-3,5$ (m, 4H, CH_2N).

Beispiel 11

Man arbeitet auf die im Beispiel 5 beschriebene Weise mit dem Unterschied, dass man statt des $(-)-3,3a\beta,4,5,6,6a\beta$ -Hexahydro-2-oxo-5 α -hydroxy-4 β -[(3S)-3-hydroxy-4-(N-propyl-acetyl-amino)-trans-1-butenyl]-2H-cyclopenta[b]furans 3,0 g (0,01 Mol) $(-)-3,3a\beta,4,5,6,6a\beta$ -Hexahydro-2-oxo-5 α -hydroxy-4 β -[(3S)-3-hydroxy-4-(N-propylbenzylloxycarbonyl-amino)-trans-1-butenyl]-2H-cyclopenta[b]furan verwendet. 2,9 g (97%) $(-)-3,3a\beta,4,5,6,6a\beta$ -Hexahydro-2,5 α -dihydro-4 β -[(3S)-3-hydroxy-4-(N-propylbenzylloxycarbonyl-amino)-trans-1-butenyl]-2H-cyclopenta[b]furan werden erhalten. R_f : 0,09 (Äthylacetat: Petroläther = 2:1).

PMR (CDCl_3): $\delta=5,75$ (m, 3H, Olefinprotonen + OCHO -Proton), $\delta=5,2$ (s, 2H, CH_2 -Protonen des Benzyls), $\delta=4,25-4,8$ (m, 3H, 5 β -, 6 $\alpha\beta$ - und CHOH -Allyl-Protonen), $\delta=3-3,5$ (m, 4H, CH_2N).

Beispiel 12

Man arbeitet auf die im Beispiel 6 beschriebene Weise mit dem Unterschied, dass man statt des $(-)-3,3a\beta,4,5,6,6a\beta$ -Hexahydro-2,5 α -dihydroxy-4 β -[(3S)-3-hydroxy-4-(N-propylacetyl-amino)-trans-1-butenyl]-2H-cyclopenta[b]furans 3,0 g (0,01 Mol) $(-)-3,3a\beta,4,5,6,6a\beta$ -Hexahydro-2,5 α -dihydroxy-4 β -[(3S)-3-hydroxy-4-(N-propyl-benzylloxycarbonyl-amino)-1-trans-butenyl]-2H-cyclopenta[b]furan verwendet. 3,17 g (65%) $(+)-9\alpha,11\alpha,15(\text{S})$ -Trihydroxy-16-(N-propyl-benzylloxycarbonyl-amino)-17,18,19,20-tetranor-5-cis-13-45-trans-prostadiensäure werden erhalten. R_f : 0,28 (Benzol: Dioxan:Essigsäure = 20:20:1).

PMR (CDCl_3): $\delta=5,6$ und $\delta=5,4$ (m, 2H=2H, trans- und cis-Olefinprotonen), $\delta=5,15$ (s, 2H, CH_2 -Protonen des Benzyls), $\delta=3,95$; 4,1 und 4,3 (1-1m, 3H, die Protonen des OCH in 9-Stellung, des OCH in 11-Stellung und des OCH des Allyls in 15-Stellung), $\delta=3-3,5$ (m, 4H, CH_2N), $\delta=0,85$ (t, 3H, Protonen des Methyls am Kettenende).