CH 645 369 A5

(19) SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.³: C 07 D 307/935
C 07 C 177/00
C 07 D 405/06
A 61 K 31/34

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

(12) PATENTSCHRIFT A5

(11) 645 369

(21) Gesuchsnummer: 5032/80

(22) Anmeldungsdatum: 30.06.1980

(30) Priorität(en): 05.07.1979 US 054720
05.07.1979 US 054811

(24) Patent erteilt: 28.09.1984

(45) Patentschrift veröffentlicht: 28.09.1984

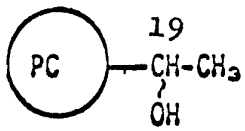
(73) Inhaber:
The Upjohn Company, Kalamazoo/MI (US)

(72) Erfinder:
Sih, John Charles, Kalamazoo/MI (US)

(74) Vertreter:
E. Blum & Co., Zürich

(54) Prostacyclin-derivate und diese enthaltende pharmazeutische Präparate.

(57) Es werden Prostacyclin-derivate beschrieben, die 19-Hydroxyverbindungen sind und die folgende Formel 4



aufweisen, sowie ferner entsprechende Verbindungen, bei denen an das Kohlenstoffatom 19 statt des Wasserstoffatomes eine weitere Methylgruppe gebunden ist. In den fraglichen Verbindungen hat die Gruppe der Formel

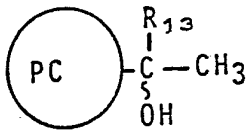


die im Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung.

Diese Verbindungen haben eine pharmazeutische Wirksamkeit, die in der gleichen Richtung liegt, wie diejenige von Prostaglandin, das heisst sie führen zu einer Senkung des Fettgehaltes im Blut, zu einer Hemmung der Sekretion im Magen-Darm-Trakt und dienen auch zur Behandlung von Asthma. Pharmazeutische Präparate, welche diese Prostacyclin-derivate enthalten, werden beschrieben.

PATENTANSPRÜCHE

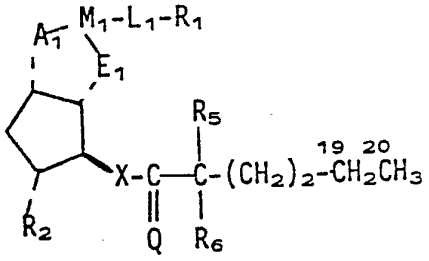
1. Prostacyclin-derivate, dadurch gekennzeichnet, dass sie die Formel



aufweisen, in welcher

R_{13} ein Wasserstoffatom oder eine Methyl-gruppe ist und PC einen Rest darstellt, der durch den Verlust des Kohlenstoffatom 19 und Kohlenstoffatom 20 aus einer Verbindung des Prostacyclin-typs einer der folgenden Gruppen entstanden ist:

I) Verbindungen der Formel



in welcher

A_1 eine Oxa-gruppe der Formel –O– ist

E_1 für eine Gruppe der Formel $-CH_2-$ steht,

L_1 eine der folgenden Bedeutungen aufweist:

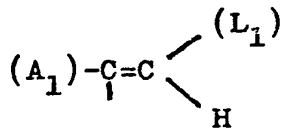
a) eine Gruppierung der Formel $-(CH_2)_n-$, in welcher n 1 bis einschliesslich 5 ist oder

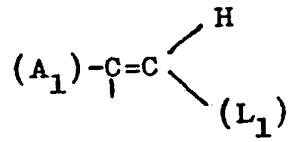
b) eine Gruppierung der Formel $-(CH_2)_p-CF_2-$, in welcher p 2, 3 oder 4 ist, unter der Voraussetzung, dass dann, wenn M_1 eine Gruppierung der folgenden Formeln

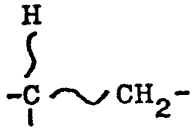


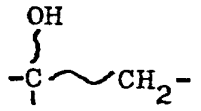
ist, L_1 ausserdem die Bedeutung einer Gruppierung der Formel $-(CH_2-CH=CH)-$ aufweist

M_1 eine der folgenden Gruppierungen ist:

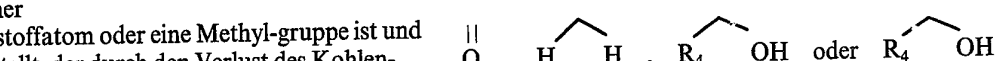
a) 

b) 

c)  oder

d) 

wobei in diesen Gruppierungen die Wellenlinien, also die Symbole ~ veranschaulichen, dass die Bindung in der α-Konfiguration oder der β-Konfiguration vorliegen kann, Q eine der folgenden Gruppierungen:



in welchen

R_4 ein Wasserstoffatom oder ein Alkyl-rest mit 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatomen ist, bedeutet,

R_1 eine der folgenden Bedeutungen aufweist:

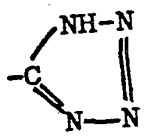
a) $-COOR_3$

b) $-CH_2OH$

c) $-CH_2N(R_7)(R_8)$

d) 

e)  oder

f) 

wobei in diesen Gruppen

R_3 die folgenden Bedeutungen aufweist:

a) Wasserstoff

b) ein Alkyl-rest mit 1 bis einschliesslich 12 Kohlenstoffatomen

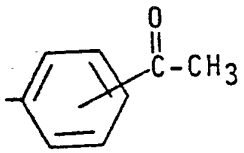
c) ein Cycloalkyl-rest mit 3 bis einschliesslich 10 Kohlenstoffatomen

d) ein Aralkyl-rest mit 7 bis einschliesslich 12 Kohlenstoffatomen

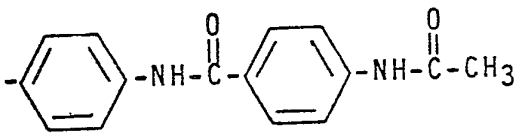
e) ein Phenyl-rest

f) ein Phenyl-rest, der mit 1, 2 oder 3 Chloratomen oder Alkyl-gruppen mit jeweils 1 bis einschliesslich 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist

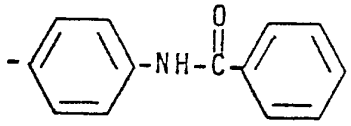
g) eine Gruppierung der Formel



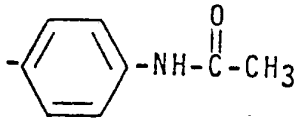
h) eine Gruppierung der Formel



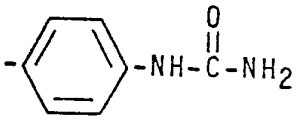
i) eine Gruppierung der Formel



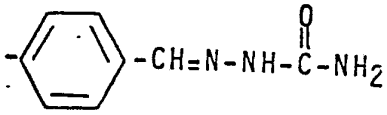
j) eine Gruppierung der Formel



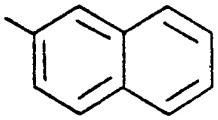
k) eine Gruppierung der Formel



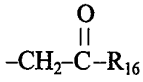
l) eine Gruppierung der Formel



m) eine Gruppierung der Formel



n) eine Gruppierung der Formel



in welcher

R_{16} ein Phenyl-rest, ein p-Bromphenyl-rest, ein p-Biphenylyl-rest, ein p-Nitrophenyl-rest, ein p-Benzamidophenyl-rest oder ein 2-Naphthylrest ist oder

o) ein pharmakologisch annehmbares Kation bedeutet, R_7 und R_8 miteinander gleich oder voneinander verschieden sind und die Bedeutung von Wasserstoffatomen, Alkyl-resten mit 1 bis einschliesslich 12 Kohlenstoffatomen, Benzylresten oder Phenyl-resten aufweisen,

R_{15} ein Wasserstoffatom, ein Alkyl-rest mit 1 bis einschliesslich 12 Kohlenstoffatomen, ein Phenyl-rest oder ein Phenyl-rest, der mit 1, 2 oder 3 Chloratomen oder Alkylgruppen mit 1 bis einschliesslich 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist oder ein Phenylrest, der mit einer Hydroxycarbonylgruppe oder einer Alkoxycarbonyl-gruppe mit 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

R_2 ein Wasserstoffatom, eine Hydroxyl-gruppe oder eine Hydroxymethyl-gruppe bedeutet

R_5 und R_6 miteinander gleich oder voneinander verschieden sind und Wasserstoffatome, Alkyl-gruppen mit 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatomen und Fluoratome bedeuten, wobei jedoch einer der Reste R_5 und R_6 nur dann ein Fluoratom bedeuten darf, wenn der andere dieser beiden Reste Wasserstoff oder Fluor ist und

X eine der folgenden Gruppierungen

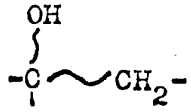
a) trans–CH=CH–

b) cis–CH=CH–

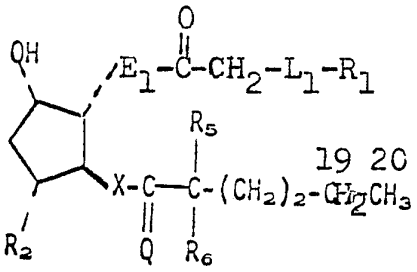
c) –C≡C– oder

d) $-CH_2CH_2-$

bedeutet und wobei diejenigen Verbindungen der Formel I, in welchen M_1 eine Gruppe der Formel



ist, im Gleichgewicht mit den entsprechenden monozyklischen Verbindungen der Formel Ia



stehen, in welchen

L_1 eine der folgenden Bedeutungen aufweist:

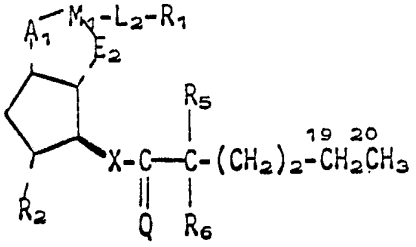
a) eine Gruppe der Formel $-(CH_2)_n-$, in welcher n eine ganze Zahl im Bereich von 1–5 ist oder

b) eine Gruppe der Formel $-(CH_2)_p-CF_2-$, in welcher p 2, 3 oder 4 ist oder

c) eine Gruppe der Formel $-CH_2-CH=CH-$ und wobei

Q, R_1, R_2, R_5, R_6, X und E_1 die gleiche Bedeutung aufweisen wie in den Verbindungen der Gruppe I und ferner

II Prostacyclin-analoge der Formel



in welchen

M_1, Q, R_1, R_2, R_5, R_6 und X die gleiche Bedeutung besitzen, wie sie im Zusammenhang mit den Verbindungen der Gruppe I erläutert wurden

A_1 eine Oxa-gruppierung der Formel –O– ist

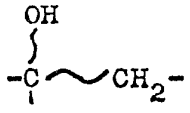
E_2 die Gruppierung der Formel $-CH_2CH_2-$ bedeutet und

L_2 eine der folgenden Bedeutungen

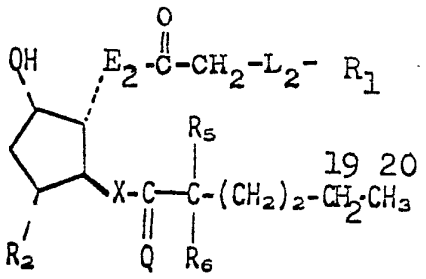
a) Eine Gruppierung der Formel $-(CH_2)_j-$ in welcher j eine ganze Zahl im Bereich von 1 bis einschliesslich 4 ist

b) eine Gruppierung der Formel $-(CH_2)_q-CF_2-$, in welcher q 1, 2 oder 3 ist oder

c) eine Gruppierung der Formel –CH=CH– besitzt, und wobei dann, wenn in den Verbindungen der Gruppe II M_1 eine Gruppe der Formel



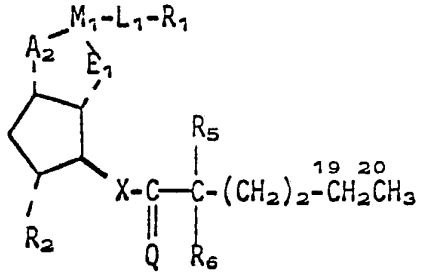
ist, worin das Symbol ~ anzeigt, dass die Bindung in einer α-Konfiguration oder β-Konfiguration vorliegen kann, diese Verbindungen im Gleichgewicht mit den entsprechenden monozyklischen Prostacyclin-analogen der Gruppe IIa



stehen, in welchen

Q, R_1, R_2, R_5, R_6, X, E_2 und L_2 die gleiche Bedeutung aufweisen, wie in den Verbindungen der Formel II, sowie ferner

III Prostacyclin-analoge der Formel



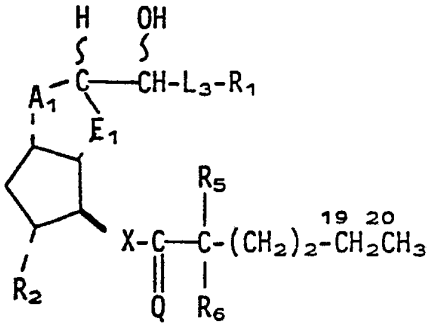
in welchen

L_1, M_1, Q, R_1, R_2, R_5, R_6 und X die gleichen Bedeutungen haben, wie sie im Zusammenhang mit den Verbindungen der Gruppe I erläutert wurden und

A_2 eine Gruppierung der Formel $-CH_2O-$ darstellt, von welcher die Gruppe $-CH_2-$ an den Cyclopentanring gebunden ist und

E_1 eine Gruppe der Formel $-CH_2-$ darstellt sowie ferner

IV) Prostacyclin-analoge der Formel



in welchen

A_1, E_1, Q, R_1, R_2, R_5, R_6 und X die gleichen Bedeutungen aufweisen, wie sie im Zusammenhang mit den Verbindungen der Gruppe I erläutert wurden

L_3 eine der folgenden Bedeutungen besitzt:

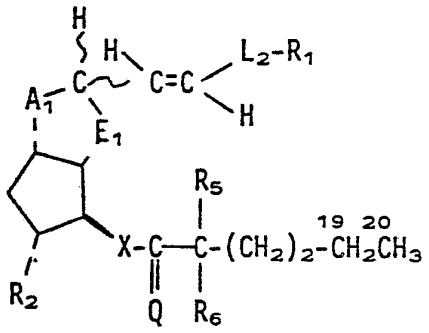
a) Eine Gruppierung der Formel $-(CH_2)_n-$, in welcher n eine ganze Zahl im Bereich von 1 bis einschliesslich 5 ist

b) eine Gruppierung der Formel $-(CH_2)_p-CF_2-$, in welcher p 2, 3 oder 4 ist oder

c) eine Gruppierung der Formel $-CH_2-CH=CH-$

und wobei die Wellenlinie, also das Zeichen ~ anzeigt, dass die Bindung in einer cis-Konfiguration oder einer trans-Konfiguration vorliegt sowie ferner

V) Prostacyclin-analoge der Formel

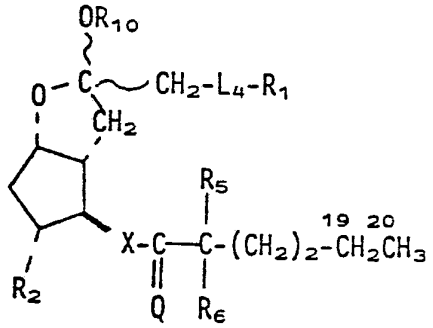


in welchen die Reste

A_1, E_1, Q, R_1, R_2, R_5, R_6 und X die gleichen Bedeutungen haben, wie sie im Zusammenhang mit den Verbindungen der Gruppe I erläutert wurden

L_2 die gleichen Bedeutungen besitzt, wie sie im Zusammenhang mit den Verbindungen der Gruppe II angegeben wurden und die Wellenlinie, also das Zeichen ~ andeutet, dass die Bindung in der cis-Konfiguration oder in der trans-Konfiguration vorliegt, sowie ferner

VI) Prostacyclin-analoge der Formel



in welchen

Q, R_1, R_2, R_5, R_6 und X die gleichen Bedeutungen besitzen, wie sie im Zusammenhang mit den Verbindungen der Gruppe I angegeben wurden und

die Wellenlinie, also das Zeichen der Formel ~ andeutet, dass die Bindung in der cis-Konfiguration oder der trans-Konfiguration vorliegt und wobei

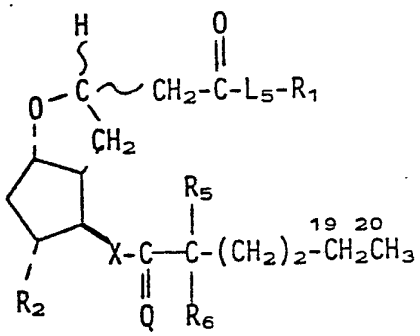
L_4 die folgenden Bedeutungen besitzt:

a) Eine Gruppierung der Formel $-(CH_2)_n-$, in welcher n eine ganze Zahl im Bereich von 1 bis 5 darstellt oder

b) eine Gruppierung der Formel $-(CH_2)_p-CF_2-$, in welcher p 2, 3 oder 4 ist und

R_{10} eine geradkettige Alkyl-kette mit 1 bis einschliesslich 6 Kohlenstoffatomen darstellt, sowie ferner

VII) Prostacyclin-analoge der Formel



in welchen

Q, R_1, R_2, R_5, R_6 und X die gleichen Bedeutungen aufweisen, wie sie im Zusammenhang mit den Verbindungen der Gruppe I erläutert wurden und die Wellenlinie, also das Zeichen ~ veranschaulicht, dass die Bindung in der cis-Konfiguration oder der trans-Konfiguration vorliegen kann und wobei

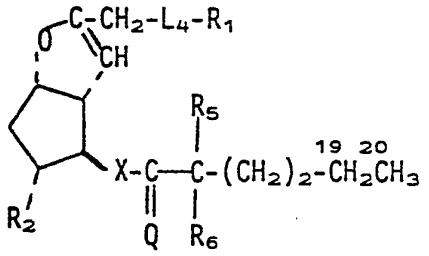
L_5 die folgenden Bedeutungen aufweist:

a) Eine Gruppierung der Formel $-(CH_2)_p-$ in welcher p 2, 3 oder 4 ist oder

b) die Gruppe der Formel $-CH_2-CF_2-$

sowie ferner

VIII) Prostacyclin-analoge der Formel

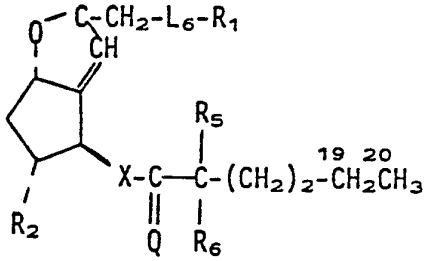


in welchen die Gruppen

Q, R_1, R_2, R_5, R_6 und X die gleichen Bedeutungen haben, wie sie im Zusammenhang mit den Verbindungen der Gruppe I erläutert wurden und

L_4 die gleichen Bedeutungen aufweist, wie sie im Zusammenhang mit den Verbindungen der Gruppe VI angegeben wurde, sowie ferner

IX) Prostacyclin-analoge der Formel



in welchen die Reste

Q, R_1, R_2, R_5, R_6 und X die gleichen Bedeutungen haben, wie sie weiter oben im Zusammenhang mit den Verbindungen der Gruppe I angegeben wurden und

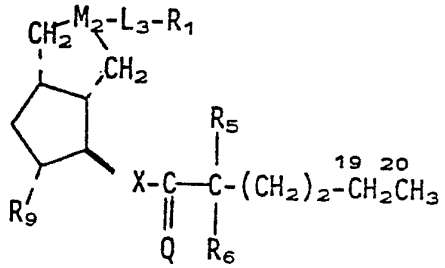
L_6 eine der folgenden Bedeutungen besitzt:

a) eine Gruppierung der Formel $-(CH_2)_n-$, in welcher n eine ganze Zahl im Bereich von 1 bis 5 ist oder

b) die Gruppierung der Formel $-CH_2CH=CH-$

sowie ferner

X) 6a-Carba-prostacyclin-analoge der Formel



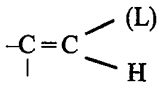
in welcher die Gruppen

Q, R_1, R_5, R_6 und X die gleichen Bedeutungen aufweisen, wie sie im Zusammenhang mit den Verbindungen der Gruppe I angegeben wurden

L_3 die gleichen Bedeutungen besitzt, wie sie im Zusammenhang mit den Verbindungen der Gruppe IV erläutert wurden und wobei

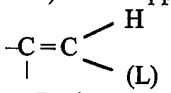
M_2 entweder

a) eine Gruppierung der Formel



oder

b) eine Gruppierung der Formel



und

R_9 ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxyl-gruppe bedeutet.

2. Verbindung nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine der folgenden Verbindungen ist:

Der Methyl-ester des (5Z)-9-Desoxy-6,9α-epoxy-Δ5-19ξ-hydroxy-PGF_1

das Natriumsalz des (5Z)-9- Desoxy-6,9α-epoxy-Δ^5-19ξ-hydroxy-PGF_1

der Methyl-ester des (6R)-9-Desoxy-6,9α-epoxy-19ξ-hydroxy-PGF_1

der Methyl-ester des (6S) -9-Desoxy-6,9α-epoxy-19ξ-hydroxy-PGF_1

das (5Z)-2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-9-desoxy-6,9α-epoxy-Δ^5-19ξ-hydroxy-PGF_1,

das (5Z) -2- Decarboxy -2- hydroxymethyl-9-desoxy-6,9α-epoxy-Δ^5-16,16-difluor-19ξ-hydroxy-PGF_1,

das 2-Decarboxy -2- hydroxymethyl-9-desoxy-6ξ, 9α-epoxy-19ξ-hydroxy-PGF_1,

das 2 Decarboxy -2- hydroxymethyl-9-desoxy-6ξ, 9α-epoxy-16,16-difluor-19ξ-hydroxy-PGF_1,

das 2-Decarboxy -2- hydroxymethyl-9-desoxy-6ξ, 9α-epoxy-6ξ, 19ε-dihydroxy-PGF_1,

das 2-Decarboxy -2- hydroxymethyl-9-desoxy-6ξ, 9α-epoxy-6ξ, 19ε-dihydroxy-16,16-difluor-PGF_1,

das (4Z) -2- Decarboxy -2- hydroxymethyl-9-desoxy-5,9α-epoxy-Δ^4, 19ξ-hydroxy-PGF_1,

das (4Z) -2- Decarboxy -2- hydroxymethyl-9-desoxy-5,9α-epoxy-Δ^4, 16,16-difluor-19ξ-hydroxy-PGF_1,

das (2E, 4Z) -2- Decarboxy -2- hydroxymethyl-9-desoxy-5,9α-epoxy-Δ^2, Δ^4-19ξ-hydroxy-PGF_1,

das 2-Decarboxy -2- hydroxymethyl-9-desoxy-5ξ, 9α-epoxy-19ξ-hydroxy-PGF_1,

das 2-Decarboxy -2- hydroxymethyl-9-desoxy-5ξ, 9α-epoxy-16,16-difluor-19ξ-hydroxy-PGF_1,

das (5Z) -2- Decarboxy -2- hydroxymethyl-9-desoxy-6,9α-epoxymethano-Δ^5, 19ξ-hydroxy-PGF_1,

das (5Z) -2- Decarboxy -2- hydroxymethyl-9-desoxy-6,9α-epoxymethano-Δ^5, 16,16-difluor-19ξ-hydroxy-PGF_1,

das 2-Decarboxy -2- hydroxymethyl-9-desoxy-6ξ, 9α-epoxy-methano-19ξ-hydroxy-PGF_1,

das 2-Decarboxy -2- hydroxymethyl-9-desoxy-6ξ, 9α-epoxy-methano-16,16-difluor-19ξ-hydroxy-PGF_1,

das 2-Decarboxy -2- hydroxymethyl-9-desoxy-6ξ, 9α-epoxy-5ξ, 19ξ-dihydro-PGF_1,

das 2-Decarboxy -2- hydroxymethyl-9-desoxy-6ξ, 9α-epoxy-5ε, 19ε-dihydroxy-16,16-difluor-PGF_1,

das (4E) -2- Decarboxy -2- hydroxymethyl-9-desoxy-6ξ, 9α-epoxy-Δ^4-19ξ-hydroxy-PGF_1,

das (4E) -2- Decarboxy -2- hydroxymethyl-9-desoxy-6ξ, 9α-epoxy-Δ^4-16,16-difluor-19ξ-hydroxy-PGF_1,

das 2-Decarboxy -2- hydroxymethyl-9-desoxy-6ξ, 9α-epoxy-6ε-methoxy-19ε-hydroxy-PGF_1,

das 2-Decarboxy -2- hydroxymethyl-9-desoxy-6ξ, 9α-epoxy-

6ε-methoxy-16,16-difluor-19ξ-hydroxy-PGF_1,
das 2-Decarboxy -2- hydroxymethyl-9-desoxy-6ξ, 9α-epoxy-4-oxo-19ξ-hydroxy-PGF_1,
das 2-Decarboxy -2- hydroxymethyl-9-desoxy-6ξ, 9α-epoxy-4-oxo-16,16-difluor-19ξ-hydroxy-PGF_1,
das 2-Decarboxy -2- hydroxymethyl-9-desoxy-6ξ, 9α-epoxy--Δ^6-19ε-hydroxy-PGF_1,
das 2-Decarboxy -2- hydroxymethyl-9-desoxy-6ξ, 9α-epoxy--Δ^6-16,16-difluor-19ξ-hydroxy-PGF_1,
das 2-Decarboxy -2- hydroxymethyl-9- desoxy-6ξ, 9α-epoxy--Δ^7-19ξ-hydroxy-PGF_1,
das 2-Decarboxy -2- hydroxymethyl-9-desoxy-6ξ, 9α-epoxy-Δ^7-16,16-difluor-19ξ-hydroxy-PGF_1,
das (2E) -2- Decarboxy -2- hydroxymethyl-9-desoxy-6ξ, 9α-epoxy-Δ^2, Δ^7-19ξ-hydroxy-PGF_1,
das (5E) -2- Decarboxy -2- hydroxymethyl-6a-carba-9-desoxy-6,9α-epoxy-Δ^5-19ξ-hydroxy-PGF_1,
das (5E) -2- Decarboxy -2- hydroxymethyl-6a-carba-9-desoxy-6,9α-epoxy-Δ^5-16,16-difluor-19ξ-hydroxy-PGF_1,
das (5Z) -2- Decarboxy -2- hydroxymethyl-9-desoxy-6,9α-epoxy-Δ^5 -19- hydroxy -19- methyl-PGF_1,
das (5Z) -2- Decarboxy -2- hydroxymethyl-9-desoxy-6,9α-epoxy-Δ^5-16,16-difluor -19- hydroxy -19- methyl-PGF_1,
das 2-Decarboxy -2- hydroxymethyl-9-desoxy-6ξ, 9α-epoxy-19-hydroxy -19- methyl-PGF_1,
das 2-Decarboxy -2- hydroxymethyl-9-desoxy-6ξ, 9α- epoxy-16,16-difluor -19- hydroxy -19- methyl-PGF_1,
das 2-Decarboxy -2- hydroxymethyl-9-desoxy-6ξ, 9α-epoxy-6ξ, 19-dihydro -19- methyl-PGF_1,
das 2-Decarboxy -2- hydroxymethyl-9-desoxy-6ξ, 9α-epoxy-6ξ, 19-dihydroxy -19- methyl-16,16-difluor-PGF_1,
das (4Z) -2- Decarboxy -2- hydroxymethyl-9-desoxy-5,9α-epoxy-Δ^4 -19- hydroxy -19- methyl-PGF_1,
das (4Z) -2- Decarboxy -2- hydroxymethyl-9-desoxy-5,9α-epoxy-Δ^4-16,16-difluor -19- hydroxy -19- methyl-PGF_1,
das (2E, 4Z) -2- Decarboxy -2- hydroxymethyl-9-desoxy-5,9α-epoxy-Δ^2, Δ^4 -19- hydroxy -19- methyl-PGF_1,
das 2-Decarboxy -2- hydroxymethyl-9-desoxy-5ξ, 9α-epoxy-19-hydroxy -19- methyl-PGF_1,
das 2-Decarboxy -2- hydroxymethyl-9-desoxy-5ξ, 9α-epoxy-16,16-difluor -19- hydroxy -19- methyl-PGF_1,
das (5Z) -2- Decarboxy -2- hydroxymethyl-9-desoxy-6,9α-epoxymethano-Δ^5 -19- hydroxy -19- methyl-PGF_1,
das (5Z) -2- Decarboxy -2- hydroxymethyl -9- desoxy-6,9α-epoxymethano-Δ^5-16,16-difluor -19- hydroxy -19- methyl-PGF_1,
das 2-Decarboxy -2- hydroxymethyl-9-desoxy-6ξ, 9α-epoxymethano -19- hydroxy -19- methyl-PGF_1,
das 2-Decarboxy -2- hydroxymethyl-9-desoxy-6ξ, 9α-epoxymethano-16,16-difluor -19- hydroxy -19- methyl-PGF_1,
das 2-Decarboxy -2- hydroxymethyl-9-desoxy-6ξ, 9α-epoxy-5ξ, 19-dihydroxy -19- methyl-PGF_1,
das 2-Decarboxy -2- hydroxymethyl-9-desoxy-6ξ, 9α-epoxy-5ξ, 19-dihydroxy -19- methyl-16,16-difluor-PGF_1,
das (4E) -2- Decarboxy -2- hydroxymethyl-9-desoxy-6ξ, 9α-epoxy-Δ^4 -19- hydroxy -19- methyl-PGF_1,
das (4E) -2- Decarboxy -2- hydroxymethyl-9-desoxy-6ξ, 9α-epoxy-Δ^4-16,16-difluor -19- hydroxy -19- methyl-PGF_1,
das 2-Decarboxy -2- hydroxymethyl-9-desoxy-6ξ, 9α-epoxy-6ξ-methoxy -19- hydroxy -19- methyl-PGF_1,
das 2-Decarboxy -2- hydroxymethyl-9-desoxy-6ξ, 9α-epoxy-6ε, methoxy-16,16-difluor -19- hydroxy -19- methyl-PGF_1,
das 2-Decarboxy -2- hydroxymethyl-9-desoxy-6ξ, 9α-epoxy-4-oxo -19- hydroxy -19- methyl-PGF_1,
das 2-Decarboxy -2- hydroxymethyl-9-desoxy-6ξ, 9α-epoxy-4-oxo-16,16-difluor -19- hydroxy -19- methyl-PGF_1,
das2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-9-desoxy-6ξ,9α-epoxy-Δ^6 -19- hydroxy -19- methyl-PGF_1,
das 2-Decarboxy -2- hydroxymethyl-9-desoxy-6ξ, 9α-epoxy-Δ^6-16,16- difluor -19- hydroxy -19- methyl-PGF_1,
das2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-9-desoxy-6ξ,9α-epoxy-Δ^7 -19- hydroxy -19- methyl-PGF_1,
das 2-Decarboxy -2- hydroxymethyl-9-desoxy-6ξ, 9α-epoxy-Δ^7-16,16-difluor -19- hydroxy -19- methyl-PGF_1,
das (2E) -2- Decarboxy -2- hydroxymethyl-9-desoxy-6ξ, 9α-epoxy-Δ^2, Δ^7 -19- hydroxy -19- methyl-PGF_1,
das (5E) -2- Decarboxy -2- hydroxymethyl-6a-carba-9-desoxy-6,9α-epoxy-Δ^5 -19- hydroxy -19- methyl-PGF_1 oder
das (5E) -2- Decarboxy -2- hydroxymethyl -6a- carba-9-desoxy-6,9α-epoxy-Δ^5 -16,16-difluor -19- hydroxy -19- methyl-PGF_1.

3. Verbindungen nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie die folgenden monozyklischen Verbindungen der Gruppe Ia und IIa sind:
das 2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-5-oxo-19ξ-hydroxy-PGF_1,
das 2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-5-oxo-16,16-difluor-19ξ-hydroxy-PGF_1,
das 2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-6-oxo-19ξ-hydroxy-PGF,
das 2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-6-oxo-16,16-difluor-19ξ-hydroxy-PGF_1,
das 2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-5-oxo-19-hydroxy-19-methyl-PGF_1,
das 2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-5-oxo-16,16-difluor-19-hydroxy-19-methyl-PGF_1,
das 2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-6-oxo-19-hydroxy-19-methyl-PGF_1 oder
das 2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-6-oxo-16,16-difluor-19-hydroxy-19-methyl-PGF_1.

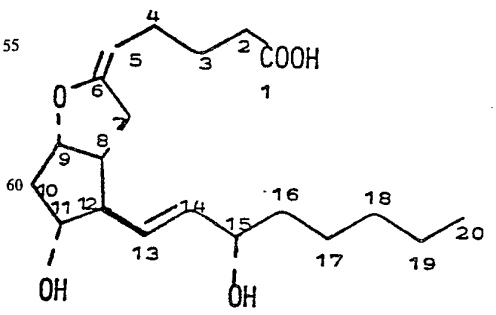
4. Pharmazeutisches Präparat, dadurch gekennzeichnet, dass es als Wirkstoff eine Verbindung gemäss Patentanspruch 1 enthält.

5. Pharmazeutisches Präparat nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass es als Wirkstoff eine Verbindung gemäss einem der Patentansprüche 2 oder 3 enthält.

Die vorliegende Erfindung betrifft Prostacyclin-derivate und diese enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen.

Die erfindungsgemässen Prostacyclinderivate sind bizyklisch, wie das Prostacyclin selbst, wobei jedoch in einigen Fällen die bizyklischen Verbindungen im Gleichgewicht mit entsprechenden monozyklischen Verbindungen stehen, wie dies bei entsprechenden 6-Oxoprostaglandin-analogen der Fall ist.

Unter Prostacyclinen wird eine Gruppe von organischen Verbindungen verstanden, wie beispielsweise das Prostacyclin selbst, welches auch als Prostaglandin I_2 (PGI_2) bezeichnet wird, und das die folgende Formel 1



1

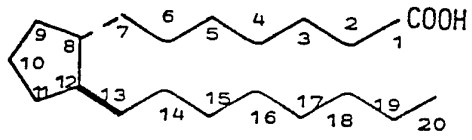
aufweist. Prostacyclin wird als (5Z)-9-Desoxy-6,9α-epoxy-Δ^5-$PGF_{1\alpha}$ bezeichnet, wenn man die Prostaglandin-nomenclature verwendet oder als (5Z, 9α, 11α, 13E, 15S),-6,9-Epoxy-

11,15-dihydroxyprosta-5,13-dien-1-oie-säure. In der Formel 1 wird auch die Nummerierung des Kohlenstoffgrundskelettes angegeben. Ferner sind aus dieser Strukturformel auch die absoluten Konfigurationen nämlich (5Z, 8R, 9S, 11R, 12R, 13E und 15S) bezüglich der potenziellen Isomeriezentren dieses Moleküls zu sehen.

Bezüglich dessen, was bisher über Prostacyclin bekannt ist, sei beispielsweise auf die Veröffentlichungen von R.A. Johnson et al. in Prostaglandine 12, 915–928 (1976) und R.A. Johnson et al. in J.Am.Chem.Soc. 100, 7690–7704 (1978) hingewiesen und bezüglich der pharmakologischen Wirksamkeit sei auf die in diesen Veröffentlichungen zitierten Literaturstellen verwiesen. Bezüglich der Verbindungen, die als Analoge des Prostacyclins bezeichnet werden können, sei beispielsweise auf die Veröffentlichungen von J. Fried et al. in Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 74, 2199–2203, K.C. Nicolaou et al. in J.C.S. Chem. Comm. 1977, 331–332, N.A. Nelson, im J.Am.Chem.Soc. 99, 7362–7363 (1977) und K. Kojima et al. in Tetra. Letters, 1978, 3743–3746 hingewiesen.

Bezüglich der Nomenklatur von Analogen des PGI_2, sei auf die Veröffentlichung von R.A. Johnson et al. in Prostaglandine 15, 737–740 (1978) verwiesen.

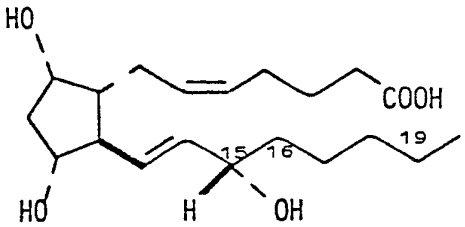
Prostacycline sind mit den Prostaglandinen verwandt, die selbst wieder mit der Prostanoesäure verwandt sind, welche die folgende Formel 2



besitzt.

Es gibt eine ausgedehnte Literatur über Prostaglandine und es sei diesbezüglich beispielsweise auf die Veröffentlichung von Bergstrom et al. in Pharmacol. Rev. 20, 1 (1968) hingewiesen.

Das PGF_2 weist die folgende Formel 3



auf.

In der hier gezeichneten Form stellen die Formeln ein spezielles optisch aktives Isomeres dar, welches die gleiche absolute Konfiguration besitzt, wie PGE_1, das aus Säugetiergeweben erhalten wird.

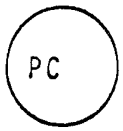
In den angegebenen Formeln zeigen mit einer unterbrochenen Linie dargestellte Bindungen an den Cyclopentanring oder an eine Seitenkette, dass die fraglichen Substituenten sich in der α-Konfiguration befinden, das heisst, dass sie unterhalb der Ebene des Cyclopentanringes oder der Seitenkette liegen. Voll ausgezeichnete dicke Bindungen zeigen an, dass die fraglichen Substituenten in der β-Konfiguration vorliegen, das heisst, dass sie oberhalb der Ringebene bzw. der Ebene der Seitenkette liegen.

Bezüglich der Verwendung der Symbole «R» uns «S» sei auf die Veröffentlichung von R.S. Cahn, in J. Chem. Ed. 41, 116 (1964) verwiesen.

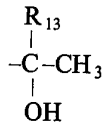
Bezüglich der Verwendung der Symbole «Z» und «E» sei auf die Nomenklatur bezüglich der Stereoisomerie bei einer Doppelbindung hingewiesen, und zwar insbesondere auf die Veröffentlichung von J.E. Blackwood et al. in Am. Chem. Soc. 90 509 (1968).

Ziel der vorliegenden Erfindung war es, neue Produkte herzustellen, die eine pharmakologische Wirksamkeit besitzen. Ferner war man bestrebt, ein Verfahren zur Herstellung dieser Produkte und der dafür erforderlichen Zwischenprodukte zu entwickeln.

Die erfindungsgemässen Prostacyclinderivate sind solche, die einen mit

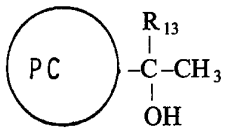


bezeichneten Rest aufweisen, der durch den Verlust des Kohlenstoffatoms 19 und des Kohlenstoffatoms 20 aus bestimmten Verbindungen des Prostacyclin-typs entstanden sind, wobei bei den erfindungsgemässen Verbindungen an diesen eingeführten Rest statt der Kohlenstoffatome 19 und 20 eine Gruppierung der Formel



gebunden ist, in welcher R_{13} ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher Prostacyclin-derivate, die dadurch gekennzeichnet sind, dass sie die Formel

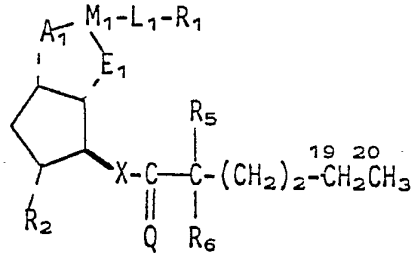


aufweisen, in welcher

R_{13} ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe ist und

PC einen Rest darstellt, der durch den Verlust des Kohlenstoffatoms 19 und Kohlenstoffatoms 20 aus einer Verbindung des Prostacyclin-typs einer der folgenden Gruppen entstanden ist:

I) Verbindungen der Formel



in welcher

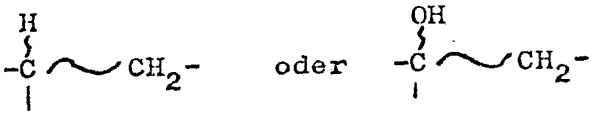
A_1 eine Oxa-gruppe der Formel –O– ist

E_1 für eine Gruppe der Formel $-CH_2-$ steht,

L_1 eine der folgenden Bedeutungen aufweist:

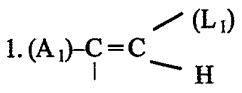
1. Eine Gruppierung der Formel $-(CH_2)_n-$, in welcher n 1 bis einschliesslich 5 ist oder

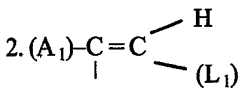
2. Eine Gruppierung der Formel $-(CH_2)_p-CF_2-$, in welcher p 2, 3 oder 4 ist, unter der Voraussetzung, dass dann, wenn M_1 eine Gruppierung der folgenden Formeln

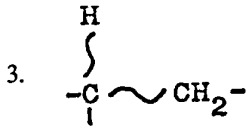


ist, L_1 ausserdem die Bedeutung einer Gruppierung der Formel $-(CH_2-CH=CH)-$ aufweist

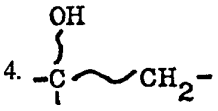
M_1 eine der folgenden Gruppierungen ist:





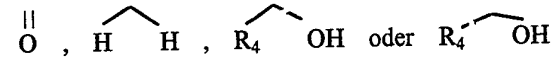


oder



wobei in diesen Gruppierungen die Wellenlinien, also die Symbole ~ veranschaulichen, dass die Bindung in der α-Konfiguration oder der β-Konfiguration vorliegen kann,

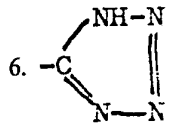
Q eine der folgenden Gruppierungen:



in welchen

R_4 ein Wasserstoffatom oder ein Alkylrest mit 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatomen ist, bedeutet,

R_1 eine der folgenden Bedeutungen aufweist:

1. $-COOR_3$
2. $-CH_2OH$
3. $-CH_2N(R_7)(R_8)$
4. 
5.  oder
6. 

wobei in diesen Gruppen

R_3 die folgenden Bedeutungen aufweist:

a) Wasserstoff

b) ein Alkylrest mit 1 bis einschliesslich 12 Kohlenstoffatomen

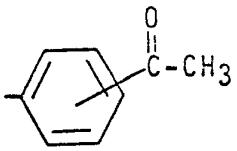
c) ein Cycloalkylrest mit 3 bis einschliesslich 10 Kohlenstoffatomen

d) ein Aralkylrest mit 7 bis einschliesslich 12 Kohlenstoffatomen

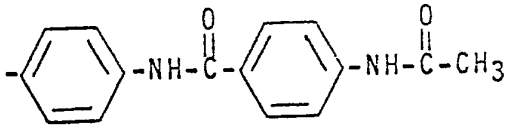
e) ein Phenylrest

f) ein Phenylrest, der mit 1, 2 oder 3 Chloratomen oder Alkylgruppen mit jeweils 1 bis einschliesslich 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist

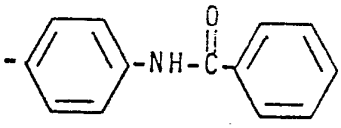
g) eine Gruppierung der Formel



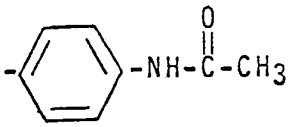
h) eine Gruppierung der Formel



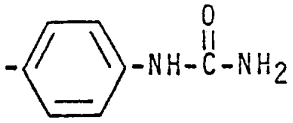
i) eine Gruppierung der Formel



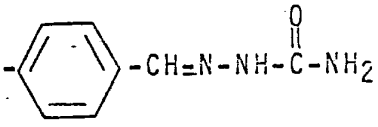
j) eine Gruppierung der Formel



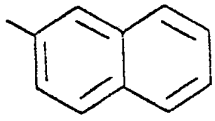
k) eine Gruppierung der Formel



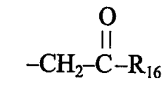
l) eine Gruppierung der Formel



m) eine Gruppierung der Formel



n) eine Gruppierung der Formel



in welcher

R_{16} ein Phenylrest, ein p-Bromphenylrest, ein p-Biphenylylrest, ein p-Nitrophenylrest, ein p-Benzamidophenylrest oder ein 2-Naphthylrest ist oder

o) ein pharmakologisch annehmbares Kation bedeutet,

R_7 une R_8 miteinander gleich oder voneinander verschieden sind und die Bedeutung von Wasserstoffatomen, Alkylresten mit 1 bis einschliesslich 12 Kohlenstoffatomen, Benzylresten oder Phenylresten aufweisen,

R_{15} ein Wasserstoffatom, ein Alkylrest mit 1 bis einschliesslich 12 Kohlenstoffatomen, ein Phenylrest oder ein Phenylrest, der mit 1, 2 oder 3 Chloratomen oder Alkylgruppen mit 1 bis einschliesslich 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist oder ein Phenylrest, der mit einer Hydroxycarbonylgruppe oder einer Alkoxycarbonylgruppe mit 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, ist,

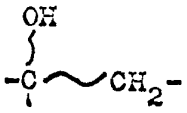
R_2 ein Wasserstoffatom, eine Hydroxylgruppe oder eine Hydroxymethylgruppe bedeutet,

R_5 und R_6 miteinander gleich oder voneinander verschieden sind und Wasserstoffatome, Alkylgruppen mit 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatomen und Fluoratome bedeuten, wobei jedoch einer der Reste R_5 und R_6 nur dann ein Fluoratom bedeuten darf, wenn der andere dieser beiden Reste Wasserstoff oder Fluor ist und

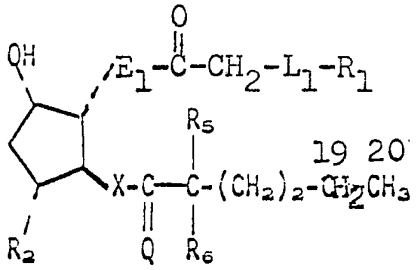
X eine der folgenden Gruppierungen

1. trans–CH=CH–
2. cis–CH=CH–
3. –C≡C– oder
4. $-CH_2CH_2-$

bedeutet und wobei diejenigen Verbindungen der Formel I, in welchen M_1 eine Gruppe der Formel



ist, im Gleichgewicht mit den entsprechenden monozyklischen Verbindungen der Formel Ia

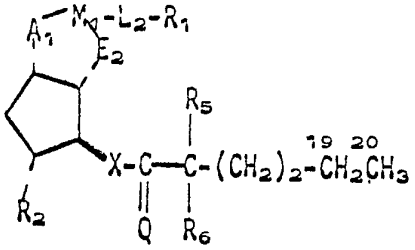


stehen, in welchen

L_1 eine der folgenden Bedeutungen aufweist:

1. Eine Gruppe der Formel $-(CH_2)_n-$, in welcher n eine ganze Zahl im Bereich von 1–5 ist oder
2. Eine Gruppe der Formel $-(CH_2)_p-CF_2-$, in welcher p 2, 3 oder 4 ist oder
3. Eine Gruppe der Formel $-CH_2-CH=CH-$ und wobei

Q, R_1, R_2, R_5, R_6, X une E_1 die gleiche Bedeutung aufweisen wie in den Verbindungen der Gruppe I und ferner II Prostacyclin-analoge der Formel



in welchen

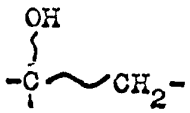
M_1, Q, R_1, R_2, R_5, R_6 und X die gleiche Bedeutung besitzen, wie sie im Zusammenhang mit den Verbindungen der Gruppe I erläutert wurden,

A_1 eine Oxagruppierung der Formel –O– ist,

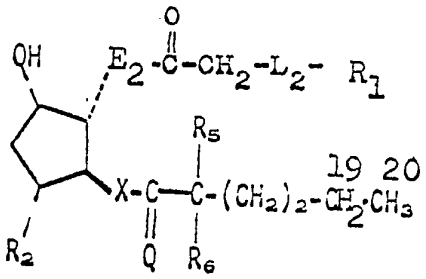
E_2 die Gruppierung der Formel $-CH_2CH_2-$ bedeutet und

L_2 eine der folgenden Bedeutungen:

1. Eine Gruppierung der Formel $-(CH_2)_j-$ in welcher j eine ganze Zahl im Bereich von 1 bis einschliesslich 4 ist,
2. Eine Gruppierung der Formel $-(CH_2)_q-CF_2-$, in welcher q 1, 2 oder 3 ist oder
3. Eine Gruppierung der Formel –CH=CH– besitzt, und wobei dann, wenn in den Verbindungen der Gruppe II M_1 eine Gruppe der Formel



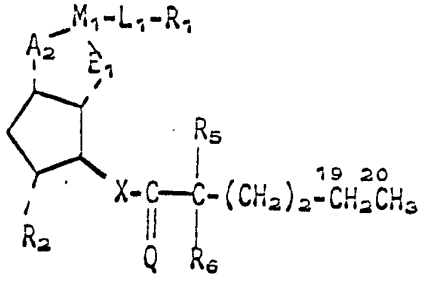
ist, worin das Symbol ~ anzeigt, dass die Bindung in einer α-Konfiguration oder β-Konfiguration vorliegen kann, diese Verbindungen im Gleichgewicht mit den entsprechenden monozyklischen Prostacyclin-analogen der Gruppe IIa



stehen, in welchen

Q, R_1, R_2, R_5, R_6, X, E_2 und L_2 die gleiche Bedeutung aufweisen, wie in den Verbindungen der Formel II, sowie ferner

III Prostacyclin-analoge der Formel



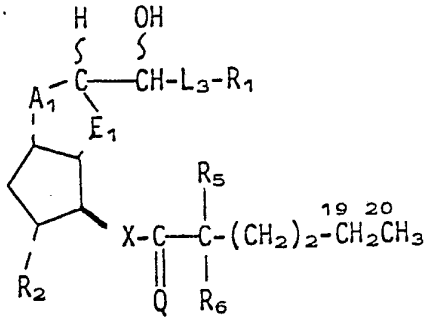
in welchen

L_1, M_1, Q, R_1, R_2, R_5, R_6 und X die gleichen Bedeutungen haben, wie sie im Zusammenhang mit den Verbindungen der Gruppe I erläutert wurden und

A_2 eine Gruppierung der Formel $-CH_2O-$ darstellt, von welcher die Gruppe $-CH_2-$ an den Cyclopentanring gebunden ist und

E_1 eine Gruppe der Formel $-CH_2-$ darstellt, sowie ferner

IV) Prostacyclin-analoge der Formel



in welchen

A_1, E_1, Q, R_1, R_2, R_5, R_6 und X die gleichen Bedeutungen aufweisen, wie sie im Zusammenhang mit den Verbindungen der Gruppe I erläutert wurden

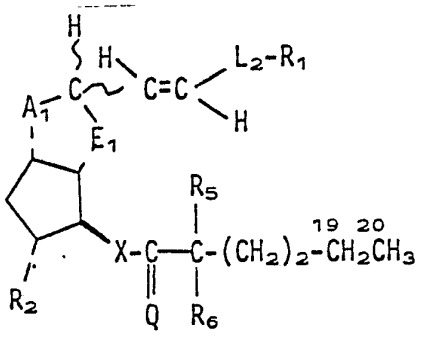
L_3 eine der folgenden Bedeutungen besitzt:

1. Eine Gruppierung der Formel $-(CH_2)_n-$, in welcher n eine ganze Zahl im Bereich von 1 bis einschliesslich 5 ist,

2. Eine Gruppierung der Formel $-(CH_2)_p-CF_2-$, in welcher p 2, 3 oder 4 ist oder

3. Eine Gruppierung der Formel $-CH_2-CH=CH-$, und wobei die Wellenlinie, also das Zeichen ~ anzeigt, dass die Bindung in einer cis-Konfiguration oder einer trans-Konfiguration vorliegt, sowie ferner

V) Prostacyclin-analoge der Formel



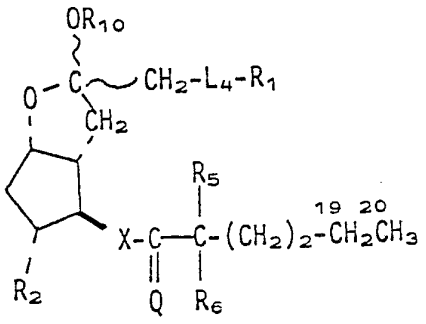
in welchen die Reste

A_1, E_1, Q, R_1, R_2, R_5, R_6 und X die gleichen Bedeutungen haben, wie sie im Zusammenhang mit den Verbindungen der Gruppe I erläutert wurden,

L_2 die gleichen Bedeutungen besitzt, wie sie im Zusammenhang mit den Verbindungen der Gruppe I angegeben wurden und

die Wellenlinie, also das Zeichen ~ andeutet, dass die Bindung in der cis-Konfiguration oder in der trans-Konfiguration vorliegt, sowie ferner

VI) Prostacyclin-analoge der Formel



in welchen

Q, R_1, R_2, R_5, R_6 und X die gleichen Bedeutungen besitzen, wie sie im Zusammenhang mit den Verbindungen der Gruppe I angegeben wurden und die Wellenlinie, also das Zeichen der Formel ~ andeutet, dass die Bindung in der cis-Konfiguration oder der trans-Konfiguration vorliegt, und wobei

L_4 die folgenden Bedeutungen besitzt:

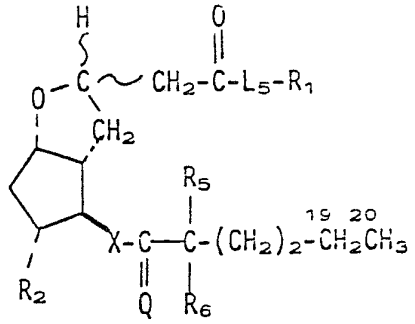
1. Eine Gruppierung der Formel $-(CH_2)_n-$, in welcher n eine ganze Zahl im Bereich von 1 bis 5 darstellt oder

2. Eine Gruppierung der Formel $-(CH_2)_p-CF_2-$ in welcher p 2, 3 oder 4 ist und

R_{10} eine geradkettige Alkylkette mit 1 bis einschliesslich 6 Kohlenstoffatomen darstellt,

sowie ferner

VII) Prostacyclin-analoge der Formel



in welchen

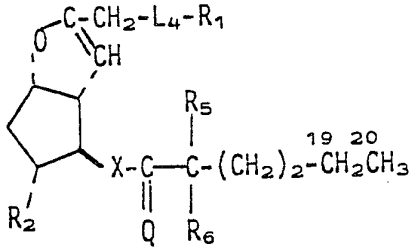
Q, R_1, R_2, R_5, R_6 und X die gleichen Bedeutungen aufweisen, wie sie im Zusammenhang mit den Verbindungen der Gruppe I erläutert wurden und die Wellenlinie, also das Zeichen ~ veranschaulicht, dass die Bindung in der cis-Konfiguration oder der trans-Konfiguration vorliegen kann und wobei

L_5 die folgenden Bedeutungen aufweist:

1. Eine Gruppierung der Formel $-(CH_2)_p-$, in welcher p 2, 3 oder 4 ist oder

2. Die Gruppe der Formel $-CH_2-CF_2-$, sowie ferner

VIII) Prostacyclin-analoge der Formel

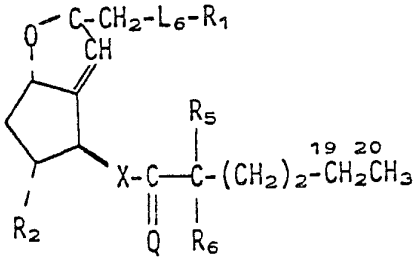


in welchen die Gruppen

Q, R_1, R_2, R_5, R_6 und X die gleichen Bedeutungen haben, wie sie im Zusammenhang mit den Verbindungen der Gruppe I erläutert wurden und

L_4 die gleichen Bedeutungen aufweist, wie sie im Zusammenhang mit den Verbindungen der Gruppe VI angegeben wurde, sowie ferner

IX) Prostacyclin-analoge der Formel



in welchen die Reste

Q, R_1, R_2, R_5, R_6 und X die gleichen Bedeutungen haben, wie sie weiter oben im Zusammenhang mit den Verbindungen der Gruppe I angegeben wurden und

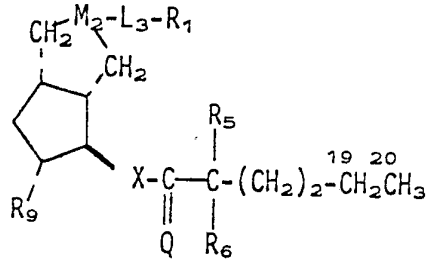
L_6 eine der folgenden Bedeutungen besitzt:

1. Eine Gruppierung der Formel $-(CH_2)_n-$, in welcher n eine ganze Zahl im Bereich von 1 bis 5 ist oder

2. Die Gruppierung der Formel $-CH_2CH=CH-$,

sowie ferner

X) 6a-Carba-prostacyclin-analoge der Formel



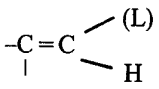
in welcher die Gruppen

Q, R_1, R_5, R_6 und X die gleichen Bedeutungen aufweisen, wie sie im Zusammenhang mit den Verbindungen der Gruppe I angegeben wurden,

L_3 die gleichen Bedeutungen besitzt, wie sie im Zusammenhang mit den Verbindungen der Gruppe IV erläutert wurden und wobei

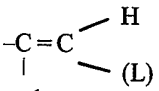
M_2 entweder

1. Eine Gruppierung der Formel



oder

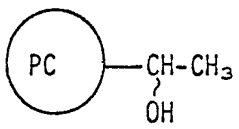
2. Eine Gruppierung der Formel



und

R_9 ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxylgruppe bedeutet.

Wenn in den erfindungsgemässen Verbindungen der oben angegebenen allgemeinen Struktur der Rest R_{13} ein Wasserstoffatom ist, dann weisen diese Verbindungen die folgende allgemeine Formel 4



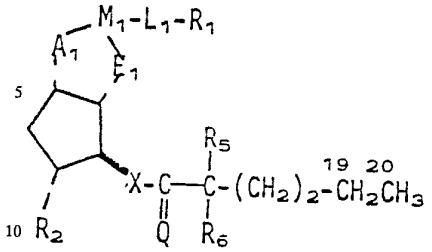
4

auf, in welcher wiederum die Gruppe mit der Bezeichnung



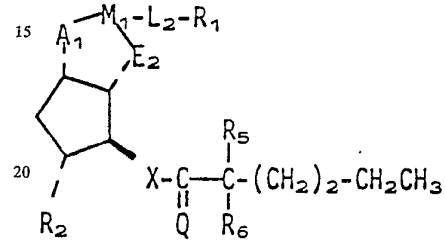
einen Rest darstellt, der durch den Verlust des Kohlenstoffatoms 19 und des Kohlenstoffatoms 20 aus einer Verbindung des Prostacyclintyps zurückbleibt. Die Verbindungen des Prostacyclintyps, von welchen sich dieser Rest herleitet, können also, wie bereits erwähnt wurde, die folgenden Verbindungen sein:

I Verbindungen der folgenden Formel 5



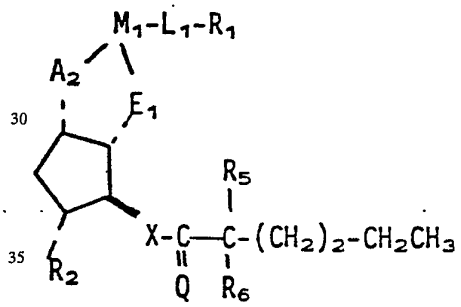
5

II Verbindungen der folgenden Formel 6



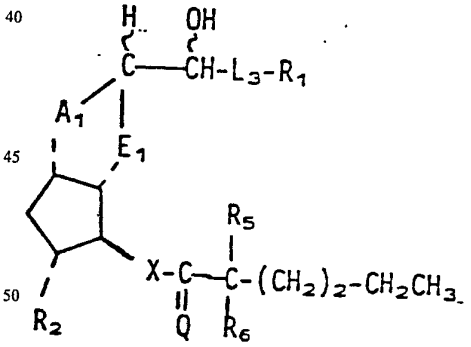
6

III Verbindungen der folgenden Formel 7



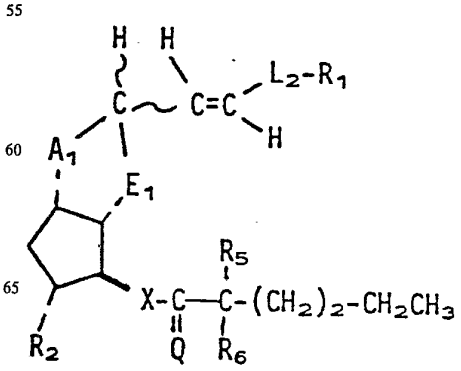
7

IV Verbindungen der folgenden Formel 8



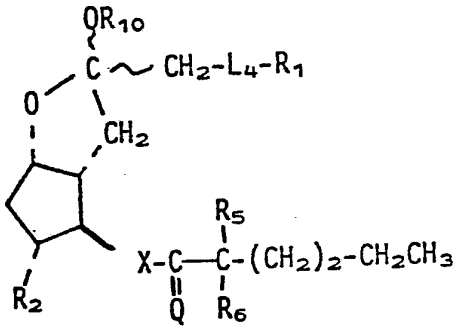
8

V Verbindungen der folgenden Formel 9

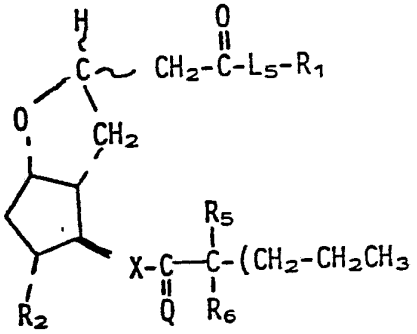


9

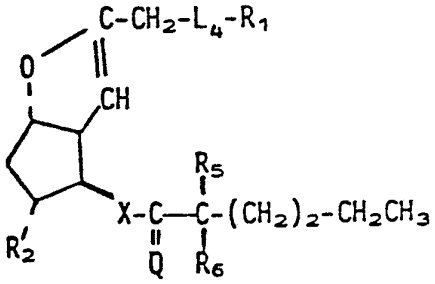
VI Verbindungen der folgenden Formel 10



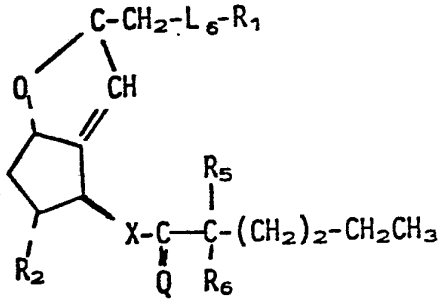
VII Verbindungen der folgenden Formel 11



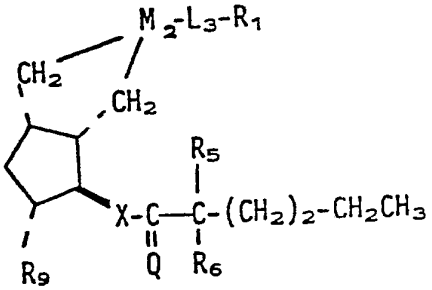
VIII Verbindungen der folgenden Formel 12



IX Verbindungen der folgenden Formel 13



X Verbindungen der folgenden Formel 14



In den Verbindungen der Formeln 5–14 haben die Reste A_1, E_1, L_1, M_1 und ähnliche Reste die in der Folge angegebene Bedeutung und es sei auch auf Bedeutungen hingewiesen, die weiter hinten gegeben werden.

Definition der Reste in den Formeln

A_1 ist eine Oxa-gruppierung der Formel (–O–).

A_2 ist eine Gruppierung der Formel $-CH_2O-$.

Ac ist ein Acetyl-rest der Formel $CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$

E_1 ist eine Methylen-gruppe der Formel $-CH_2-$

E_2 ist eine Äthylen-gruppe der Formel $-CH_2CH_2-$

G bedeutet Nitrat, Jod, Chlor, Brom, Acetat, Trifluoracetat oder Benzoat.

Hal bedeutet Chlor, Brom oder Jod.

L_1 hat eine der folgenden Bedeutungen:

1. Eine Gruppierung der Formel $-(CH_2)n-$, in welcher n einen Wert von 1 bis einschliesslich 5 darstellt oder
2. Eine Gruppierung der Formel $-(CH_2)_p-CF_2-$, in welcher p 2, 3 oder 4 ist, unter der Voraussetzung dass dann,

11 wenn M_1 eine Gruppierung der Formel



darstellt, L_1 ferner die Bedeutung einer Gruppierung der Formel $-CH_2-CH=CH-$ besitzt.

L_2 hat die folgenden Bedeutungen:

1. Eine Gruppierung der Formel $-(CH_2)_j-$, in welcher j einen Wert von 1 bis einschliesslich 4 besitzt,
2. Eine Gruppierung der Formel $-(CH_2)_q-CF_2-$, in welcher q den Wert 1, 2 oder 3 besitzt oder

12 3. Eine Gruppierung der Formel $-CH=CH-$;

L_3 weist die folgenden Bedeutungen auf:

1. Eine Gruppierung der Formel $-(CH_2)_n-$, in welcher n einen Wert von 1 bis einschliesslich 5 aufweist.
2. Eine Gruppierung der Formel $-(CH_2)_p-CF_2-$, in welcher p den Wert 2, 3 oder 4 besitzt oder
3. Eine Gruppierung der Formel $-CH_2-CH=CH-$.

L_4 weist die folgenden Bedeutungen auf:

1. Eine Gruppierung der Formel $-(CH_2)_n-$, in welcher n einen Wert von 1 bis einschliesslich 5 aufweist oder
2. Eine Gruppierung der Formel $-(CH_2)_p-CF_2-$, in welcher p 2, 3 oder 4 ist.

L_5 hat die folgenden Bedeutungen:

13 1. Eine Gruppierung der Formel $-(CH_2)_p-$, in welcher p 2, 3 oder 4 ist oder
2. Eine Gruppierung der Formel $-CH_2-CF_2-$.

L_6 weist die folgenden Bedeutungen auf:

1. Eine Gruppierung der Formel $-(CH_2)_n-$, in welcher n einen Wert von 1 bis einschliesslich 5 aufweist oder
2. Eine Gruppierung der Formel $-CH_2CH=CH-$.

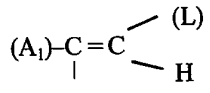
L_7 hat die folgenden Bedeutungen:

1. Eine Gruppierung der Formel $-(CH_2)_j-$, in welcher j einen Wert von 1 bis einschliesslich 4 besitzt oder
2. Eine Gruppierung der Formel $-(CH_2)q-CF_2-$, in welcher q den Wert 1, 2 oder 3 aufweist.

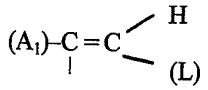
M_1 besitzt die folgenden Bedeutungen:

1. Eine Gruppierung der Formel

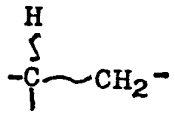
14



2. Eine Gruppierung der Formel

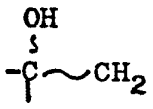


3. Eine Gruppierung der Formel



oder

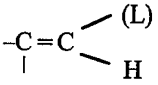
4. Eine Gruppierung der Formel



wobei die Bindungen an A_1 und L in der dargestellten Weise vorliegen und das Symbol ~ anzeigt, dass die fragliche Bindung in der α-Konfiguration oder in der β-Konfiguration vorliegen kann.

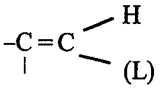
M_2 hat die folgenden Bedeutungen:

1. Eine Gruppierung der Formel



oder

2. Eine Gruppierung der Formel



wobei die Bindungen an L in der angegebenen Weise vorliegen.

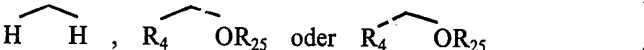
Ms ist ein Mesyl-rest, also ein Methylsulfonyl-rest der folgenden Formel $CH_3–SO_2–$.

Q bedeutet eine Gruppierung der Formeln



wobei in diesen Gruppen R_4 ein Wasserstoffatom oder ein Alkyl-rest mit 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatomen ist.

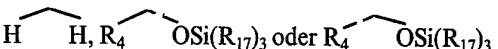
Q_1 bedeutet eine Gruppierung der Formeln



worin R_4 die Bedeutung eines Wasserstoffatomes oder eines Alkyl-restes mit 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatomen aufweist und

R_{25} eine Schutzgruppe oder blockierende Gruppe darstellt, wie sie in der Folge weiter unten definiert wird.

Q_2 ist eine Gruppierung der Formel



in welcher

R_4 ein Wasserstoffatom oder einen Alkyl-rest mit 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatomen darstellt und

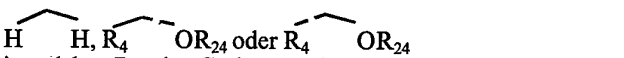
R_{17} einen Alkyl-rest mit 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatomen, einen Phenyl-rest oder einen mit 1 oder 2 Fluoratomen, Chloratomen oder Alkyl-gruppen mit 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatomen substituierte Phenyl-rest oder einen Aralkyl-rest mit 7 bis einschliesslich 12 Kohlenstoffatomen darstellt und wobei ferner die Gruppen R_{17} miteinander gleich oder von einander verschieden sind.

Q_3 bedeutet eine Gruppierung der Formeln



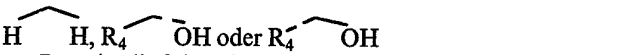
in welchen R_{20} eine Alkyl-gruppe mit 1 bis einschliesslich 7 Kohlenstoffatomen darstellt.

Q_4 bedeutet eine Gruppierung der Formeln



in welchen R_{24} eine Carboxyacyl-gruppe, wie sie weiter unten definiert wird.

Q_5 bedeutet eine Gruppierung der Formeln



R_1 weist die folgenden Bedeutungen auf:

1. Eine Gruppierung der Formel $–COOR_3$
2. Eine Hydroxymethyl-gruppe der Formel $–CH_2OH$
3. Eine Gruppierung der Formel $–CH_2N(R_7)(R_8)$
4. Eine Gruppe der Struktur

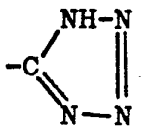


5. Eine Gruppierung der Formel



oder aber

6. eine Gruppierung der Formel



In diesen Gruppierungen hat der Rest R_3 die folgenden Bedeutungen:

a) ein Wasserstoffatom,

b) eine Alkyl-gruppe mit 1 bis einschliesslich 12 Kohlenstoffatomen,

c) eine Cycloalkyl-gruppe mit 3 bis einschliesslich 10 Kohlenstoffatomen,

d) eine Aralkyl-gruppe mit 7 bis einschliesslich 12 Kohlenstoffatomen,

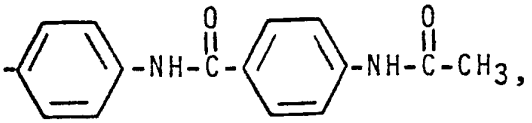
e) ein Phenyl-rest,

f) ein Phenylrest, der mit 1, 2 oder 3 Chloratomen oder Alkyl-gruppen mit 1 bis einschliesslich 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

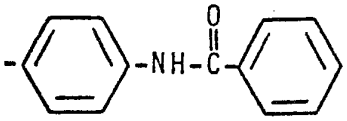
g) eine Gruppierung der Formel



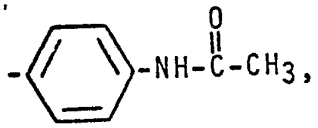
h) eine Gruppierung der Formel



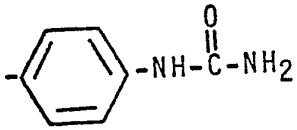
i) eine Gruppierung der Formel



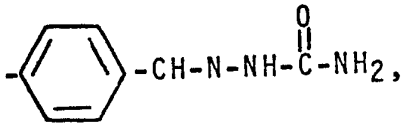
j) eine Gruppierung der Formel



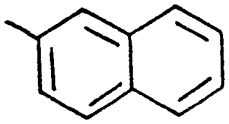
k) eine Gruppierung der Formel



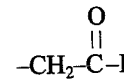
l) eine Gruppierung der Formel



m) eine Gruppierung der Formel



n) eine Gruppierung der Formel



in welcher R_{16} die Bedeutung eines Phenyl-restes, eines p-Bromphenyl-restes, eines p-Biphenylyl-restes, eines p-Nitrophenyl-restes, eines p-Benzamidophenyl-restes oder eines 2-Naphthyl-restes aufweist oder

o) ein Kation, insbesondere ein pharmakologisch annehmbares Kation ist und wobei in den oben genannten Gruppierungen (3) bzw. (4) ferner

R_7 und R_8 die Bedeutung von Wasserstoffatomen, Alkylgruppen mit 1 bis einschliesslich 12 Kohlenstoffatomen, Benzyl-gruppen oder Phenyl-gruppen besitzen, wobei die Reste R_7 und R_8 miteinander gleich oder voneinander verschieden sind und in der Gruppierung (5) der Rest R_{15} die Bedeutung eines Wasserstoffatomes, eines Alkyl-restes mit 1 bis einschliesslich 12 Kohlenstoffatomen, eines Phenyl-restes, eines mit 1, 2 oder 3 Chloratomen oder Alkyl-gruppen mit 1 bis einschliesslich 3 Kohlenstoffatomen substituierten Phenyl-restes oder eines Phenyl-restes der mit einer Hydroxycarbonyl-gruppe oder einer Alkoxycarbonyl-gruppe mit 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, besitzt

R_2 ein Wasserstoffatom, eine Hydroxyl-gruppe oder eine Hydroxymethyl-gruppe ist,

R_3 die gleiche Bedeutung besitzt, wie sie oben im Zusammenhang mit der Definition des Restes R_1 erläutert wurde,

R_4 ein Wasserstoffatom oder eine Alkyl-gruppe mit 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatomen darstellt,

R_5 und R_6 die Bedeutung von Wasserstoffatomen, Alkylgruppen mit 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatomen und Fluoratomen aufweisen, wobei die Reste R_5 und R_6 miteinander gleich oder voneinander verschieden sind unter der Voraussetzung, dass nur dann einer der Reste R_5 und R_6 ein Fluoratom sein darf, wenn der andere entweder die Bedeutung eines Wasserstoffatomes oder ebenfalls eines Fluoratomes besitzt.

R_7 und R_8 haben die Bedeutung von Wasserstoffatomen, Alkylgruppen mit 1 bis einschliesslich 12 Kohlenstoffatomen, Benzyl-gruppen oder Phenyl-gruppen und die Reste R_7 und R_8 sind miteinander gleich oder voneinander verschieden und wobei R_{15} die Bedeutung eines Wasserstoffatomes, eines Alkyl-restes mit 1 bis einschliesslich 12 Kohlenstoffatomen, eines Phenyl-restes, eines mit 1, 2 oder 3 Chloratomen oder Alkyl-gruppen mit 1 bis einschliesslich 3 Kohlenstoffatomen substituierten Phenyl-restes oder eines Phenyl-restes, der mit Hydroxycarbonyl-gruppen oder Alkoxycarbonyl-gruppen mit 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, aufweist,

R_9 ist ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxy-gruppe,

R_{10} bedeutet eine geradkettige Alkyl-gruppe mit 1 bis einschliesslich 6 Kohlenstoffatomen,

R_{11} ist ein Wasserstoffatom oder eine Gruppierung der Formeln $-OR_{25}$ oder $-CH_2OR_{25}$, in welchen R_{25} eine Schutzgruppe oder blockierende Gruppe ist, wie sie weiter unten definiert ist,

R_{12} bedeutet ein Chloratom, ein Bromatom oder ein Jodatom,

R_{13} ist ein Wasserstoffatom oder eine Methyl-gruppe,

R_{14} steht für ein Wasserstoffatom oder eine Gruppierung der Formeln $-O-Si(R_{17})_3$ oder $-CH_2OSi(R_{17})_3$, in welchen R_{17} die weiter unten angegebene Bedeutung besitzt,

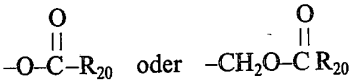
R_{15} ist ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-gruppe mit 1 bis einschliesslich 12 Kohlenstoffatomen, eine Aralkyl-gruppe mit 7 bis einschliesslich 12 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl-gruppe oder eine mit 1, 2 oder 3 Chloratomen oder Alkyl-gruppen mit 1 bis einschliesslich 3 Kohlenstoffatomen substituierte Phenyl-gruppe oder eine Phenyl-gruppe welche mit Hydroxycarbonyl-gruppen oder Alkoxycarbonylgruppen substituiert ist, wobei die Alkoxy-gruppen 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatome aufweisen,

R_{16} ist eine Phenyl-gruppe, eine p-Bromphenyl-gruppe, eine p-Biphenylyl-gruppe, eine p-Nitrophenyl-gruppe, eine p-Benzamidophenyl-gruppe oder die 2-Naphthyl-gruppe,

R_{17} hat die Bedeutung einer Alkyl-gruppe mit 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatomen, eines Phenyl-restes, eines mit 1 oder 2 Fluoratomen, Chloratomen oder Alkylgruppen mit 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatomen substituierten Phenyl-restes oder eines Aralkyl-restes mit 7 bis einschliesslich 12 Kohlenstoffatomen, wobei die Reste R_{17} miteinander gleich oder voneinander verschieden sein können.

R_{18} hat die gleiche Bedeutung wie R_1 jedoch unter Ausschluss der Gruppierung der Formel –COOH,

R_{19} ist ein Wasserstoffatom oder eine Gruppierung der Formeln



in welchen R_{20} die weiter unten angegebene Bedeutung besitzt.

R_{20} ist eine Alkyl-gruppe mit 1 bis einschliesslich 7 Kohlenstoffatomen,

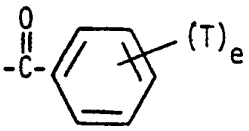
R_{21} hat die gleiche Bedeutung wie R_1 wobei jedoch statt einer Gruppierung der Formel $-COOR_3$ jetzt eine Gruppierung der Formel $-COOR_{26}$ vorliegt, in welcher R_{26} ein Alkalimetallkation ist.

R_{22} ist ein Wasserstoffatom oder eine Gruppierung der Formel $-OSi(R_{17})_3$, in welcher R_{17} die weiter oben angegebene Bedeutung besitzt,

R_{23} ist ein Wasserstoffatom oder eine Gruppierung der Formel $-OR_{24}$, in welcher R_{24} eine Carboxyacyl-gruppe ist, wie sie gleich unterhalb definiert ist.

R_{24} ist eine der folgenden Carboxyacyl-gruppen:

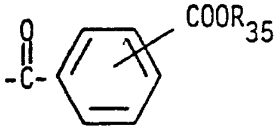
a) eine Gruppierung der Formel



in welcher

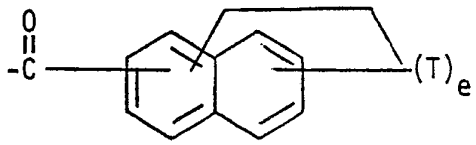
«T» eine Alkyl-gruppe mit 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatomen, ein Bromatom, eine Phenylalkyl-gruppe mit 7 bis einschliesslich 10 Kohlenstoffatomen oder eine Nitrogruppe ist und «e» einen Wert im Bereich von 0 bis einschliesslich 5 aufweist, vorausgesetzt dass nicht mehr als 2 Reste «T» andere Bedeutungen aufweisen als die von Alkylgruppen und dass ausserdem die Gesamtzahl der Kohlenstoffatome in den Resten «T» nicht mehr als 10 Kohlenstoffatome beträgt.

b) eine Gruppierung der Formel



in welcher R_{35} eine Alkyl-gruppe mit 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatomen ist

c) eine Gruppierung der Formel



in welcher die Substituenten «T» und das Symbol «e» die gleiche Bedeutung wie oben angegeben besitzen oder

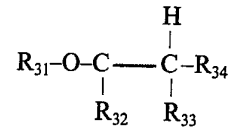
d) eine Gruppierung der Formel



in welcher

R_{36} ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-gruppe mit 1 bis einschliesslich 19 Kohlenstoffatomen oder eine Aralkyl-gruppe mit 7 bis einschliesslich 12 Kohlenstoffatomen ist, wobei entsprechende Alkylgruppen oder Aralkyl-gruppen als Substituenten 0–3 Halogenatome tragen.

R_{25} ist eine Schutzgruppe oder blockierende Gruppe, und zwar ein Tetrahydropyranyl-rest, ein Tetrahydrofuranyl-rest oder eine Gruppierung der Formel



in welcher R_{31} eine Alkyl-gruppe mit 1 bis einschliesslich 18 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkyl-gruppe mit 3 bis einschliesslich 10 Kohlenstoffatomen, eine Aralkyl-gruppe mit 7 bis einschliesslich 12 Kohlenstoffatomen, ein Phenyl-rest oder ein mit 1, 2 oder 3 Alkylgruppen mit 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatomen substituierter Phenyl-rest ist und wobei in dieser Gruppierung

R_{32} und R_{33} miteinander gleich oder voneinander verschieden sind und die Bedeutung von Wasserstoffatomen, Alkyl-resten mit 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl-resten oder mit 1, 2 oder 3 Alkyl-gruppen mit 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatomen substituierten Phenyl-resten aufweisen oder

R_{32} und R_{33} gemeinsam eine Gruppierung der Formeln $-(CH_2)_a-$ oder $-(CH_2)_b-O-(CH_2)_c-$ bilden, in welcher

a) 3, 4 oder 5 ist

b) 1, 2 oder 3 ist und

c) 1, 2 oder 3 bedeutet, unter der Voraussetzung, dass die Summe aus b + c 2, 3 oder 4 ist und wobei,

R_{34} ein Wasserstoffatom oder ein Phenyl-rest ist,

R_{26} bedeutet ein Alkalimetallkation

R_{27} steht für ein Wasserstoffatom oder eine Gruppierung der Formeln $-OR_{24}$ oder $-CH_2OR_{24}$, in welcher R_{24} eine Carboxyacyl-gruppe ist, wie sie weiter oben definiert wurde.

R_{28} ist ein Wasserstoffatom oder eine Methyl-gruppe,

R_{29} bedeutet eine geradkettige Alkyl-gruppe mit 3–7 Kohlenstoffatomen,

R_{30} ist eine Alkyl-gruppe mit 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatomen,

R_{31}, R_{32}, R_{33} und R_{34} haben die gleichen Bedeutungen, wie sie weiter oben im Zusammenhang mit der Definition des Restes R_{25} erläutert wurden,

R_{35} und R_{36} haben die gleiche Bedeutung, wie sie weiter oben im Zusammenhang mit der Definition des Restes R_{24} erläutert wurden,

R_{37} ist eine Alkyl-gruppe mit 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatomen,

R_{38} ist ein Kohlenwasserstoff-rest mit 1 bis einschliesslich 18 Kohlenstoffatomen,

SePh bedeutet eine Phenylselenidyl-rest der Formel $-Se-C_6H_5$,

$(T)_e$ besitzt die Bedeutung von Alkyl-gruppen 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatomen, Phenylalkyl-gruppen mit 7 bis einschliesslich 10 Kohlenstoffatomen oder Nitrogruppen, wobei e einen Wert von 0 bis einschliesslich 5 aufweist und unter der weiteren Voraussetzung, dass nicht mehr als zwei Reste T eine andere Bedeutung besitzen, als diejenige von Akyl-gruppen und dass die Gesamtzahl der Kohlenstoffatome in den Substituenten T nicht mehr als 10 Kohlenstoffatome beträgt.

THP ist ein Tetrahydropyranyl-rest,

X hat die folgenden Bedeutungen:

1. eine Gruppierung der Formel trans–CH=CH–
2. eine Gruppierung der Formel cis–CH=CH–
3. eine Gruppierung der Formel –C≡C– oder
4. eine Gruppierung der Formel $-CH_2CH_2-$

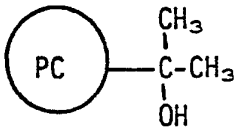
X_1 hat die folgenden Bedeutungen:

1. eine Gruppierung der Formel trans–CH=CH–
2. eine Gruppierung der Formel cis–CH=CH–
3. eine Gruppierung der Formel $-CH_2CH_2-$ oder
4. eine Gruppierung der Formel –CH=C(Hal)–,

in welcher Hal die Bedeutung eines Chloratomes, Bromatomes oder Jodatomes besitzt.

e ist ein Wert im Bereich von 0 bis einschliesslich 5,
j ist ein Wert von 1 bis einschliesslich 4,
m ist ein Wert von 2 bis einschliesslich 5,
n ist ein Wert von 1 bis einschliesslich 5,
p bedeutet 2, 3 oder 4,
q bedeutet 1, 2 oder 3 und das Symbol
~, also die Wellenlinie, zeigt an, dass die Bindung in der cis- oder der trans-Konfiguration (also der Alpha- oder der Beta-Konfiguration) vorliegt.

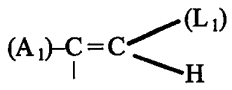
Wenn in den erfindungsgemässen Verbindungen der weiter vorne angegebenen allgemeinen Formel der Rest R_{13} eine Methylgruppe ist, dann sind diese Verbindungen 19-Hydroxy-19-Methyl-verbindungen der folgenden Formel 15



15

In den Verbindungen der Pormel 15 hat wieder die Struktur mit der Bezeichnung (PC) die gleiche Bedeutung, wie sie im Zusammenhang mit den Verbindungen der Formel 4 erläutert wurde.

Zu den Verbindungen der Formel 4 und 15 gehören solche der Gruppe I, wie sie durch die Formel 5 veranschaulicht werden, die PGI_2-verbindungen sind, zwar dann, wenn in der Formel 5 M_1 die Bedeutung eines Restes der Formel

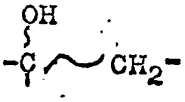


aufweist und ferner PGI_1-verbindungen, und zwar dann, wenn in der Formel 5 M_1 die Bedeutung eines Restes der Formel



aufweist und ausserdem

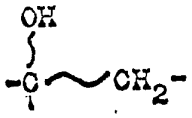
6-Hydroxy-PGI-verbindungen, nämlich dann, wenn in Formel 5 M_1 eine Gruppierung der Formel



ist.

Wie bereits erwähnt wurde, stehen im zuletzt genannten Fall die entsprechenden zyklischen 6-Hydroxy-PGI-verbindungen im Gleichgewicht mit den entsprechenden 6-Oxoprostaglandin-analogen, also den entsprechenden 6-Oxo-$PGF_{1\alpha}$-verbindungen.

Zu den Verbindungen der Gruppe II, die durch die Formel 6 veranschaulicht werden, gehören die 5,9-Epoxy-analogen der Verbindungen PGI_2 oder PGI_1. Auch in diesem Fall besteht, wenn M_1 eine Gruppierung der Formel



ist, ein Gleichgewicht mit den entsprechenden monozyklischen Verbindungen, also den entsprechenden 6-Oxoprostaglandin-analogen. Bezüglich des Hintergrundes des Standes der Technik sei in diesem Zusammenhang auf die U.S. Patentschrift-Nr. 4 123 441 verwiesen.

Zu den Verbindungen der Gruppe III, die durch die Formel 7 veranschaulicht werden, gehören die 6,9-Epoxymethanoanalogen der Verbindungen PGI_2 oder PGI_1. Bezüglich des Hintergrundes des Standes der Technik sei auf die U.S. Patentschrift-Nr. 4 124 599 verwiesen.

Zu den Verbindungen der Gruppe IV, die durch die Formel 8 veranschaulicht werden, gehören 5-Hydroxy-PGI_1-verbindungen. Bezüglich des Hintergrundes des Standes der Technik sei auf die U.S. Patentschrift-Nr. 4 110 532 verwiesen.

Zu den Verbindungen der Gruppe V, die durch die Formel 9 veranschaulicht werden, gehören die 4-Didehydro («Δ4»)-PGI_1-verbindungen. Im Zusammenhang mit dem Hintergrund des Standes der Technik sei auf die U.S. Patentschrift Nr. 4 109 082 verwiesen.

Zu den Verbindungen der Gruppe VI, die durch die Formel 10 veranschaulicht werden, gehören die 6-Alkoxy-PGI_1-verbindungen.

Zu den Verbindungen der Gruppe VII, die durch die Formel 11 veranschaulicht werden, gehören die 4-Oxo-PGI_1-verbindungen. Im Zusammenhang mit dem Hintergrund des Standes der Technik sei auf die U.S.Patentschrift Nr. 4 126 744 verwiesen.

Zu den Verbindungen der Gruppe VIII, die durch die Formel 12 veranschaulicht werden, gehören die Δ6-PGI_1-verbindungen. Bezüglich des Hintergrundes des Standes der Technik sei auf die U.S. Patentschrift Nr. 4 128 713 verwiesen.

Zu den Verbindungen der Gruppe IX, die durch die Formel 13 veranschaulicht werden, gehören die Δ^7-PGI_1-verbindungen. Bezüglich des Hintergrundes des Standes der Technik sei auf die U.S. Patentschrift Nr. 4 151 351 hingewiesen.

Zu den Verbindungen der Gruppe X, die durch die Formel 14 veranschaulicht werden, gehören die 6a-Carba-prostacyclin-analoga.

Ausserdem sind erfindungsgemässe Verbindungen die 11-Desoxy-verbindungen, wenn nämlich R_2 ein Wasserstoffatom ist.

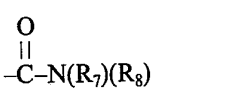
Weitere erfindungsgemässe Verbindungen sind die 11-Desoxy-11-hydroxymethyl-verbindungen, wenn nämlich R_2 eine Hydroxymethyl-gruppe ist.

Weitere erfindungsgemässe Verbindungen sind Säuren, Ester und Salze, nämlich solche Verbindungen, in welchen R_1 eine Gruppierung der Formel $-COOR_3$ ist.

Weitere erfindungsgemässe Verbindungen sind C-1-Alkohole, dass heisst die entsprechenden 2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-derivate, wenn nämlich R_1 eine Gruppierung der Formel $-CH_2OH$ ist.

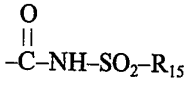
Weitere erfindungsgemässe Verbindungen sind die C-1-Amine, dass heisst die 2-Decarboxy-2-aminomethyl-derivate, wenn nämlich R_1 eine Gruppierung der Formel $-CH_2N(R_7)(R_8)$ ist.

Zu den erfindungsgemässen Verbindungen gehören C-1-Amide, wenn nämlich R_1 eine Gruppierung der Formel



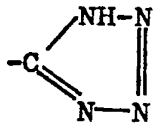
ist.

Zu den erfindungsgemässen Verbindungen gehören ferner Sulfonylamide, wenn nämlich R_1 eine Gruppierung der Formel



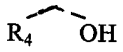
ist.

Zu den erfindungsgemässen Verbindungen gehören ferner C-1 Tetrazol-derivate, wenn nämlich R_1 eine Gruppierung der Formel



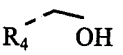
ist.

Bei denjenigen Verbindungen der Formeln 4 und 15, in welchen Q eine Gruppierung der Formel



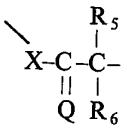
ist, dass heisst bei denjenigen Verbindungen, bei welchen die Hydroxyl-gruppe am Kohlenstoffatom 15 an die Seitenkette in der α-Konfiguration gebunden ist, ist die Konfiguration an dem Kohlenstoffatom 15 identisch mit derjenigen der natürlich auftretenden Prostaglandine, wie zum Beispiel derjenigen des PGE_1, das aus Säugetiergeweben gewonnen wird.

Die 15-epimeren Verbindungen, werden durch die Formeln 4 und 15 veranschaulicht, wenn nämlich in ihnen Q eine Gruppierung der Formel



ist und diese Verbindungen werden unterschiedlich identifiziert und zwar indem man in den entsprechenden Namen die Vorsilbe «15-Epi» oder die Vorsilbe «15β» oder die Vorsilbe «15R» verwendet. Wie dies für einen Fachmann auf diesem Gebiet bekannt ist, hängen die Bezeichnungen «R» und «S» von den in Nachbarstellung stehenden Substituenten ab. Es sei in diesem Zusammenhang auf die Veröffentlichung von R.S. Cahn, im J. Chem. Ed. 41, 116 (1964) hingewiesen.

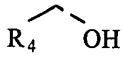
Die cis-13-Prostaglandin-derivate werden hier im allgemeinen mit einer unteren Seitenkette veranschaulicht, die teilweise wie folgt bezeichnet wird:



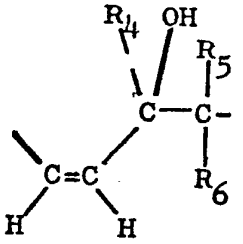
wobei in dieser Gruppierung

X die Gruppe cis–CH = CH– ist und für die S-Konfiguration,

Q die Gruppe der Formel

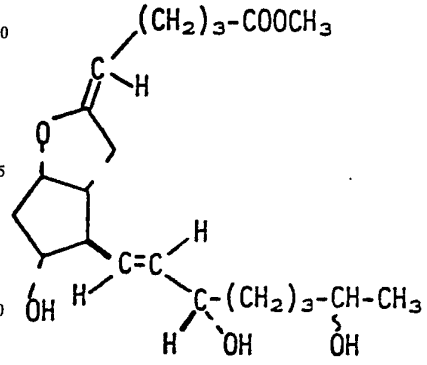


ist. Dies soll äquivalent zu der folgenden Schreibweise



sein, die für die S-Konfiguration mit der Hydroxy-gruppe am Kohlenstoffatom 15 in einer 15β-Konfiguration beschrieben wird. Es sei in diesem Zusammenhang auf die U.S. Patentschrift-Nr. 4 026 909 Spalte 13 verwiesen.

Ein typisches Beispiel für eine Verbindung der Formel 4 ist die Verbindung der folgenden Formel 228



228

und diese Verbindung wird hier als «(19R, S)-19Hydroxy-PGI_2-methylester» bezeichnet. Der vollständige chemische Name dieser Verbindung lautet (5Z, 9α, 11β, 13E, 15S, 19R, S)-6,9-Epoxy-11, 15, 19-trihydroxyprosta-5, 13-dien-1-olsäure-methylester. Die oben genannte Verbindung mit der Formel 228 ist eine Verbindung die unter die Gruppe der Verbindungen der Formel 4 fällt, wenn nämlich die Gruppierung mit der Bezeichnung PC unter die Gruppe I fällt, die durch die Formel 5 veranschaulicht wird, falls in dieser

L_1 eine Gruppierung der Formel $-(CH_2)_3-$ ist,

M_1 die folgende Formel (O)–C = C — [(H) (OH) $(CH_2)_3$-] aufweist

Q eine Gruppierung der Formel



ist,

R_1 die Gruppe der Formel $-COOCH_3$ bedeutet,

R_2 eine Hydroxyl-gruppe ist,

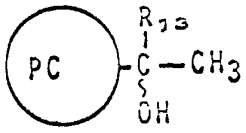
R_5 und R_6 Wasserstoffatome bedeuten und

X die Gruppe der Formel trans–CH = CH– ist.

Die Nomenklatur dieser Verbindungen ist in Übereinstimmung mit derjenigen der Prostacyline. Beispielsweise werden Verbindungen, die eine längere Seitenkette aufweisen, als Homo-verbindungen und Verbindungen, die eine kürzere Seitenkette aufweisen, als Nor-verbindungen bezeichnet.

Die erfindungsgemässen Verbindungen, die unter die Formeln 4 und 15 fallen, sind sehr wirksam bezüglich des Hervorrufens von biologischen Reaktionen. Aus diesen Gründen sind die fraglichen Verbindungen als pharmazeutische Wirkstoffe gut geeignet.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher ein pharmazeutisches Präparat, das dadurch gekennzeichnet ist, dass es als Wirkstoff eine Verbindung der Formel



enthält, worin die Symbole die weiter vorne angegebenen Bedeutungen aufweisen.

Es werden nun einige wenige der biologischen Wirkungen der erfindungsgemässen Verbindungen aufgezählt:

Die Hemmung der Zusammenballung (Aggregation) von Blutplättchen, die Hemmung der Magensekretion und die Verminderung unerwünschter Nebenwirkungen im Magen-Darm-Trakt, die dann auftreten, wenn eine systemische Verabreichung von Inhibitoren der Prostaglandin-synthetase erfolgt sowie ferner die Bekämpfung von Krämpfen (Spasmen), die Erleichterung des Atmens bei asthmatischen Zuständen und die Aufhebung von Nasenverstopfungen.

Auf Grund dieser biologischen Wirkungen sind die neuen erfindungsgemässen Verbindungen nützlich, um eine grosse Vielzahl an Krankheiten und unerwünschten physiologischen Zuständen zu untersuchen, zu verhindern, zu bekämpfen oder zu lindern und zwar bei Säugetieren, einschliesslich Menschen, nützlichen Haustieren, Nutztieren, Tieren die als Hausgenossen des Menschen gehalten werden, im Zoo gehaltenen Tieren, in Laboratorien gehaltenen Tieren wie, zum Beispiel zur Behandlung von Mäusen, Ratten, Kaninchen und Affen.

Die erfindungsgemässen Verbindungen sind überall dort nützlich, wo es erwünscht ist, die Zusammenballung von Blutplättchen, also die Aggregation der Plättchen zu hemmen, um die haftenden Eigenschaften der Plättchen zu vermindern und um die Bildung von Blutgerinnseln, also von Thromben bei Säugetieren, einschliesslich Menschen, Kaninchen und Ratten zu verhindern oder um bereits gebildete Blutgerinnsel aufzulösen. So sind beispielsweise die neuen Verbindungen gut geeignet, um einen Herzinfarkt (Myokardinfarkt) zu behandeln oder sein Auftreten zu verhindern, und um die Bildung von Blutgerinnseln nach einer chirurgischen Operation zu verhindern sowie ferner krankhafte Zustände wie Arthrosklerose, Arteriosklerose, Blutgerinnungsfehler auf Grund eines zu hohen Fettgehaltes im Blut und andere klinischen Zustände zu behandeln, bei denen die zu Grunde liegende Krankheitsursache durch ein Ungleichgewicht des Fetthaushaltes oder durch einen zu hohen Fettgehalt im Blut hervorgerufen wird. Andere *in vivo* Anwendungen sind beispielsweise die Behandlung von geriatrischen Patienten, um Anfälle von Blutleere im Gehirn (cerebrale Ischämie) zu verhindern und um eine langzeitige prophylaktische Behandlung anschliessend an Herzinfarkte und Schlaganfälle durchzuführen. Zu diesen Zwecken werden die erfindungsgemässen Verbindungen systemisch verabreicht, beispielsweise intravenös, subkutan oder intramuskulär bzw. in Form von sterilen Implantaten, wenn man eine lang andauernde Wirkung erzielen will. Wenn ein rasches Ansprechen nötig ist, insbesondere in einer Notfallsituation, dann ist die intravenöse Abreichungsform vorzuziehen. Dosierungen, die im Bereich von etwa 0,01 – etwa 10 mg pro kg Körpergewicht pro Tag liegen, werden verwendet, wobei die exakte Dosierung vom Alter, vom Gewicht und vom Zustand des menschlichen oder tierischen Patienten abhängt und auch von der Häufigkeit der Verabreichung und von dem Weg, auf dem die Verabreichung erfolgt.

Eine *in vitro* Anwendung der erfindungsgemässen Verbindungen besteht in der Zugabe derselben zu einem Gesamtblut, beispielsweise bei der Lagerung von Gesamtblut, das in Herz-Lungen-Maschinen eingesetzt werden soll. Ausserdem kann Gesamtblut, welches diese Verbindungen enthält, durch Glieder und Organe zirkulieren gelassen werden, beispielsweise Herzen oder Nieren, und zwar unabhängig davon, ob sich diese Organe im Körper des Spenders befinden, ob sie aus dem Körper bereits entnommen wurden, ob sie konserviert werden oder für die Transplantation vorbereitet werden oder ob sie bereits an den Körper des Empfängers angeschlossen sind. Eine Verstopfung oder Blockierung von aggregierten Blutplättchen wird durch die Anwesenheit der erfindungsgemässen Verbindungen verhindert. Zu diesem Zwecke werden die fraglichen Verbindungen allmählich oder in einzelnen oder mehrfachen Portionen dem zirkulierenden Blut zugesetzt oder dem Blut der Spenderperson bzw. des Spendertieres oder dem durchströmten Organ oder Körperteil, unabhängig davon, ob es an ein Kreislaufsystem angeschlossen ist oder nicht, oder werden dem Empfänger verabreicht oder werden in zwei oder in allen diesen Fällen in einer ständigen Dosierung beigegeben, und zwar in einer Menge von etwa 0,001–1,0 µg/ml. Die Verbindungen sind auch gut geeignet, um plättchenreiche Konzentrate aus Blut herzustellen, die zur Behandlung von Blutplättchenmangel (Thrombozytopenie) eingesetzt werden oder in der Chemotherapie verwendet werden.

Die erfindungsgemässen Verbindungen sind auch geeignet, um bei Säugetieren einschliesslich des Menschen und bestimmter nützlicher Tiere, wie zum Beispiel Hunden und Schweinen eine zu starke Magensekretion zu mildern und zu bekämpfen. Derartige Behandlungen werden durchgeführt um Bildung von Geschwüren im Magen- oder Darmtrakt zu verhindern oder ihr Auftreten unwahrscheinlicher zu machen und um die Heilung von den Geschwüren, die bereits im Magen-Darm-Trakt aufgetreten sind, zu beschleunigen. Zu diesem Zweck werden die fraglichen Verbindungen durch Injektion oder Infusion intravenös, subkutan oder intramuskulär verabreicht, wobei bei der Infusion die Dosis im Bereich von etwa 0,01 – etwa 10 mg pro kg Körpergewicht pro Tag liegt und die genaue Dosierung wieder vom Alter, vom Gewicht und vom Zustand des menschlichen oder tierischen Patienten abhängt und auch von der Häufigkeit der Verabreichung und dem Weg der Verabreichung.

Die erfindungsgemässen Verbindungen sind auch geeignet, um unerwünschte Einflüsse im Magen-Darm-Trakt zu mildern, die durch die systemische Verabreichung von entzündungshemmenden Prostaglandin-synthease-Inhibitoren hervorgerufen werden. Zu diesem Zweck folgt eine gleichzeitige Verabreichung der Verbindungen der Formel 4 oder der Formel 15 und des entzündungshemmenden Prostaglandin-synthease-Inhibitors. Es sei in diesem Zusammenhang auf das U.S. Patent-Nr. 3 781 429 von Partridge et al. hingewiesen, in welchen die Verabreichung von bestimmten Prostaglandinen der Serien E und A erläutert wird. Die entzündungshemmenden Inhibitoren für die Prostaglandin-synthease, beispielsweise die Produkte Indomethacin, Aspirin oder Phenylbutazon, werden in irgendeiner bekannten Weise verabreicht, um einen Entzündungszustand zu mildern, beispielsweise in irgendeinem üblichen Dosierungsbereich und gemäss irgendeinem der bekannten Verabreichungswege, die für eine systemische Verabreichung geeignet sind. Verbindungen der Formel 4 oder 15 werden dann gemeinsam mit dem entzündungshemmenden Inhibitor für die Prostaglandin-synthease verabreicht, und zwar entweder auf die gleiche Verabreichungsweise wie diese oder auf einem anderen Wege der Verabreichung. Der Dosierungsbereich in dem die Verbindungen der Formel 4 oder 15 zu einer derartigen Behandlung angewandt

werden, hängt von einer Vielzahl von Faktoren ab, einschliesslich der Art der Verabreichung, dem Alter des Patienten, dem Gewicht, dem Geschlecht und dem medizinischen Zustand des Patienten, der ein Säugetier, beispielsweise ein Mensch ist, und ferner von der Art und von der Verabreichung des entzündungshemmenden Inhibitors für die Prostaglandin-synthease, der an das Säugetier verabreicht wird, und schliesslich von der Empfindlichkeit der jeweiligen Verbindung der Formel 4 oder 15, die verabreicht werden soll.

Beispielsweise zeigt nicht jeder menschliche Patient, der die Behandlung mit einer entzündungshemmenden Substanz benötigt, die gleichen nachteiligen Nebenwirkungen im Magen-Darm-Trakt, wenn er diese entzündungshemmende Substanz einnimmt. Diese Nebenwirkungen auf den Magen-Darm-Trakt variieren häufig sehr stark bezüglich ihrer Art und auch bezüglich ihres Ausmasses. Es liegt innerhalb des Entscheidungsbereiches des behandelnden Arztes oder Tierarztes festzustellen, dass die Verabreichung eines entzündungshemmenden Mittels zu den unerwünschten Nebenwirkungen im Magen-Darm-Trakt bei einem menschlichen oder tierischen Patienten führt, und es liegt ebenfalls in seinem Entscheidungsbereich, eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel 4 oder 15 zu verschreiben, um zunächst diese unerwünschten Nebenwirkungen zu mildern und dann schliesslich im wesentlichen zu beseitigen.

Die erfindungsgemässen Verbindungen sind ferner auch nützlich bei der Behandlung von Asthma. Sie sind beispielsweise gut geeignet als Mittel zur Erweiterung der Bronchien oder als Hemmstoffe für Mediatoren, wie zum Beispiel SRS-A und Histamin, welche von denjenigen Zellen freigesetzt werden, die durch einen Antigen-Antikörper-Komplex aktiviert wurden. Dementsprechend bekämpfen die erfindungsgemässen Verbindungen das Auftreten von Krämpfen (Spasmen), und sie erleichtern das Atmen bei solchen Zuständen, wie Bronchialasthma, Bronchitis, Bronchiektase, Lungenentzündung (Pneumonie) und Emphysem. Zu diesem Zweck werden die fraglichen Verbindungen in einer Verschiedenheit von Dosierungsformen verabreicht, beispielsweise oral in Form von Tabletten, Kapseln oder Flüssigkeiten, rektal in Form von Zäpfchen, parenteral, subkutan oder intramuskulär, wobei die intravenöse Verabreichung in Notfallsituationen die bevorzugte ist. Ferner können sie durch Inhalation in Form von Aerosolen oder Lösungen für Vernebelungsapparate eingesetzt werden oder indem man sie in Form eines Pulvers einbläst. Dosierungen, die im Bereich von etwa 0,01–5 mg pro kg Körpergewicht liegen, werden 1–4mal täglich verwendet, wobei die exakte Dosis von dem Alter, dem Gewicht und dem Zustand des Patienten und von der Häufigkeit und dem Weg der Verabreichung abhängt. Für die oben angegebenen Verwendungszwecke können die Verbindungen vorteilhafterweise mit anderen Asthma-Behandlungsmitteln, also anti-asthmatischen Mitteln eingesetzt werden, wie zum Beispiel sympathomimetischen Mitteln, wie beispielsweise Isoproterenol, Phenylephrin, Ephedrin und ähnlichen, sowie mit Xanthin-derivaten, wie zum Beispiel Theophyllin und Aminophyllin und auch mit Corticosteroiden, wie zum Beispiel ACTH und Prednisolon.

Die erfindungsgemässen Verbindungen werden wirksam an menschliche Asthma-Patienten durch orale Inhalation oder durch Aerosol-Inhalation verabreicht. Bei einer Verabreichung durch orale Inhalation unter Verwendung von üblichen Vernebelungsgeräten oder Sauerstoff-Aerosolisierung ist es üblich, die Verbindungen der Formel 4 oder 15 als Bestandteil in einer verdünnten Lösung einzusetzen, vorzugsweise in Konzentrationen von etwa einem Teil des Medikaments unter Bildung von etwa 100–200 Gewichtsteilen der Gesamtlösung. Völlig übliche Zusätze können verwendet werden, um diese Lösungen zu stabilisieren oder um isotone Medien herzustellen, wie zum Beispiel Natriumchlorid, Natriumzitrat, Zitronensäure und ähnliche Zusätze können beigegeben werden. Bei der Verabreichung in Form einer selbst versprühbaren Dosierungseinheit des wirksamen Bestandteils in Aerosolform, die für eine Inhalationstherapie geeignet ist, kann die Zusammensetzung den aktiven Bestandteil suspendiert in einem inerten Treibgas enthalten, wie zum Beispiel einer Mischung aus Dichlordifluormethan und Dichlortetrafluoräthan, zusammen mit einem Co-lösungsmittel, wie zum Beispiel Aethanol, und zusammen mit geruchsgebenden Mitteln und Stabilisatoren. An Stelle eines Co-lösungsmittels kann man auch ein Dispergiermittel verwenden, wie zum Beispiel Oleyl-Alkohol. Geeignete Mittel zur Anwendung der Aerosol-Inhalationstherapie und der entsprechenden Arbeitsverfahren sind beispielsweise eingehend in der U.S. Patentschrift-Nr. 2 868 691 beschrieben.

Die erfindungsgemässen Verbindungen sind bei Säugetieren einschliesslich Menschen ferner als Mittel zur Beseitigung von Nasenverstopfungen geeignet und sie werden zu diesem Zweck in einer Dosierung im Bereich von etwa 10 µg bis etwa 10 mg pro ml in einem pharmakologisch geeigneten flüssigen Trägermaterial oder in Form eines Aerosolsprays verwendet, und zwar sind diese beiden erwähnten Formulierungsarten beide zur äusserlichen Anwendung vorgesehen.

Die erfindungsgemässen Verbindungen sind ferner auch geeignet um Krankheiten des Kreislaufes bzw. der periferen Gefässe bei Menschen zu bekämpfen. Unter dem Ausdruck «Krankheiten der periferen Gefässe», wie er hier verwendet wird, versteht man Krankheiten irgendwelcher Blutgefässe ausserhalb derjenigen des Herzens und Krankheiten der Lymphgefässe, wie zum Beispiel Frostbeulen, Krankheiten bei denen eine Blutleere in den Gefässen des Hirnes auftritt (ischämische Cerebrovascular-Krankheit), arteriovenöse Fisteln, ischämische Beingeschwüre, Phlebitis, Venen-insuffizienz, Gangren, hepatorenales Syndrom, Ductus-arteriosus, nicht verstopfte Blutleere der Blutgefässe des Gekröses (nichtobstruktive mesenterische Ischämie), Arteritis, Lymphangitis und ähnliche Krankheitszustände. Diese Beispiele werden jedoch nur zur Veranschaulichung genannt und es soll die Aufzählung in keiner Weise als eine Beschränkung des Ausdrukkes «Krankheiten der periferen Gefässe» verstanden sein. Zur Behandlung dieser Krankheitszustände werden die erfindungsgemässen Verbindungen oral oder parenteral über Injektion oder Infusion direkt in eine Vene oder Arterie verabreicht. Die Dosierungen derartiger Verbindungen liegen im Bereich von 0,01–1,0 µg, wenn eine Verabreichung durch Infusionen mit einer stündlichen Geschwindigkeit oder durch Injektionen auf Basis einer Tagesdose gegeben werden, dass heisst 1–4 mal im Tag, Auch hier hängt die exakte Dosierung von dem Alter, dem Gewicht und dem Zustand des Patienten und der Häufigkeit sowie der Art der Verabreichung ab.

Die Behandlung wird während 1–5 Tagen fortgesetzt, obwohl 2 Tage Behandlungsdauer im allgemeinen ausreichend sind, um eine lang andauernde therapeutische Wirkung zu gewährleisten. In dem Fall, dass systemische Wirkungen oder Nebenwirkungen beobachtet werden, wird die Dosierung verringert, und zwar unterhalb des Schwellwertes, bei welchem derartige systemische Wirkungen oder Nebenwirkungen festzustellen sind. Die erfindungsgemässen Verbindungen sind dementsprechend nützlich um Erkrankungen der periferen Gefässe in den Extremitäten von Menschen zu behandeln, die eine Kreislaufschwäche in diesen Extremitäten aufweisen, wobei eine derartige Behandlung nötig ist, um den Patienten von Schmerzen oder zurückbleibenden Schmerzen zu befreien und um die Heilung von Geschwüren einzuleiten.

Bezüglich einer vollständigen Diskusion der Art und der klinischen Erscheinungen von Erkrankungen der periferen

Gefässe beim Menschen und Methoden die bisher zur Behandlung derartiger Krankheitszustände mit Prostaglandinen angewandt wurden, sei auf das Südafrikanische-Patent-Nr. 74/0149 verwiesen, das als Kurzreferat in Derwent Farmdoc Nr. 58400V wiedergegeben ist. Es sei ferner auch auf die Veröffentlichung von Elliott et al. in Lancet, 18. Januar 1975, Seiten 140–142 hingewiesen.

Die erfindungsgemässen Verbindungen sind ferner als blutdrucksenkende Mittel, also als Mittel mit hypotensiver Wirkung zur Verminderung des Blutdruckes bei Säugetieren einschliesslich des Menschen geeignet. Zu diesem Zwecke werden die fraglichen Verbindungen durch eine intravenöse Infusion in einer Menge von etwa 0,01 – etwa 50 µg pro kg Körpergewicht pro Minute oder in einzelnen oder mehreren Dosierungen von etwa 25–500 µg pro kg Körpergewicht als Gesamtdosis für einen Tag gegeben. Die genaue Dosierung zu diesem Zweck hängt wieder vom Alter, vom Gewicht und vom Zustand des zu behandelnden menschlichen oder tierischen Patienten ab.

Es werden nun verschiedene Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formeln 4 und 15 beschrieben.

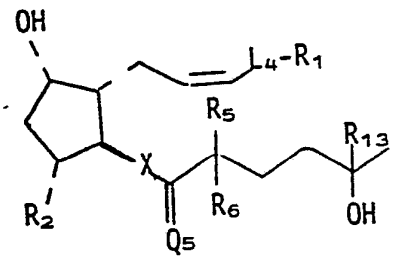
Für Verbindungen des Typs der Gruppe I, die entweder der Formel 4 oder der Formel 15 entsprechen, dass heisst die entweder 19-Hydroxy-verbindungen oder 19-Hydroxy-19-methyl-verbindungen sind, kann ein Verfahren angewandt werden, das durch das folgende Reaktionsschema 1 veranschaulicht wird. Bei diesem Reaktionsschema wird eine Verbindung der Formel 16 in einem Verfahrensschritt

a) in die Verbindung der Formel 17 umgewandelt und diese im Verfahrensschritt

b) in die Verbindung der Formel 18.

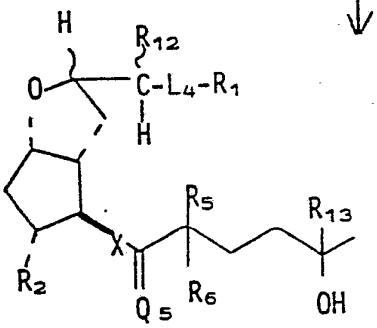
Reaktionsschema 1

16



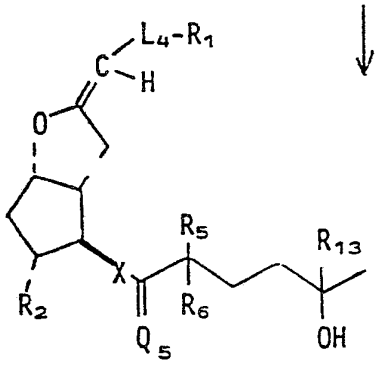
Stufe a

17



Stufe b

18



Bei der Verfahrensweise, die im Reaktionsschema 1 veranschaulicht wird, geht man von einer $PGF_{2\alpha}$-verbindung der Formel 16 aus und wandelt diese Ausgangsverbindung in der Stufe a in die Halogen-verbindung der Formel 17 um. In der Verfahrensstufe b wird das Produkt der Stufe a einer Halogenwasserstoffabspaltung unterworfen, vorzugsweise unter Verwendung eines tertiären Amines oder eines Reagenzes, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die Natrium- oder Kaliumperoxyd, Natrium- oder Kalium-karbonat, Natrium- oder Kalium-hydroxyd, Natrium- oder Kalium-benzoat, Natrium- oder Kalium-acetat, Natrium- oder Kalium-trifluoracetat, Natrium- oder Kalium-bicarbonat, Silber-acetat und Trialkylammonium-peroxyde der folgenden Formel

$$(R_{37})_4NO_2$$

umfasst, in welcher

R_{37} eine Alkyl-gruppe mit 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatomen bedeutet. Es bildet sich dabei ein Enol-äther der Formel 18 und in einer Reaktionsstufe c werden die gewünschten Produkte abgetrennt.

Die Umwandlung am Kohlenstoffatom 1 und am Kohlenstoffatom 2 in eine Ester-gruppe, eine Alkohol-gruppierung, eine Amin-gruppierung, eine Amid-gruppierung, eine Sulfonamid-gruppierung oder eine Tetrazolyl-gruppe, die alle möglichen Bedeutungen für den Rest R_1 darstellen, wird durch Methoden durchgeführt, die in der Fachwelt bekannt sind oder die hier näher beschrieben sind. In der gleichen Weise werden Umwandlungen oder Substitutionen für die Reste L_4, Q, R_2, R_5, R_6 und X nach Methoden durchgeführt, die in der Literatur beschrieben sind oder die hier näher erläutert werden.

Die hier gezeigten Reaktionsschemen sollen Verfahren zur Herstellung von erfindungsgemässen Verbindungen erläutern. Es betreffen die Reaktionsschemen 1–21 im wesentlichen die Herstellung von Verbindungen, die unter die Gruppen I–X fallen, wie sie weiter oben erläutert wurden und wie dies auch in den nachfolgenden Beispielen näher erklärt wird.

Die Reaktionsschemen 32–45 betreffen die Herstellung von Zwischenprodukten oder Ausgangsmaterialien, die zur Erzeugung dieser Verbindungen benötigt werden und diese Verfahren werden in den nachfolgenden Präparationen näher erläutert.

Diejenigen Verfahren, die in den Reaktionsschemen nicht veranschaulicht sind, basieren auf chemischen Arbeitsweisen, die für den Fachmann auf diesem Gebiet bekannt sind. Die einzelnen Schritte der Reaktionsschemen werden in der Folge noch im einzelnen erläutert.

Bezugnehmend auf die Reaktionsschemen 1 bis einschliesslich 45 werden nun die folgenden Erläuterungen gegeben:

Beispiele für Alkyl-gruppen mit 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatomen sind der Methyl-rest, der Äthyl-rest, der

Propyl-rest, der Butyl-rest und isomere Formen dieser Reste.

Beispiele für Alkyl-gruppen mit 1 bis einschliesslich 7 Kohlenstoffatomen sind diejenigen, die für die Alkyl-reste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bereits genannt wurden und zusätzlich der Pentyl-rest, der Hexyl-rest, der Heptyl-rest und isomere Formen dieser Reste.

Beispiele für Alkyl-gruppen mit 1 bis einschliesslich 19 Kohlenstoffatomen sind diejenigen, die für die Alkyl-reste mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen genannt wurden und zusätzlich der Octyl-rest, der Nonyl-rest, der Decyl-rest, der Undecyl-rest, der Dodecyl-rest, der Tridecyl-rest, der Tetradecyl-rest, der Pentadecyl-rest, der Hexadecyl-rest, der Heptadecyl-rest, der Octadecyl-rest, der Nonadecyl-rest und isomere Formen dieser Reste.

Beispiele für Cycloalkyl-reste mit 3 bis einschliesslich 10 Kohlenstoffatomen, zu denen auch alkyl-substituierte Cycloalkyl-reste gehören, sind die folgenden Reste:
Cyclopropyl,
2-Methylcyclopropyl,
2,2-Dimethylcyclopropyl,
2,3-Diäthylcyclopropyl,
2-Butylcyclopropyl,
Cyclobutyl,
2-Methylcyclobutyl,
3-Propylcyclobutyl,
2,3,4-Triäthylcyclobutyl,
Cyclopentyl,
2,2-Dimethylcyclopentyl,
2-Pentylcyclopentyl,
3-tert.-Butylcyclopentyl,
Cyclohexyl,
4-tert.-Butylcyclohexyl,
3-Isopropylcyclohexyl,
2,2-Dimethylcyclohexyl,
Cycloheptyl,
Cyclooctyl,
Cyclononyl und
Cyclodecyl.

Beispiele für Aralkyl-reste, die 7 bis einschliesslich 12 Kohlenstoffatome aufweisen sind die folgenden Reste:
Benzyl,
Phenäthyl,
1-Phenyläthyl,
2-Phenylpropyl,
4-Phenylbutyl,
3-Phenylbutyl,
2-(1-Naphthyläthyl) und
1-(2-Naphthylmethyl).

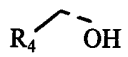
Beispiele für Phenyl-reste, die mit 1, 2 oder 3 Chloratomen oder Alkyl-gruppen mit 1 bis einschliesslich 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind, sind die folgenden Reste:
p-Chlorphenyl,
m-Chlorphenyl,
o-Chlorphenyl,
2,4-Dichlorphenyl,
2,4,6-Trichlorphenyl,
4-Chlor-2-methylphenyl,
2,4-Dichlor-3-methylphenyl,
(o-, m- oder p-) Tolyl,
p-Äthylphenyl und
2,5-Dimethylphenyl.

Beispiele für Phenyl-reste, die mit Hydroxycarbonylgruppen oder Alkoxycarbonyl-gruppen substituiert sind, wobei in den zuletzt genannten Gruppen die Alkoxy-gruppen 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatome aufweisen, sind die folgenden Reste:
(o-, m- oder p-) Carboxyphenyl,
Methyl (o-, m- oder p-) carboxyphenyl [bzw.
(o-, m- oder p-) Carbomethoxyphenyl] und
Isopropyl (o-, m- oder p-) carboxyphenyl [bzw.
(o-, m- oder p-) Isopropoxycarboxyphenyl]

Beispiele für Kohlenwasserstoff-reste mit 1 bis einschliesslich 18 Kohlenstoffatomen sind alle vorher genannten Beispiele für Alkyl-reste mit 1 bis einschliesslich 18 Kohlenstoffatomen bzw. alle vorher genannten Beispiele für gegebenenfalls alkyl-substituierte Cycloalkyl-reste mit 3–10 Kohlenstoffatomen und alle oben angegebenen Beispiele für Aralkyl-reste mit 7 bis einschliesslich 12 Kohlenstoffatomen.

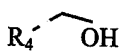
Um die optimale Kombination bezüglich der Spezifizität des biologischen Ansprechens der Wirksamkeit und der Dauer der Wirkung zu erzielen, sind bestimmte Verbindungen, die unter die allgemeinen Formeln 4 und 15 fallen, bevorzugt.

So ist es beispielsweise bevorzugt, wenn Q eine Gruppierung der Formel



ist, wobei von diesen Verbindungen diejenigen speziell bevorzugt sind, in welchen R_4 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe ist.

Wenn jedoch Q für eine Gruppierung der Formel



steht, dann sind diejenigen Verbindungen bevorzugt, in welchen R_4 eine Methyl-gruppe ist.

Weitere bevorzugte Verbindungen, die unter die Formeln 4 und 15 fallen, sind bezüglich des Restes R_1 diejenigen, in welchen der Rest R_1 eine Gruppierung der Formel $-COOR_3$ ist, wobei in dieser Gruppierung R_3 entweder ein Wasserstoffatom oder eine Alkyl-gruppe mit 1 bis einschliesslich 12 Kohlenstoffatomen oder ein pharmakologisch annehmbares Kation ist, also eine entsprechende Salzgruppierung darstellt. Von denjenigen Verbindungen, in welchen R_3 eine Alkylgruppe darstellt, sind wieder diejenigen speziell bevorzugt in welchen die Alkyl-gruppe 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatome aufweist, wobei von diesen wieder die Methyl-gruppe oder die Äthyl-gruppe ganz besonders bevorzugt ist.

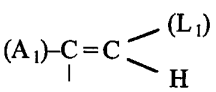
Weitere bevorzugte Verbindungen der 19-Hydroxy-verbindungen der Formeln 4 und 15 sind diejenigen, in welchen die 19-Hydroxy-Konfiguration ein Rest «R» ist.

Auf Grund ihrer relativen Unbeständigkeit werden Enoläther der Formeln 18, 39, 51 und 96 vorzugsweise nicht während längerer Zeiträume in Form ihrer freien Säuren gelagert, in welchen R_1 eine Gruppierung der Formel $-COOH$ ist, sondern die Lagerung dieser Verbindungen erfolgt in Form ihrer Salze, ihrer Ester oder andere Derivate am Kohlenstoffatom 1.

Herstellung von Verbindungen der Gruppe I.

Das Reaktionsschema betrifft Verbindungen der Gruppe I, wie sie weiter vorne definiert wurden, in welchen

M_1 für eine Gruppierung der Formel



steht, dass heisst also Verbindungen des PGI_2-Typs.

Gemäss dem weiter vorne gegebenen Reaktionsschema 1

sind die verwendeten Ausgangsmaterialien der Formel 16 Verbindungen des $PGF_{2\alpha}$-Typs, welche die 19-Hydroxygruppe mit oder ohne der 19-Methyl-gruppe aufweisen. Im Zusammenhang mit Verbindungen des Typs 19-Hydroxy-PGF sei beispielsweise auf die Veröffentlichung von J.C. Sih, in Prostaglandin 13, 831–835 (1977) und die hier zitierten Literaturstellen verwiesen. Die in diesem Reaktionsschema als Ausgangsmaterial verwendeten Verbindungen der Formel 16, sind keine erfindungsgemässen Verbindungen, aber sie sind durch Verfahren herstellbar, die in den Präparationen erläutert werden und auch in den Reaktionsschemen 32 bis einschliesslich 45, auf welche in der Folge noch mehr eingegangen wird.

Gemäss dem Reaktionsschema 1 wird in der Stufe a das Ausgangsmaterial der Formel 16 einer Halogenierung und einer Zyklisierung unterworfen, wobei man die Halogen-verbindungen der Formel 17 erhält. Zur Durchführung dieses Verfahrens stehen verschiedene Arbeitsmethoden zur Verfügung. Zur Herstellung von Jod-verbindungen kann man ein wässriges System verwenden, welches Jod, Kalium-iodid und ein Alkali-carbonat oder Bicarbonat enthält, oder ein organisches System, beispielsweise Dichlormethan, welches Jod in Anwesenheit eines Alkalimetall-carbonates enthält. Die Reaktion wird bei Temperaturen, unterhalb von 25 °C, vorzugsweise bei Temperaturen die im Bereich von 0–5 °C liegen, während 10–20 Stunden durchgeführt. Anschliessend wird die Reaktionslösung rasch mit Natrium-sulfit und Natrium-carbonat versetzt und die Verbindungen der Formel 17 werden aus der Reaktionsmischung abgetrennt.

Zur Herstellung von Brom-verbindungen können N-Bromsuccinimid oder N-Bromacetamid verwendet werden. Es sei in diesem Zusammenhang auf das Buch mit dem Titel «Reagents for Organic Synthesis», Band I, Seiten 74 und 78 und Band IV, Seite 51 von Fieser et al., Verlag John Wiley und Söhne, Inc., N.Y. hingewiesen.

Zur Herstellung der Chlor-verbindungen stehen verschiedene Methoden zur Verfügung, beispielsweise der Austausch eines Bromatomes durch Chlor mit Hilfe des Silbersalzes der Chlordifluor-essigsäure. Es sei in diesem Zusammenhang auf das Buch «Compendium of Organic Synthetic Methods», Seite 346, 1971 von I.T. Harrison et al., Verlag Wiley Interscience, N.Y. hingewiesen.

Die Halogen-verbindungen der Formel 17 werden in Form von zwei Isomeren erhalten, wobei das eine in kleinerer Menge das andere in grösserer Menge vorliegt. Die beiden Isomeren unterscheiden sich in ihrer Laufgeschwindigkeit auf dem Chromatogramm. Normalerweise müssen diese Isomeren nicht voneinander getrennt werden, weil jedes der beiden Isomeren in der Verfahrensstufe b des Reaktionsschemas 1 die erwünschten Produkte liefert.

In der Stufe b des Reaktionsschemas 1 wird die Verbindung der Formel 17 in die Enol-äther-verbindung der Formel 18 umgewandelt, indem man die Verbindung der Formel 17 mit einem halogenwasserstoffabspaltenden Reagenz, also einem Dehydrohalogenierungsmittel behandelt. Derartige Reagenzien sind beispielsweise in dem Buch mit dem Titel «Reagents for Organic Synthesis», Seite 1308 von Fieser und Fieser, Verlag John Wiley und Söhne, New York, N.Y. 1967 beschrieben. Vorzugsweise werden zur Durchführung des Reaktionsschrittes b tertiäre Amine und Reagenzien verwendet, die aus der folgenden Gruppe von Reagenzien ausgewählt sind: Natrium- oder Kaliumperoxyd, Natrium- oder Kalium-carbonat, Natrium- oder Kalium-hydroxyd, Natrium- oder Kalium-benzoat, Natrium- oder Kalium-acetat, Natrium- oder Kalium-trifluoracetat, Natrium- oder Kaliumbicarbonat, Silber-acetat und Tetraalkylammonium-peroxyde der Formel

$$(R_{37})_4NO_2$$

in welchen R_{37} eine Alkyl-gruppe mit 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatomen bedeutet.

Von den tertiären Aminen sind die folgenden speziell bevorzugt, wobei jeweils auch in der Klammer die verwendete Abkürzung angeführt ist:

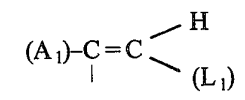
1,5-Diazabicyclo[4.3.0]nonen-5 («DBN»),
1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan («DABCO»),
1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undecen-5 («DBU»).

Andere bevorzugte Reagenzien zur Durchführung der Abspaltung des Halogenwasserstoffes sind Natrium- oder Kaliumperoxyd und Tetramethylammonium-peroxyd. Bezüglich weiterer Information bezüglich der Verwendung der genannten Peroxyde sei auf die Veröffentlichung von Johnson und Nidy, im J. Org. Chem. 40, 1680 (1975) hingewiesen. Wenn die Herstellung in grösserem Ausmass erfolgt, kann eine elektrochemische Erzeugung der Peroxyde, die auch Superoxyde genannt werden können, wünschenswert sein. In diesem Zusammenhang sei auf die Veröffentlichung von Dietz et al., im J. Chem. Soc. (B), 1970, Seiten 816–820 hingewiesen.

Der Arbeitsschritt, bei dem die Halogenwasserstoffabspaltung durchgeführt wird, wird zweckmässigerweise in einem inerten organischen Medium durchgeführt, wie zum Beispiel Dimethylformamid, und man führt anschliessend eine Dünnschichtchromatographie durch, um festzustellen, dass das Ausgangsmaterial verschwunden ist. Die Reaktion läuft bei 25 °C ab, und sie kann beschleunigt werden, indem man auf 40–50 °C erhitzt.

Beim Aufarbeiten der Reaktionsmischung ist es vorteilhaft basische Bedingungen einzuhalten, beispielsweise indem man Triäthylamin verwendet, damit eine saure Zersetzung oder Änderungen in der Struktur des Produktes verhindert werden. Die Reinigung wird erreicht, indem man umkristallisiert und dementsprechend eine Abtrennung von Verunreinigungen oder unumgesetztem Ausgangsmaterial vornimmt, welche Produkte in der Mutterlauge zurückbleiben. Man kann die Reinigung auch durch Säulenchromatographie durchführen. Bei einer chromatographischen Trennung ist eine Säule aus Magnesium-silicat (das Produkt mit der Markenbezeichnung «Florisil R») bevorzugt und zwar gegenüber einer Chromatographie auf Silicagel. Eine Zersetzung des Produktes wird dadurch vermieden, dass man eine Vorbehandlung der Säulen mit Triäthylamin durchführt.

5E-verbindungen der Gruppe I, in welchen M_1 eine Gruppierung der Formel



darstellt, werden hergestellt, indem man statt der Verbindungen der Formel 16 im Reaktionsschema 1 die entsprechenden Verbindungen des 5,6-trans-PGF_2-Typs als Ausgangsmaterial einsetzt.

Ester-gruppierungen, wie zum Beispiel eine p-Phenylphenacyl-gruppe an der Carboxyl-gruppe am Kohlenstoffatom 1 werden durch die Umwandlungen des Reaktionsschemas 1 nicht verändert, falls sie in dem Ausgangsmaterial der Formel 16 anwesend sind, und sie treten dann dementsprechend auch in dem Produkt der Formel 18 wieder auf. Für Endprodukte der Formel 18, welche Ester oder Amide sind, ist das bevorzugte Herstellungsverfahren dasjenige, das von den Halogenverbindungen der Formel 17 ausgeht, welche bereits die entsprechenden Ester oder Amide sind.

Andere Umwandlungen am Kohlenstoffatom 1 werden im allgemeinen entweder am Ausgangsmaterial, oder an dem Zwischenprodukt oder den Zwischenprodukten oder am Endprodukt ausgeführt, indem man chemische Arbeitsver-

fahren anwendet, die für einen Fachmann auf diesem Gebiet bekannt sind. Wenn beispielsweise ein niederer Alkyl-ester zur Verfügung steht oder nach dem Reaktionsschema 1 oder nach den nachfolgenden Reaktionsschemen 2 bis einschliesslich 31 hergestellt wird, dann kann dieser Ester leicht in die entsprechende Säure umgewandelt werden, indem man eine Verseifung durchführt. Die Säure wird dann verwendet, um die verschiedenen Ester der Formeln 4 und 15 herzustellen, die innerhalb der Definition des Restes R_3 liegen, indem man wieder Methoden anwendet, die für den Fachmann auf diesem Gebiet bekannt sind. Beispielsweise können Alkyl-ester, Cycloalkyl-ester oder Aralkyl-ester hergestellt werden, indem man eine Reaktion der entsprechenden Säuren mit einem geeigneten diazosubstituierten Kohlenwasserstoff durchführt. So kann man beispielswiese die entsprechenden Methyl-ester herstellen, indem man eine Umsetzung mit Diazomethan durchführt. In gleicher Weise kann durch die Verwendung von Diazoäthan, Diazobutan, 1-Diazo-2-äthylhexan, Diazocyclohexan und Phenyldiazomethan beispielsweise ein entsprechender Äthyl-ester, Butyl-ester, 2-Äthylhexyl-ester, Cyclohexyl-ester oder Benzyl-ester hergestellt werden. Von diesen Estern sind die Methyl-ester und Äthyl-ester bevorzugt.

Eine Veresterung mit Diazo-kohlenwasserstoffen wird ausgeführt, indem man eine Lösung des Diazo-kohlenwasserstoffes in einem geeigneten inerten Lösungsmittel, vorzugsweise Diäthyl-äther mit einem sauren Reaktanten vermischt, vorzugsweise im gleichen oder in einem anderen inerten Verdünnungsmittel. Nachdem die Veresterungsreaktion vollständig abgelaufen ist, entfernt man das Lösungsmittel durch Abdampfen und reinigt den Ester, falls dies erwünscht ist, nach üblichen Methoden, vorzugsweise durch Chromatographie. Es ist vorzuziehen, dass die Berührungszeit zwischen den sauren Reaktanten und dem Diazo-kohlenwasserstoff nicht länger ist, als diejenige Zeit, die benötigt wird, um die gewünschte Veresterung hervorzurufen. Vorzugsweise ist dies nach einem Zeitraum von etwa 1 bis etwa 10 Minuten der Fall. Längere Berührungszeiten sollen deshalb vermieden werden, um unerwünschte Änderungen im Molekül zu verhindern. Die Diazokohlenwasserstoffe sind in der Literatur beschrieben oder können nach Methoden hergestellt werden, die in der Literatur erläutert sind. Es sei in diesem Zusammenhang beispielsweise auf das Buch «Organic Reactions», Verlag John Wiley & Söhne, New York, N.Y., Band 8, Seiten 389–394 (1954) hingewiesen.

Eine andere Methode zur Veresterung der Carboxylgruppen von sauren Verbindungen, die den Formeln 4 oder 15 entsprechen, oder der Veresterung von Zwischenprodukten besteht darin, dass man die freie Säure in das entsprechende Silbersalz umwandelt und dann dieses Silbersalz mit einem entsprechenden Alkyl-jodid, Cycloalkyljodid oder substituierten Alkyl-jodid umsetzt. Beispiele für derartige verwendbare Jodide sind die folgenden:

Methyl-jodid,
Äthyl-jodid,
Butyl-jodid,
Isobutyl-jodid,
tert. Butyl-jodid,
Cyclopropyl-jodid,
Cyclopentyl-jodid,
Benzyl-jodid,
Phenäthyl-jodid
und ähnliche Jodide.

Die Silbersalze können nach üblichen Verfahren hergestellt werden, beispielsweise indem man die Säure in kaltem verdünnten wässrigen Amoniak löst, den Überschuss des Amoniaks unter vermindertem Druck abdampft und dann eine stöchiometrische Menge an Silber-nitrat zusetzt.

Die Phenyl-ester und die Ester mit substituierten Phenylgruppen der Verbindungen der Formeln 4 und 15 oder die entsprechenden Zwischenprodukte werden zweckmässigerweise hergestellt, indem man die Säure silyliert, um die Hydroxy-gruppen zu schützen, beispielsweise indem man jede Gruppe der Formel –OH durch einen Rest der Formel –O–Si $(CH_3)_3$ ersetzt. Wenn man diese Silylierung durchführt, dann kann dadurch auch eine Umwandlung der Carboxyl-gruppe der Formel –COOH in die Gruppierung der Formel –COO–Si $(CH_3)_3$ erfolgen. Eine kurze Behandlung der silylierten Verbindung mit Wasser führt jedoch dazu, dass die Gruppe der Formel –COO–Si $(CH_3)_3$ wieder zurück umgewandelt wird unter Bildung der Carboxyl-gruppe der Formel –COOH. Arbeitsverfahren zur Durchführung dieser Silylierung sind in der Literatur beschrieben und stehen zur Verfügung. Dann erfolgt eine Behandlung mit der silylierten Verbindung mit Oxalyl-chlorid, wobei man das Säure-chlorid erhält, welches dann mit Phenol oder einem in geeigneter Weise substituierten Phenol umgesetzt wird und man so den silylierten Phenyl-ester oder substituierten Phenyl-ester erhält. Dann werden die Silyl-gruppen, beispielsweise die Gruppierungen der Formel –O–Si $(CH_3)_3$ wieder zurück in die Hydroxyl-gruppen also die Gruppen der Formel –OH umgewandelt, indem man eine Behandlung mit einer verdünnten Säure durchführt. Arbeitsweisen für diese Umwandlungen sind in der Literatur beschrieben.

Eine bevorzugte Methode zur Herstellung von substituierten Phenyl-estern ist diejenige, die in der U.S. Patentschrift-Nr. 3 890 372 beschrieben ist, bei der ein gemischtes Säureanhydrid mit einem geeigneten Phenol oder Naphthol umgesetzt wird. Das gemischte Anhydrid wird aus der entsprechenden Säure mit Chlor-ameisensäure-isobutyl-ester (Chlor-kohlensäure-isobutyl-ester) in Anwesenheit eines tertiären Amines hergestellt.

Ester des Phenacyl-Typs werden aus den entsprechenden Säuren hergestellt, indem man ein entsprechendes Phenacylbromid verwendet, wie zum Beispiel p-Phenylphenacylbromid und in Anwesenheit eines tertiären Amines arbeitet. Es sei in diesem Zusammenhang beispielsweise auf die U.S. Patentschrift-Nr. 3 984 454 und die deutsche Offenlegungsschrift-Nr. 2 535 693 sowie das kurze Referat in Derwent Farmdoc-Nr. 16828X hingewiesen.

Die Reaktionsschemen 36 bis einschliesslich 40 betreffen die Umwandlungen am Kohlenstoffatom 1, und zwar bezüglich dieser 19-Hydroxy-verbindungen der Formeln 4 und 15 und bezüglich der entsprechenden Zwischenprodukte.

Wenn ein 2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-Produkt erwünscht ist, das heisst wenn der Rest R_1 eine Gruppierung der Formel $-CH_2OH$ ist, dann wird die entsprechende Säure oder der entsprechende niedere Alkyl-ester reduziert, indem man Reagenzien einsetzt, von denen bekannt ist, dass sie die Carbon-säuren zu den entsprechenden primären Alkoholen reduzieren. Es sei in diesem Zusammenhang auf das Reaktionsschema 36 bezüglich der Umwandlung der Verbindung der Formel 177 in die Verbindung der Formel 178 verwiesen. Bezüglich der verwendbaren Reduktionsmittel sei beispielsweise auf die USA-Patentschrift Nr. 4 028 419 verwiesen, bezüglich der Verwendung von Lithium-aluminium-hydrid oder Diisobutyl-aluminium-hydrid. Beispiele für verwendbare Lösungsmittel sind Diäthyläther, Tetrahydrofuran oder Dimethoxyäthan. Die Reaktion kann bei einer Temperatur im Bereich von -78 °C bis $+100$ °C durchgeführt werden, obwohl Temperaturen bevorzugt sind, die im Bereich von 0 °C bis 50 °C liegen. Andere Carbonylgruppen, die im Molekül vorliegen, werden auch reduziert, falls sie nicht in geeigneter Weise geschützt sind, beispielsweise als Oxime, als Ketale oder als ähnliche Carbonylderivate, die leicht nach der Durchführung der Reduktion wieder in die entsprechenden Carbonyle übergeführt werden können.

Eine Verbindung des Typs 2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-PGE kann auch hergestellt werden, indem man Alkoholgruppen am Kohlenstoffatom 1 schützt oder blockiert, wie dies im Reaktionsschema 36 anhand der Formel 180 erläutert ist. Anschliessend wird dann die Hydroxygruppe am Kohlenstoffatom 9 oxydiert, wobei sich die Verbindung der Formel 181 des Reaktionsschemas 36 bildet, und schliesslich wird die Schutzgruppe, nämlich die Gruppierung der Formel $-Si(R_{17})_3$ durch Hydrolyse entfernt. Eine bevorzugte Schutzgruppe der Formel $-Si(R_{17})_3$ ist dabei die tert.-Butyl-dimethylsilylgruppe.

Verbindungen, in welchen R_1 eine Gruppierung der Formeln

$$-CH_2-N(R_7)(R_8) \quad \text{oder} \quad -\overset{O}{\overset{\|}{C}}-N(R_7)(R_8)$$

ist, können in angenehmer Weise hergestellt werden, indem man von solchen Produkten der Formeln 4 oder 15, oder solchen Zwischenprodukten ausgeht, die Säuren sind, d.h. in welchen der Rest R_1 eine Gruppierung der Formel $-COOH$ ist. Bezüglich des Hintergrundes des Standes der Technik sei in diesem Zusammenhang auf die USA-Patentschrift Nr. 4 085 139 verwiesen. Diese Verbindungen können einfach in ein gemischtes Anhydrid umgewandelt werden, indem man einen Alkylester, einen Aralkylester, einen Phenylester oder einen substituierten Phenylester der Chlorameisensäure in Anwesenheit eines tertiären Amines verwendet. Ein bevorzugtes Reagens ist dabei der Chlorameisensäure-isobutylester (Chlorkohlensäure-isobutylester). Das Anhydrid wird dann mit Ammoniak oder einem geeigneten Amin der Formel $(R_7)(R_8)NH$ umgesetzt, wobei sich ein Amid bildet, in welchem R_1 eine Gruppierung der Formel

$$-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-N(R_7)(R_8)$$

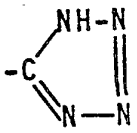
ist. Die entsprechende 2-Decarboxy-2-aminomethyl-verbindung kann aus dem Amid durch eine Carbonylreduktion hergestellt werden, indem man Arbeitsverfahren durchführt, die in der Literatur beschrieben sind, beispielsweise eine Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid durchführt. Es sei in diesem Zusammenhang auf das Reaktionsschema 37 verwiesen.

Verbindungen, in welchen R_1 eine Gruppierung der Formel

$$-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-SO_2-R_{15}$$

ist, d.h. die entsprechenden N-Sulfonylamide, können aus den Verbindungen der Formel 16 in ihrer Säureform hergestellt werden. Im Reaktionsschema 38 werden Verfahrensschritte erläutert, durch welche diejenigen Säuren, die im Reaktionsschema 38 die Formel 183 aufweisen, in die entsprechenden Sulfonylamide der Formel 189 umgewandelt werden. In dem Verfahrensschritt a) des Reaktionsschemas 38 wird die Säure der Formel 183 in das gemischte Säureanhydrid der Formel 188 umgewandelt, indem man die Säure mit Chlorameisensäure-isobutylester in Anwesenheit eines tertiären Amines, wie zum Beispiel in Anwesenheit von Triäthylamin, umsetzt. Andere gemischte Säureanhydride sind ebenfalls geeignet. In dem Verfahrensschritt b) wird dann das so hergestellte Anhydrid der Formel 188 mit dem Natriumderivat eines Sulfonylamides, welches die folgende Formel $Na-NH-SO_2R_{15}$ aufweist, umgesetzt. Dieses Natriumsalz des Sulfonylamides kann beispielsweise hergestellt werden, indem man Natriummethanolat in Methanol (methanolisches Natriummethoxid) mit einer äquimolaren Menge des entsprechenden Sulfonylamides umsetzt. Der im Reaktionsschema 38 veranschaulichte Verfahrensschritt b) wird durch die Zugabe einer kleinen Menge an Hexamethylphosphoramid begünstigt, weil dadurch die Homogenität des Reaktionssystemes gewährleistet wird.

Verbindungen, in welchen der Rest R_1 eine Gruppierung der Formel



ist, können entweder nach demjenigen Verfahren hergestellt werden, das im Reaktionsschema 39 veranschaulicht ist, oder nach demjenigen Verfahren, das im Reaktionsschema 40 gezeigt wird.

Im Reaktionsschema 39 wird als Ausgangsmaterial das Lacton der Formel 190 verwendet, welches beispielsweise durch Reduktion der Verbindung der Formel 170 hergestellt werden kann. Wenn man die Wittig-Reaktion anwendet und ein Ylid verwendet, das aus einer Phosphoniumverbindung der Formel 239 hergestellt wurde, dann erhält man die Verbindung der Formel 191. Es sei in diesem Zusammenhang auf die USA-Patentschrift Nr. 3 928 391 verwiesen. Wenn man in der Verbindung der Formel 191 die Schutzgruppe R_{25} austauscht, dann erhält man das Produkt der Formel 192. Die Verbindungen der Formel 191 können nach hier beschriebenen Arbeitsverfahren oder nach in der Literatur beschriebenen Arbeitsverfahren in die entsprechenden Tetrazolyl-verbindungen umgewandelt werden, die unter die Formel 4 fallen.

Im Reaktionsschema 40 wird ein Verfahren erläutert, bei dem stufenweise ein Amid in ein entsprechendes Nitril und dieses dann in die Tetrazolyl-verbindung umgewandelt wird. Die in diesem Reaktionsschema 40 eingesetzten Ausgangsmaterialien der Formel 193 sind erhältlich, indem man beispielsweise von einer Säure ausgeht, die geschützt ist, vorzugsweise mit einem Rest R_{25} am Kohlenstoffatom 11 und am Kohlenstoffatom 15, und diese Säure in das entsprechende Säureamid mit Hilfe des gemischten Säureanhydrides umwandelt und dieses dann mit einer Silylgruppe am Kohlenstoffatom 9 schützt.

Im Reaktionsschritt a) des Reaktionsschemas 40 wird das Nitril der Formel 194 hergestellt, indem man das Säureamid der Formel 193 einer Wasserabspaltung unter Verwendung eines Carbodiimides unterwirft. Es sei in diesem Zusammenhang auf die Veröffentlichung von C. Ressler et al., in J. Org. Chem. 26, 3354 (1961) hingewiesen. Als Carbodiimid kann zu diesem Zwecke beispiels weise das N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, abgekürzt als DCC, verwendet werden, wobei dieses in Pyridin bei Zimmertemperatur eingesetzt wird.

In dem Verfahrensschritt b) des Reaktionsschemas 40 wird die Tetrazolylgruppe der Verbindung der Formel 195 hergestellt, indem man das Nitril der Formel 194 einer Umsetzung mit Natriumazid und Ammoniumchlorid in einem Reaktionsmedium, beispielsweise in Dimethylformamid unterwirft. Es sei in diesem Zusammenhang auf das Buch «Heterocyclic Compounds», R.C. Elderfield, Verlag John Wiley und Söhne Inc., N.Y., Band 8, Seiten 11–12, verwiesen.

In den Schritten c) und d) des Reaktionsschemas 40 werden die Schutzgruppen der Formeln $-Si(R_{17})_3$ und R_{25} ersetzt, indem man eine Entsilylierung und eine milde saure Hydrolyse in üblicher Weise durchführt, wobei man zunächst die Verbindung der Formel 196 und dann die Verbindung der Formel 197 erhält. Die Verbindung der Formel 196 ist als

Zwischenprodukt zur Herstellung der Tetrazolylverbindungen, die unter die Formel 4 fallen, geeignet.

Zu den Verbindungen der allgemeinen Formeln 4 und 15 gehören die Salze, d.h. diejenigen Verbindungen, in welchen der Rest R_3 ein pharmazeutisch annehmbares Kation ist. Beispiele für derartige pharmakologisch annehmbare Salze, die zu den oben angegebenen Zwecken geeignet sind, sind diejenigen, die mit pharmazeutisch annehmbaren Metallkationen oder mit Ammoniumkationen, Aminkationen oder quaternären Ammoniumkationen gebildet werden.

Speziell bevorzugte Metallkationen sind dabei diejenigen, die sich von den Alkalimetallen ableiten, beispielsweise die Lithiumsalze, Natriumsalze und Kaliumsalze, sowie ferner diejenigen, die sich von den Erdalkalimetallen ableiten wie zum Beispiel die Magnesiumsalze und Calciumsalze. Es können jedoch auch Kationen anderer Metalle zur Salzbildung herangezogen werden, wie zum Beispiel Aluminium, Zink und Eisen, und auch diese Salze sind Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Beispiele für pharmazeutisch annehmbare Aminkationen sind diejenigen, die sich von primären, sekundären oder tertiären Aminen ableiten. Als spezielle Beispiele für geeignete Amine seien die folgenden genannt:
Methylamin,
Dimethylamin,
Trimethylamin,
Äthylamin,
Dibutylamin,
Triisopropylamin,
N-Methylhexylamin,
Decylamin,
Dodecylamin,
Allylamin,
Crotylamin,
Cyclopentylamin,
Dicyclohexylamin,
Benzylamin,
Dibenzylamin,
α-Phenyläthylamin,
β-Phenyläthylamin,
Äthylendiamin,
Diäthylentriamin,
sowie andere, ähnliche aliphatische Amine, cycloaliphatische Amine und araliphatische Amine, die bis zu insgesamt 18 Kohlenstoffatome aufweisen. Weitere Beispiele für geeignete Amine sind heterocyclische Amine, und als spezielle Beispiele seien die folgenden genannt:
Piperidin,
Morpholin,
Pyrrolidin und
Piperazin.

Als weitere Beispiele seien die niederen Alkylderivate der heterocyclischen Amine genannt, wie zum Beispiel die folgenden Amine:
1-Methylpiperidin,
4-Äthylmorpholin,
1-Isopropylpyrrolidin,
2-Methylpyrrolidin,
1,4-Dimethylpiperazin,
2-Methylpiperidin
und ähnlich aufgebaute Verbindungen.

Als weitere Beispiele für Amine, die zur Salzbildung geeignet sind, seien solche genannt, die Gruppen enthalten, welche die Verbindungen wasserlöslich machen oder hydrophile Gruppen, wie zum Beispiel die folgenden Amine:
Monoäthanolamin,
Diäthanolamin,
Triäthanolamin,
Äthyldiäthanolamin,
N-Butyläthanolamin,
2-Amino-1-butanol,
2-Amino-2-äthyl-1,3-propandiol,
2-Amino-2-methyl-1-propanol,
Tris(hydroxymethyl)aminomethan,
N-Phenyläthanolamin,
N-(p-tert.-Amylphenyl)diäthanolamin,
Galactamin,
N-Methylglycamin,
N-Methylglucosamin,
Ephedrin,
Phenylephrin,
Epinephrin,
Procain,
und ähnlich aufgebaute Amine.

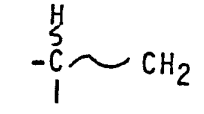
Beispiele für geeignete pharmazeutisch annehmbare quaternäre Ammoniumkationen sind das Tetramethylammoniumion, das Tetraäthylammonium-ion, das Benzyltrimethylammonium-ion, das Phenyltriäthylammonium-ion und ähnliche quaternäre Kationen.

Salze, die pharmakologisch annehmbare Kationen enthalten, können aus Endprodukten der Formeln 4 und 15, die in Form von freien Säuren vorliegen, hergestellt werden, d.h. aus solchen Verbindungen, in welchen R_1 eine Gruppierung der Formel –COOH ist. Die Herstellung aus diesen Säuren kann durchgeführt werden, indem man eine Neutralisation mit einer geeigneten Menge einer entsprechenden anorganischen Base oder organischen Base durchführt, wobei die Beispiele für die verwendbaren Basen den oben angegebenen Kationen und oben angegebenen Aminen entsprechen. Diese Umwandlungen können nach einer Vielzahl von Arbeitsverfahren durchgeführt werden, die in der Literatur beschrieben sind, und die ganz allgemein zur Herstellung von anorganischen Salzen, d.h. Metallsalzen oder Ammoniumsalzen, oder von organischen Salzen, wie zum Beispiel Säureadditionssalzen mit Aminen, oder quaternären Ammoniumsalzen geeignet sind. Die Auswahl des Arbeitsverfahrens hängt zum Teil von den Löslichkeitseigenschaften der jeweiligen Salze ab, die hergestellt werden sollen.

Wenn man anorganische Salze herstellen will, dann ist es im allgemeinen günstig die entsprechenden Säuren der Formeln 4 und 15 in Wasser aufzulösen, welches eine stöchiometrische Menge an einem Hydroxyd oder einem Carbonat oder einem Bicarbonat des entsprechenden anorganischen Salzes enthält, dessen Kation eingeführt werden soll. Beispielsweise können durch die Verwendung von Natriumhydroxyd, Natriumcarbonat oder Natriumbicarbonat in einer Lösung die entsprechenden Natriumsalze hergestellt werden. Wenn man dann das Wasser abdampft oder ein wassermischbares Lösungsmittel mit mässiger Polarität zusetzt, wie zum Beispiel ein niederes Alkanol oder ein niederes Keton (Niederalkanon), dann erhält man das feste anorganische Salz, falls dies die gewünschte Form ist.

Amine und quaternäre Ammoniumsalze werden nach ähnlichen Arbeitsmethoden hergestellt, indem man geeignete Lösungsmittel verwendet.

In dem nachfolgenden Reaktionsschema 2 wird ein Verfahren zur Herstellung von solchen Verbindungen der Gruppe I erläutert, in welchen der Rest M_1 eine Gruppierung der Formel



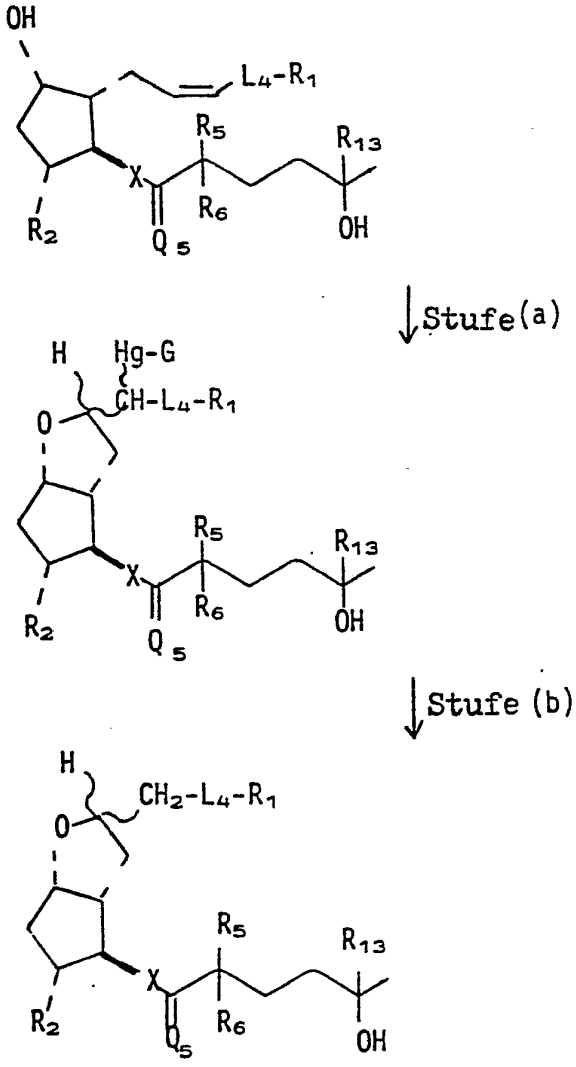
ist.

Es handelt sich also um Verbindungen des PGI_1-Typs.

Gemäss dem Reaktionsschema 2 werden Ausgangsmate-

rialien der Formel 16 in entsprechende Quecksilberverbindungen der Formel 19 übergeführt, die dann einer reduktiven Quecksilberabspaltung unterworfen werden, wobei man die Produkte der Formel 20 erhält. Bezüglich des Hintergrundes des Standes der Technik betreffend diese Quecksilbereinführung, also die Merkurierung, und auch bezüglich der Cyclisierung und der Quecksilberabspaltung, d.h. der Demerkurierungs-cyclisierung sei beispielsweise auf die USA-Patentschrift Nr. 4 125 712 und die in dieser Patentschrift zitierten Literaturstellen verwiesen, und zwar einschliesslich der Veröffentlichung von H.C. Brown et et., in Organometal. Chem. Syn. 1, 7 (1970).

Reaktionsschema 2



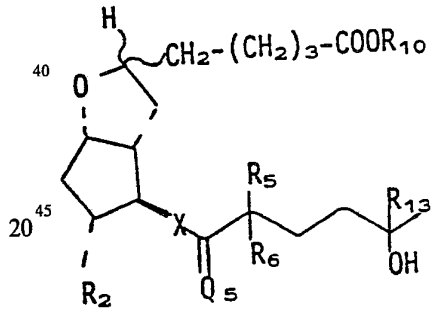
Im Verfahrensschritt (a) des Reaktionsschemas 2 wird das Ausgangsmaterial mit einem geeigneten Salz des zweiwertigen Quecksilbers umgesetzt, also einem Quecksilber-II-salz der allgemeinen Formel $Hg(G)_2$, beispielsweise mit Mercurinitrat, Mercurichlorid oder Mercuri-acetat. Speziell bevorzugte Salze des zweiwertigen Quecksilbers sind dabei Mercuri-acetat und Mercuritrifluoracetat. Das Reagens wird dabei entweder in Wasser oder in Säure, wie zum Beispiel Essigsäure, gelöst und dann vermischt mit einer Lösung des Ausgangsmateriales der Formel 16 in einem geeigneten Lösungsmittel, wie zum Beispiel in Chloroform oder in Tetrahydrofuran. Die Reaktion wird üblicherweise bei einer Temperatur im Bereich von 15–35 °C durchgeführt.

Im Verfahrensschritt (b) des Reaktionsschemas 2 wird die Quecksilber-II-Verbindung einer reduktiven Demerkurierung unterworfen. Geeignete Reagenzien zur Durchführung dieses Verfahrensschrittes sind Natrium-borhydrid, Natrium-amalgam und Hydrazin. Ganz speziell bevorzugt ist Natrium-borhydrid in einer alkalischen Lösung, beispielsweise im wässrigem Natriumhydroxid. Die Reaktion wird in einem Lösungsmittel ausgeführt, wie zum Beispiel in Tetrahydrofuran bei einer Temperatur die im Bereich von etwa 15–35 °C liegt. Anschliessend wird das Quecksilber abgetrennt und das Produkt nach hier beschriebenen Methoden isoliert.

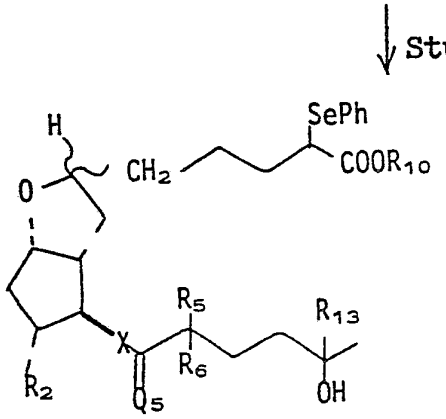
Bei einer Modifizierung des Arbeitsverfahrens gemäss Reaktionsschema 2 besteht das Ausgangsmaterial aus einer 19,20-Didehydro («Δ19»)-$PGF_{2\alpha}$-Verbindung, die am Kohlenstoffatom 11 und am Kohlenstoffatom 15 mit einer Tetrahydropyran-2yl-gruppe geschützt ist, die in der Folge als THP abgekürzt wird. Die Behandlung mit dem Quecksilber-II-acetat führt dann zur Bildung der entsprechenden Mercurie-Verbindungen. Eine weitere Behandlung mit Natriumborhydrid führt zu einer Demerkurierung und zur Bildung der entsprechenden 9-Desoxy-6ε, 9α-epoxy-(19R,S)-19-hydroxy-PGF_1- Verbindungen in Form ihrer Bis-(tetrahydro pyran-2-yl-äther) (abgekürzt als Bis(THP-äther)). Eine Abspaltung dieser Schutzgruppen ergibt dann die Verbindungen der Formel 4. Es sei in diesem Zusammenhang auf das Beispiel 2 verwiesen.

Im Reaktionsschema 3 wird das Verfahren veranschaulicht, das zur Herstellung von solchen Δ^2-Verbindungen der Gruppe I angewandt wird, in welchen L_1 eine Gruppierung der Formel $-CH_2-CH=CH-$ ist. Diese Verbindungen besitzen die Formel 24. Bezüglich des Hintergrundes des Standes der Technik bei der Herstellung von Δ^2-Prostaglandin-analogen sei beispielsweise auf die USA-Patentschrift Nr. 4 024 174 verwiesen.

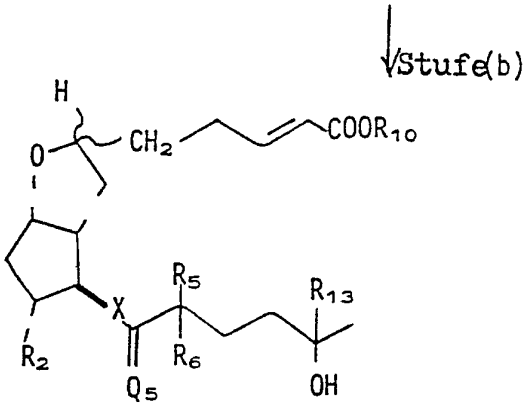
Reaktionsschema 3

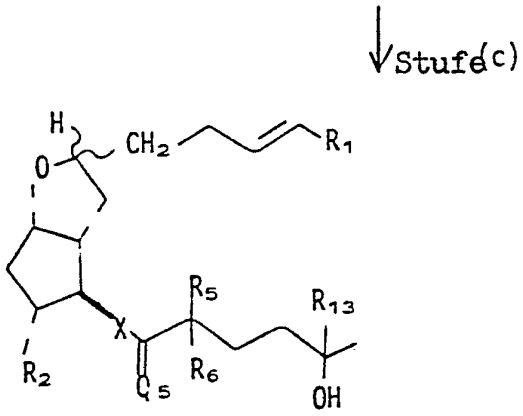


21



22





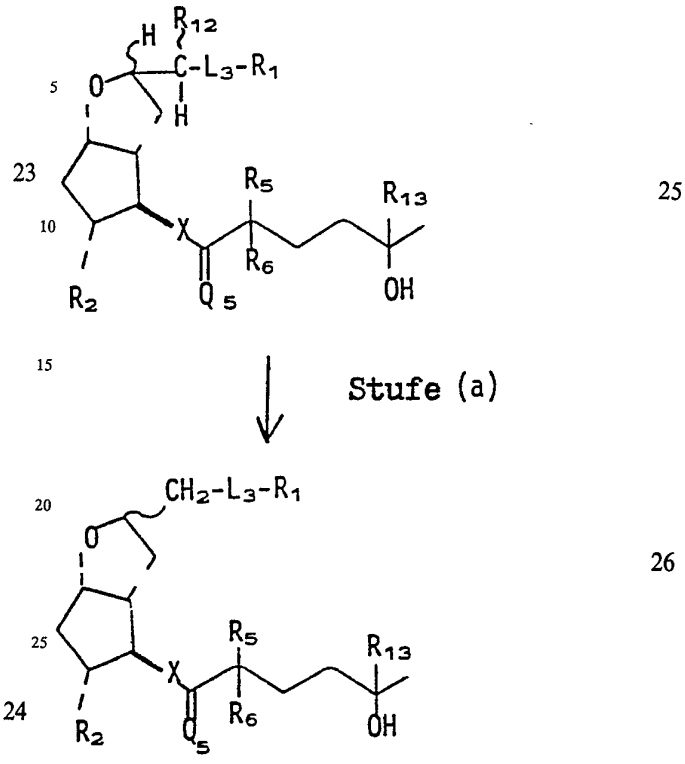
In der Reaktionsstufe (a) des Reaktionsschemas 3 wird eine Selenylierung erreicht, indem man zuerst die 2-Lithiumderivate der Verbindungen der Formel 21 herstellt, welche niedere Alkylester sind. Diese Erzeugung der 2-Lithiumderivate kann beispielsweise durchgeführt werden, indem man eine Umsetzung mit einem Lithiumamid durchführt, das unter Verwendung eines sekundären Amines, wie zum Beispiel unter Verwendung von N-Isopropylcyclohexylamin, hergestellt wurde. Aus diesen Lithiumderivaten der Verbindungen der Formel 21 werden dann die Verbindungen der Formel 22 hergestellt, indem man eine Umsetzung mit Diphenyldiselenid oder Benzolselenyl-bromid durchführt, wobei man etwa 3 Äquivalente dieser Selenverbindungen pro Mol Äquivalent des Lithiumderivates am Kohlenstoffatom 2 einsetzt und bei einer Temperatur von etwa −78 °C arbeitet.

In der Verfahrensstufe (b) werden die Δ^2-Verbindungen der Formel 23 durch eine oxydative Abspaltung des Selen enthaltenden Restes der Verbindungen der Formel 22 gebildet, beispielsweise indem man eine Umsetzung mit Wasserstoffperoxid oder Natriumperjodat durchführt.

Im Verfahrensschritt (c) werden dann aus den Verbindungen der Formel 23 die Endprodukte der Formel 24 erzeugt, in denen R_1 die angegebenen Bedeutungen besitzt, indem man Verfahren anwendet, die in der Literatur beschrieben sind, bzw. die hier näher erläutert werden.

Im Reaktionsschema 4 wird ein anderes Verfahren zur Herstellung von Verbindungen des PGI_1-Typs erläutert, bei dem 5-Halogen-Zwischenprodukte der Formel 25 als Ausgangsmaterial verwendet werden, wie zum Beispiel die Verbindungen der Formel 17 des Reaktionsschemas 1, oder die Δ^2-Verbindungen der Formel 30 des Reaktionsschemas 5.

Reaktionsschema 4



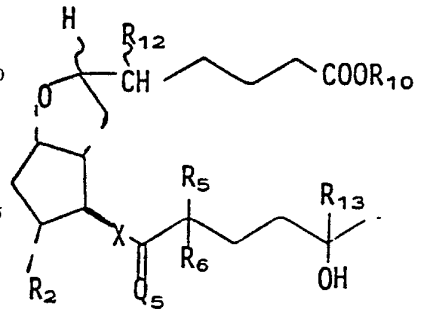
25

26

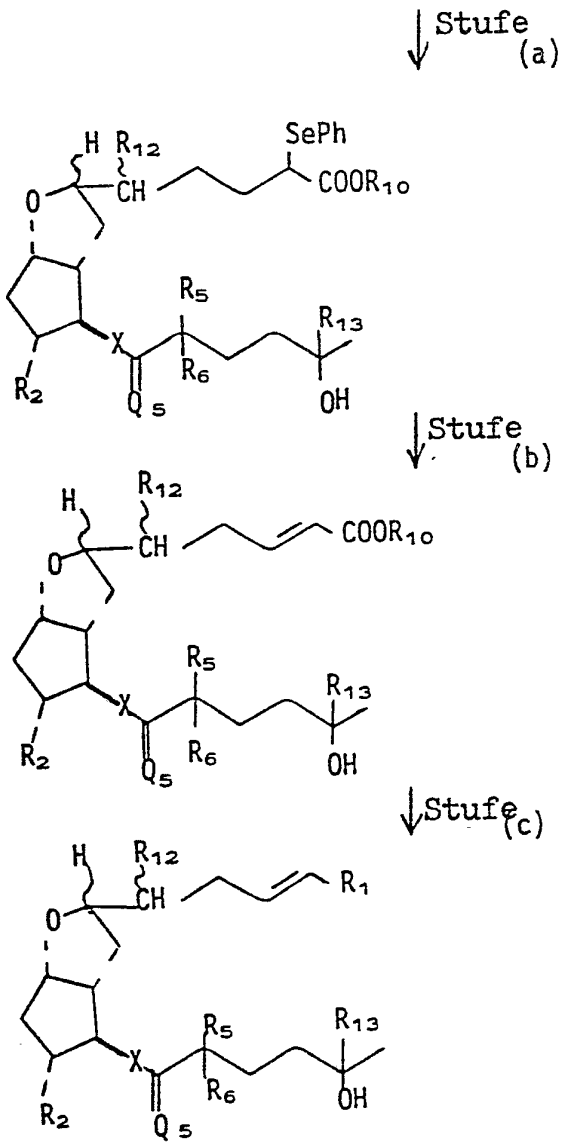
In der Stufe (a) des Reaktionsschemas 4 werden die Halogenverbindungen der Formel 25 einer reduktiven Enthalogenierung unterworfen. Reagenzien, die zur Durchführung dieser Enthalogenierung geeignet sind, sind beispielsweise Tributylzinnhydrid, Triphenyl-zinnhydrid, Natriumborhydrid in Äthanol oder in Dimethylsulfoxid, sowie Zink in Essigsäure. Von diesen Reduktionsmitteln ist Tributyl-zinnhydrid bevorzugt, das frisch zubereitet wird, indem man Tributyl-zinnchlorid mit Lithiumaluminiumhydrid umsetzt. Die Reaktion lässt man in einem Lösungsmittel ablaufen, wie zum Beispiel in Benzol, bei einer Temperatur von etwa 15–35 °C, und das Ablaufen der Reaktion unter Bildung der Verbindungen der Formel 26 wird anhand der Dünnschichtchromatographie verfolgt.

Im Reaktionsschema 5 wird ein Verfahren beschrieben, gemäss dem Δ^2-5-Halogen-verbindungen der Formel 30 hergestellt werden können. Gemäss diesem Reaktionsschema wird ein Ausgangsmaterial der Formel 27, das zu den Verbindungen der Formel 17 des Reaktionsschemas 1 gehört, verwendet, und es werden dann die Verfahrensstufen (a), (b) und (c) durchgeführt, und zwar indem man die gleichen chemischen Umsetzungen durchführt, die im Zusammenhang mit der Herstellung der Δ^2-Verbindungen anhand des Reaktionsschemas 3 erläutert wurden.

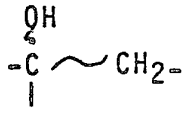
Reaktionsschema 5



27

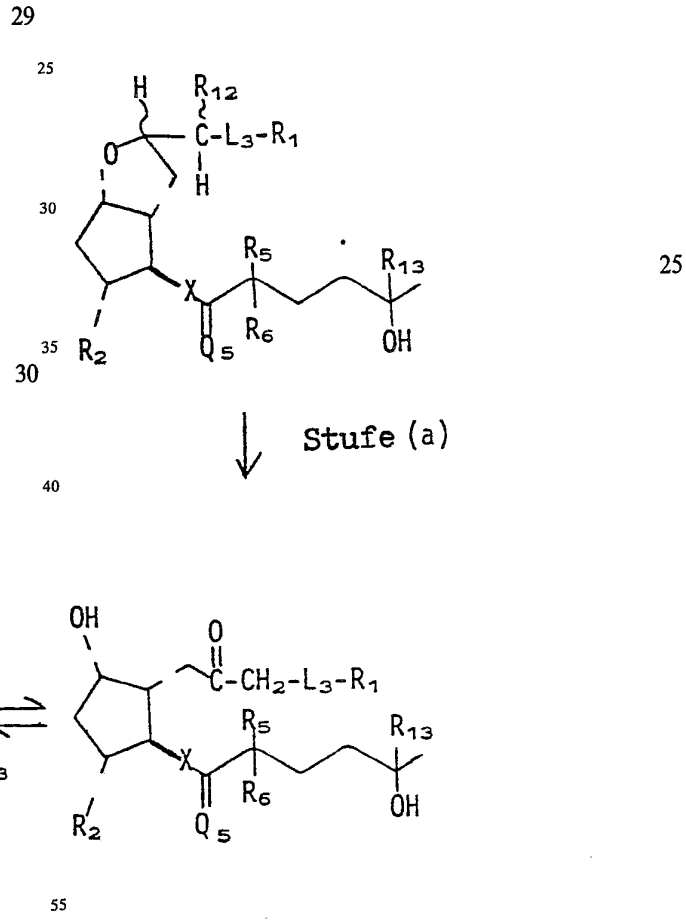


Anhand des Reaktionsschemas 6 wird die Herstellung von 6-Hydroxy-PGI_1-Verbindungen erläutert, nämlich von Verbindungen der Gruppe I, in welchen M_1 eine Gruppierung der Formel



ist.

Reaktionsschema 6



32 33

In diesem Reaktionsschema 6 wird in der Stufe (a) die Verbindung der Formel 25 in eine im Gleichgewicht vorliegende Mischung aus einer 6-Hydroxy-verbindung der Formel 32 und 6-Oxo-verbindung der Formel 33 umgewandelt, indem man die Verbindung der Formel 27 mit Silbercarbonat und Perchlorsäure in Berührung bringt. Die Reaktion lässt man in einem inerten organischen Medium ablaufen, wie zum Beispiel in Tetrahydrofuran, und das Fortschreiten der Reaktion wird mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie verfolgt, damit man feststellen kann, wann die Reaktion vollständig abgelaufen ist. Im allgemeinen wird bei einer Reaktionstemperatur von etwa 25 °C ein vollständiges Ablaufen der Reaktion in 15–24 Stunden erreicht. Diese Reaktionsstufe (a) führt man vorzugsweise in Abwesenheit von Licht durch.

Obwohl das Produkt der Reaktionsstufe (a) des Reaktionsschemas 6 üblicherweise sowohl Verbindungen der Formel 32 als auch Verbindungen der Formel 33 enthält, kann eine weitere Einstellung des Gleichgewichtes dadurch erreicht werden, dass man lediglich eine Lösung des fraglichen Produktes in einem organischen Lösungsmittel, wie zum Beispiel

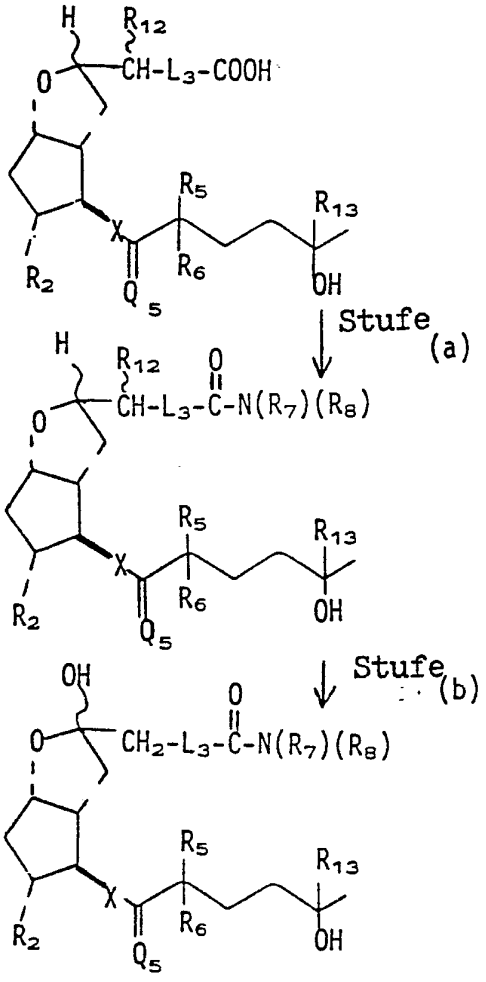
in Aceton oder in Chlormethan, herstellt und diese Lösung während mehreren Tagen stehen lässt. Die so erhaltene Mischung wird dann konzentriert, und es erfolgt eine Auftrennung, beispielsweise indem man eine Chromatographie auf Silicagel durchführt.

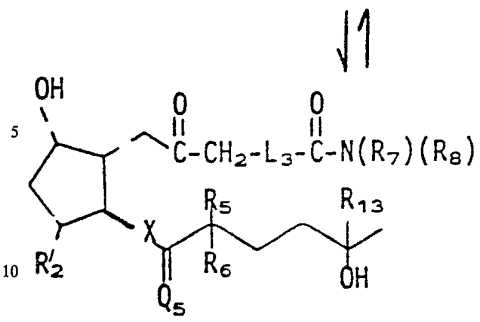
Ein weiteres Herstellungsverfahren, das zu einer Mischung von 6-Hydroxy-verbindungen der Formel 32 und 6-Oxo-verbindungen der Formel 33 führt, besteht darin, dass man die Halogenverbindungen der Formel 25 in alkoholischer Lösung mit einem Alkalimetall-hydroxid behandelt, beispielsweise in methanolischer Lösung mit Kaliumhydroxid. Diese Behandlung wird im allgemeinen bei einer Temperatur im Bereich von 0–30 °C während mehreren Stunden durchgeführt. Nachdem man angesäuert hat, erhält man eine Mischung aus der Säureform der Verbindungen der Formel 25 und dem Hemi-ketal der Formel 32 zusammen mit einer gewissen Menge an den 6-Oxo-verbindungen der Formel 33. Diese Mischung kann aufgetrennt werden, indem man beispielsweise eine Silicagelchromatographie oder eine fraktionierte Kristallisation durchführt.

Anhand des Reaktionsschemas 7 wird lediglich eine bevorzugte Herstellungsart für die Amide der 6-Hydroxyverbindungen und der 6-Oxo-verbindungen erläutert.

Nach diesem Reaktionsschema 7 werden aus den 5-Halogenverbindungen der Formel 34 in der Reaktionsstufe (a) die entsprechende Amide der Formel 35 hergestellt. Anschliessend werden die gleichen Arbeitsverfahren, die im Reaktionsschema 6 erläutert wurden, durchgeführt, um in der Verfahrensstufe (b) die Gleichgewichtsmischung aus den Hydroxyverbindungen der Formel 36 und den Oxo-verbindungen der Formel 37 herzustellen.

Reaktionsschema 7





37

Herstellung von Verbindungen der Gruppe II

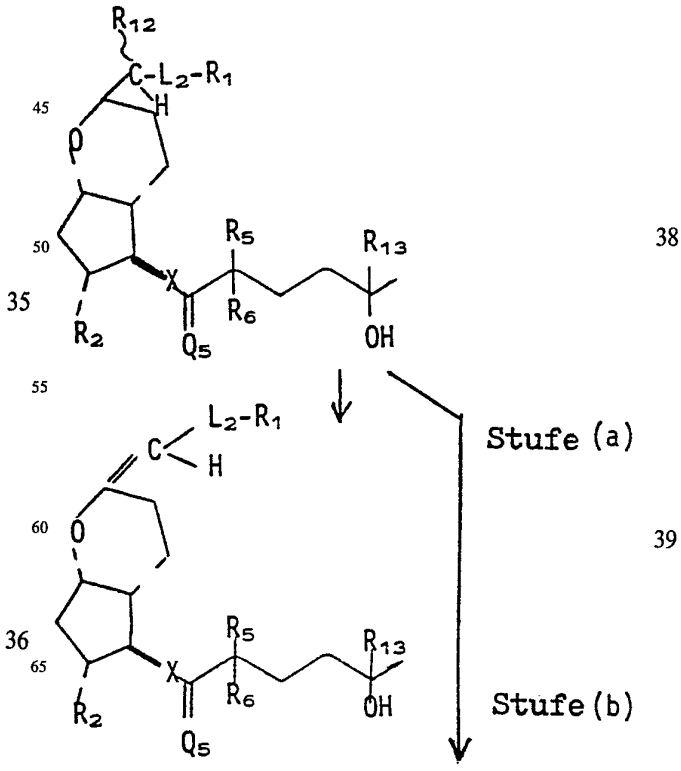
Anhand der Reaktionsschemen 8–12 wird die Herstellung von Verbindungen der Gruppe II, die weiter vorne definiert wurde, erläutert, d.h. die Herstellung von solchen PGI_2-Verbindungen und PGI_1-Verbindungen, die einen vergrösserten heterocyclischen Ring aufweisen.

Im Reaktionsschema 8 wird die Herstellung von Verbindungen der Formel 40 erläutert.

In der Stufe (a) dieses Reaktionsschemas 8 werden Verbindungen der Formel 38 einer Halogenwasserstoffabspaltung unterworfen, wobei man die Verbindungen der Formel 39 erhält. Die zur Durchführung dieser Halogenwasserstoffabspaltung, also der Dehydrohalogenierung, eingesetzten Reagenzien sind die gleichen wie diejenigen, die im Reaktionsschema 1 zur Durchführung der Reaktionsstufe (b) eingesetzt wurden. Die im Reaktionsschema 8 benötigten Ausgangsmaterialien der Formel 38 sind leicht zugänglich, beispielsweise indem man die Arbeitsverfahren der unmittelbar nachfolgend erläuterten Reaktionsschemen 9 und 10 durchführt.

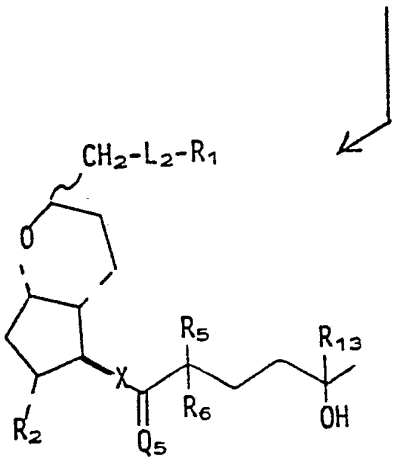
In der Stufe (b) dieses Reaktionsschemas 8 wird eine reduktive Halogenwasserstoff-abspaltung aus den Verbindungen der Formel 38 erläutert, wobei man bei dieser Reaktionsstufe (b) die Verbindungen der Formel 40 erhält. Zur Durchführung der Reaktionsstufe (b) werden die gleichen Reagenzien und Arbeitsbedingungen angewandt, die im Zusammenhang mit dem Reaktionsschema 4 erläutert wurden.

34 *Reaktionsschema 8*



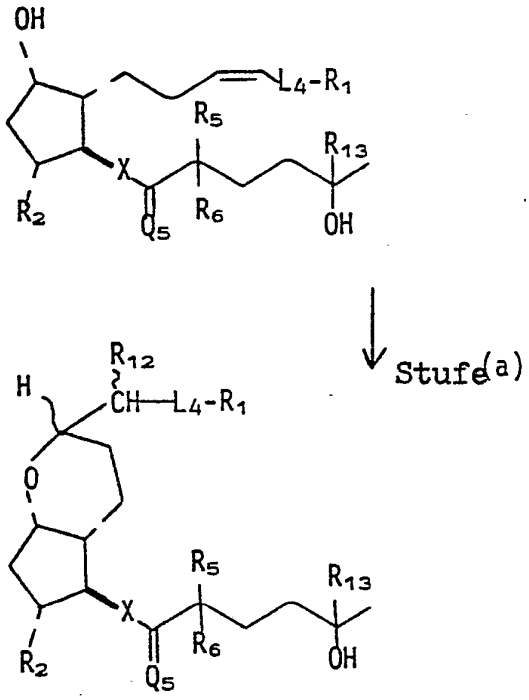
38

39



Anhand des Reaktionsschemas 9 wird die Herstellung der 4-Halogenverbindungen der Formel 42 erläutert, wobei man als Ausgangsmaterial die Δ^4-19-Hydroxy-$PGF_{1\alpha}$-Verbindungen der Formel 41 verwendet. Zur Herstellung dieser Verbindungen der Formel 41 sei auf das Reaktionsschema 45 verwiesen.

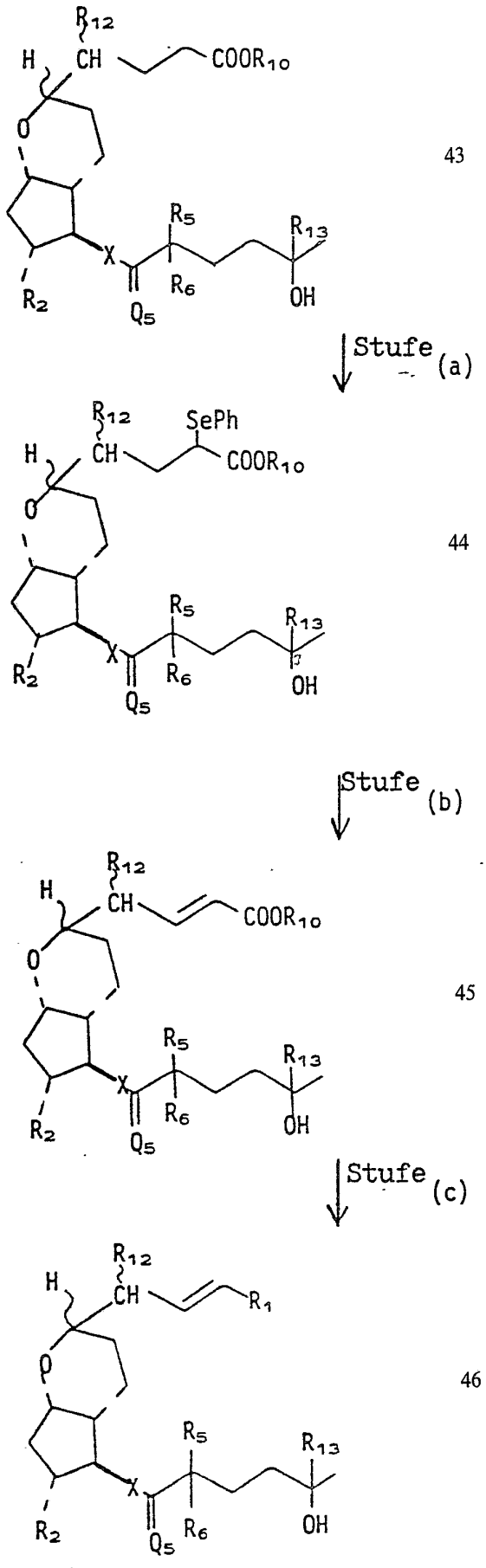
Reaktionsschema 9



In der Stufe (a) des Reaktionsschemas 9 werden die gleichen Reagenzien zur Halogenierungs-cyclisierung und auch die gleichen Arbeitsbedingungen angewandt, die weiter vorne im Zusammenhang mit der Stufe (a) des Reaktionsschemas 1 erläutert wurden.

Anhand des Reaktionsschemas 10 wird die Herstellung von Δ^2-Verbindungen der Formel 46 erläutert, wobei man Reaktionsstufen (a), (b) und (c) durchführt, denen die gleichen chemischen Verfahren zugrunde liegen, wie diejenigen die im Zusammenhang mit dem Reaktionsschema 5 erläutert wurden.

Reaktionsschema 10

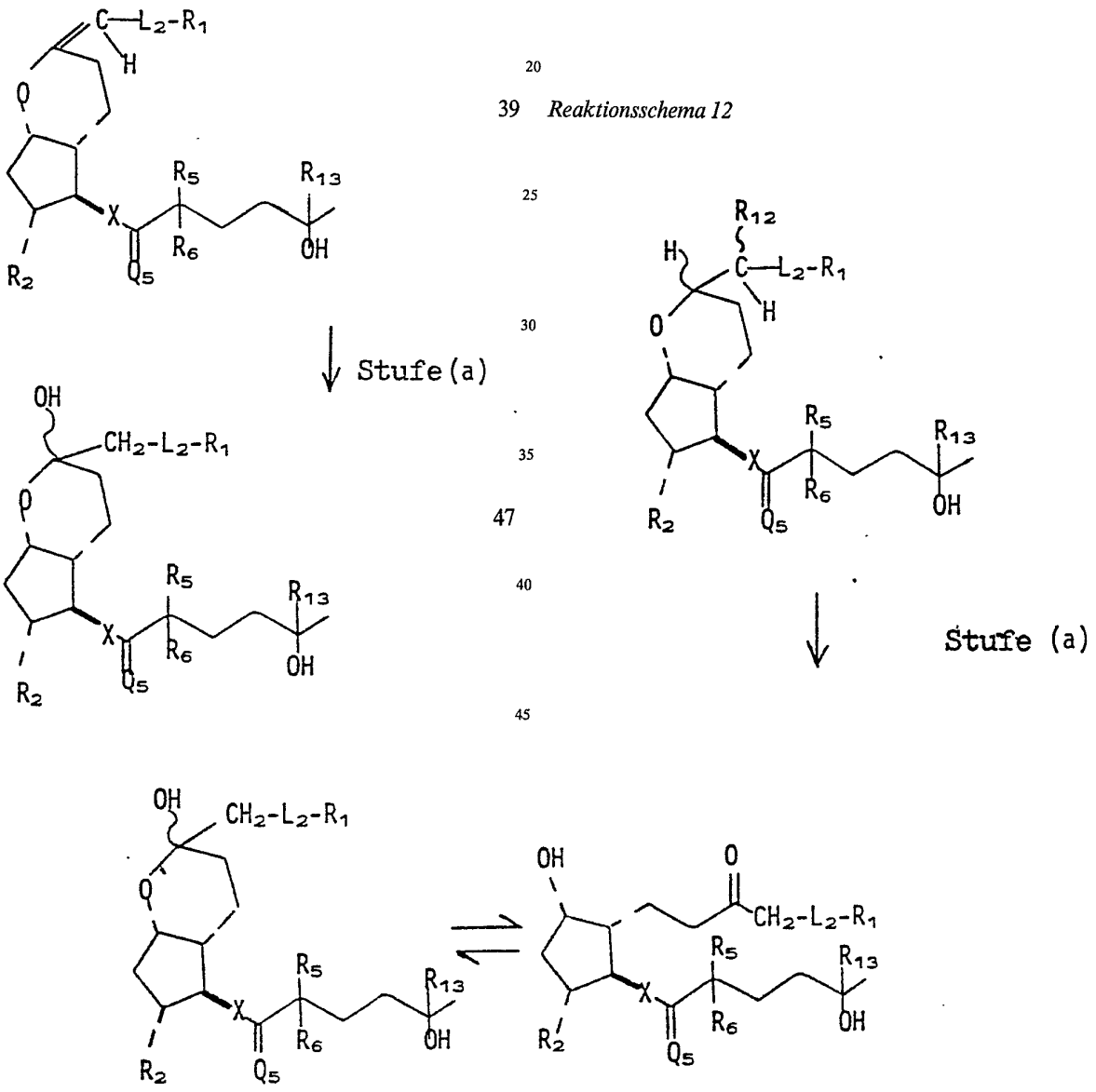


Anhand der Reaktionsschemen 11 und 12 werden Verfahren erläutert, die zu Gleichgewichtsmischungen führen, welche die 5-Hydroxy-verbindungen der Formel 47 und die 5-Oxo-verbindungen der Formel 48 enthalten.

Gemäss dem Reaktionsschema 11 werden die Enoläther der Formel 39 des Reaktionsschemas 8 einer mildsauren Behandlung unterworfen, beispielsweise indem man einen Puffer eines pH-Wertes von 2 bei einer Temperatur von etwa 25 °C während 30 Minuten einwirken lässt.

Beim Reaktionsschema 12 werden die gleichen Bedingungen angewandt, wie bei dem weiter vorne erläuterten Reaktionsschema 6, indem man auch hier wieder als Reaktionspartner Silbercarbonat und Perchlorsäure verwendet.

Reaktionsschema 11



39 *Reaktionsschema 12*

Herstellung von Verbindungen der Gruppe III

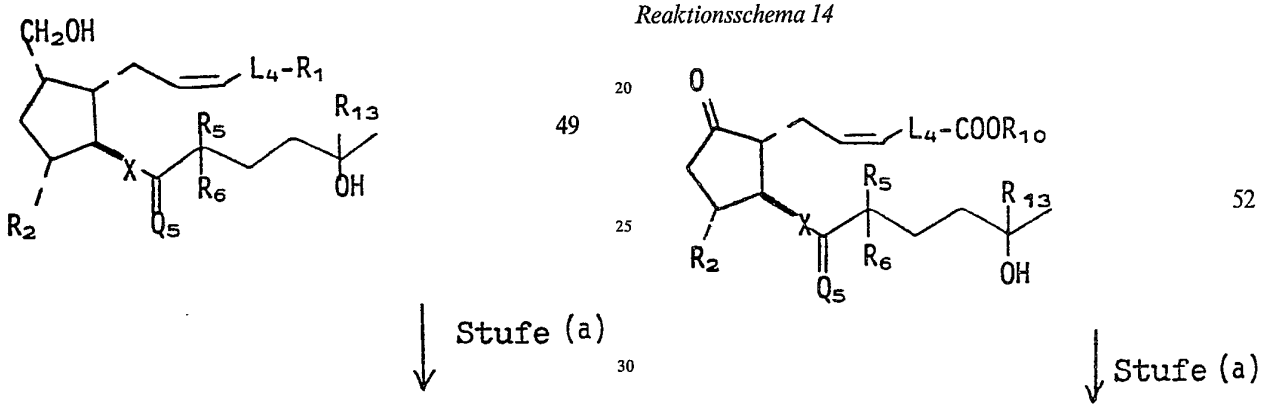
Anhand der Reaktionsschemen 13–17 wird die Herstellung von Verbindungen der Gruppe III erläutert, wie sie weiter oben angegeben wurden, d.h. die Herstellung von Verbindungen des 9-Desoxy-6,9α-epoxymethano-PGF-Typs, die einen vergrösserten heterocyclischen Ring aufweisen.

Im Reaktionsschema 13 wird die Herstellung von Enolätherverbindungen der Formel 51 erläutert.

In der Reaktionsstufe (a) des Reaktionsschemas 13 werden aus den Ausgangsmaterialien der Formel 49 die entsprechenden 5-Halogen-9-desoxy-6,9α-epoxymethano-PGF-Verbindungen der Formel 50 hergestellt.

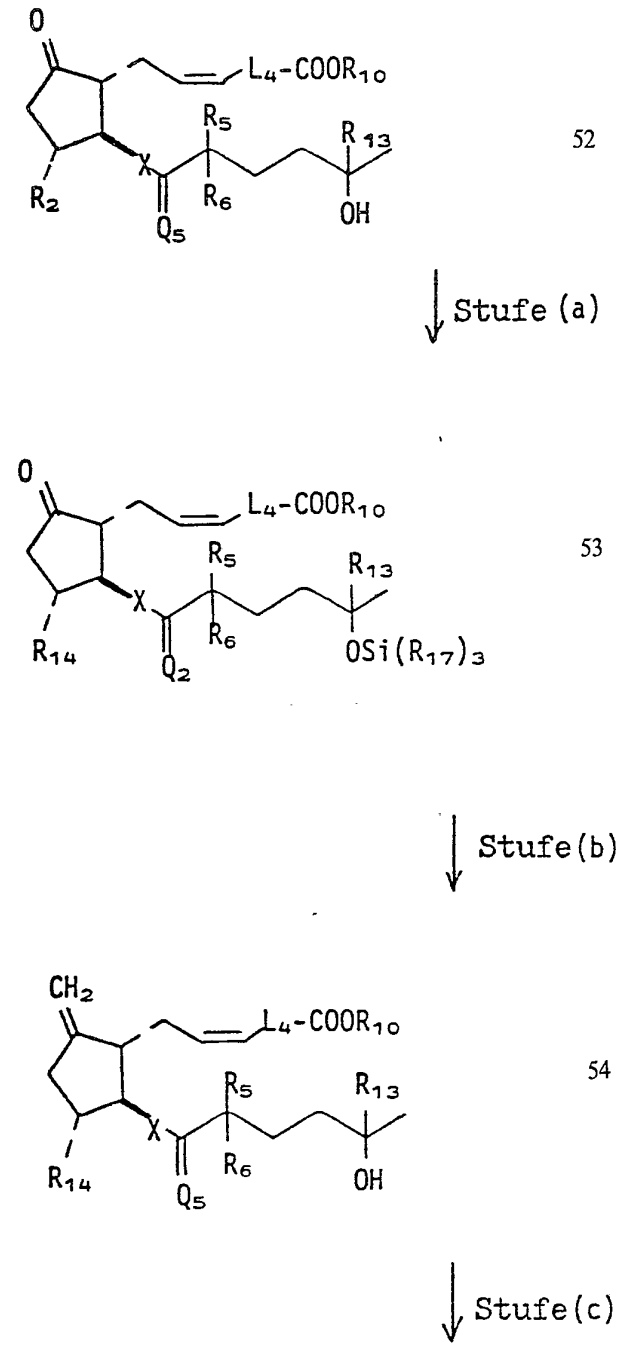
In der Stufe (b) dieses Reaktionsschemas 13 erfolgt dann eine Halogenwasserstoff-abspaltung, d.h. ein Dehydrohalogenierungsschritt, wobei man die entsprechenden Enoläther-verbindungen der Formel 51 erhält. Die Halogenierungscyclisierung gemäss Stufe (a) und die Halogenwasserstoff-abspaltung gemäss Stufe (b) werden nach den gleichen Arbeitsverfahren und unter Verwendung der gleichen Reagenzien durchgeführt, die im Zusammenhang mit dem Reaktionsschema 1 beschrieben sind. Die zur Durchführung des Reaktionsschemas 13 benötigten Ausgangsmaterialien der Formel 49, d.h. die entsprechenden 9-Desoxy-9-hydroxymethyl-$PGF_{2\alpha}$-analogen sind nach dem Arbeitsverfahren herstellbar, das im Reaktionsschema 14 erläutert wird.

Reaktionsschema 13



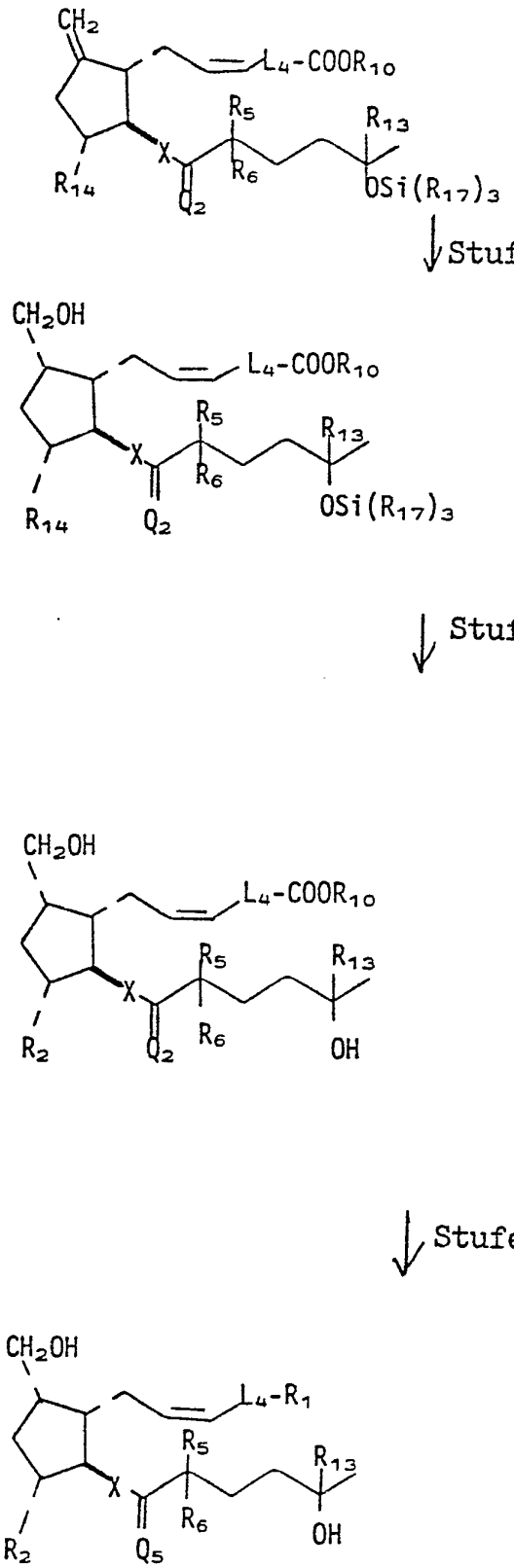
Die in diesem Reaktionsschema 14 eingesetzten Ausgangsmaterialien sind Verbindungen des 19-Hydroxy-PGE_2-typs, welche die Formel 52 aufweisen. Einige dieser Verbindungen sind in der Literatur bereits beschrieben, wie zum Beispiel in der Veröffentlichung von J.C. Sih, in Prostaglandine 13, 831 (1977) und in den Literaturstellen, die in dieser Veröffentlichung zitiert sind. Allgemeine Arbeitsmethoden zur Herstellung werden in den nachfolgenden Präparationen angegeben, und es wird diesbezüglich auf die Reaktionsschemen 35 und 41 Bezug genommen. Die bei dem Reaktionsschema 14 als Ausgangsmaterial verwendeten Verbindungen der Formel 52 werden in Form von niederen Alkylestern eingesetzt, also in Form von solchen Verbindungen, in welchen der Rest R_{10} ein Alkylrest mit 1 bis einschliesslich 6 Kohlenstoffatomen ist.

Reaktionsschema 14



Im Reaktionsschema 14 werden, ausgehend von den Verbindungen der Formel 52, in den Stufen (a) bis einschliesslich (f) schliesslich die Verbindungen der Formel 49 hergestellt.

Reaktionsschema 14 (Fortsetzung)



Im Verfahrensschritt (a) des Reaktionsschemas 14 werden die Verbindungen der Formel 52 zu den Verbindungen der Formel 53 silyliert, indem man Arbeitsmethoden durchführt, die zur Silylierung bereits in der Literatur beschrieben sind, oder die hier noch näher erläutert werden. Es sei bezüglich der Silylierungsreaktion beispielsweise auf die Veröffentlichung von Pierce, in «Silylation of Organic Compounds», Pierce Chemical Co., Rockford, Illinois (1968) hingewiesen. Die zur Durchführung dieser Umwandlungen notwendigen Silylierungsmittel sind in der Literatur beschrieben, oder sie können nach solchen Methoden hergestellt werden, die in der Fachliteratur erläutert sind. Es sei in diesem Zusammenhang beispielsweise auf das Buch mit dem Titel «Silicones and Other Organic Silicon Compounds» von Post, Reinhold Verlag, New York, N.Y. (1949) hingewiesen. Diese Reagenzien werden in Anwesenheit einer tertiären Base verwendet, wie zum Beispiel in Anwesenheit von Pyridin, bei Temperaturen, die im Bereich von etwa 0 °C bis etwa + 50 °C liegen. Beispiele für trisubstituierte Monochlorsilane, die zu diesem Zweck geeignet sind, sind die folgenden Verbindungen:

Chlortrimethylsilan,
Chlortriisobutylsilan,
tert.-Butyldimethylchlorsilan,
Chlortriphenylsilan,
Chlortris(p-chlorphenyl)silan,
Chlortri-m-tolylsilan, und
Tribenzylchlorsilan.

Gemäss einer anderen Ausführungsart der Silylierung kann ein Chlorsilan zusammen mit dem entsprechenden Disilazan verwendet werden. Beispiele für andere Silylierungsmittel sind die folgenden Verbindungen:

Pentamethylsilylamin,
Pentaäthylsilylamin,
N-Trimethylsilyldiäthylamin,
1,1,1-Triäthyl-N,N-dimethylsilylamin,
N,N-Diisopropyl-1,1,1-trimethylsilylamin,
1,1,1-Tributyl-N,N-dimethylsilylamin,
N,N-Dibutyl-1,1,1-trimethylsilylamin,
1-Isobutyl-N,N-1,1-tetramethylsilylamin,
N-Benzyl-N-äthyl-1,1,1-trimethylsilylamin,
N,N,1,1-Tetramethyl-1-phenylsilylamin,
N,N-Diäthyl-1,1-dimethyl-1-phenylsilylamin,
N,N-Diäthyl-1,1-dimethyl-1-phenylsilylamin,
N,N-Dibutyl-1,1,1-triphenylsilylamin, und
1-Methyl-N,N-1,1-tetraphenylsilylamin.

Obwohl eine grosse Vielzahl an Silylierungsmitteln zur Verfügung steht, ist es dennoch bevorzugt, dass die Silylgruppe am Ring mindestens eine sterisch behinderte Gruppe enthält, wie zum Beispiel eine der folgenden Gruppierungen:

Isopropyl,
sec-Butyl,
tert.-Butyl,
Cyclohexyl, oder
Phenyl.

Die Silylgruppen mit sterisch behindernden Substituenten zeichnen sich dadurch aus, dass sie gegenüber Hydrolyse weniger empfindlich sind als beispielsweise Trimethylsilylgruppen. Deshalb sind sie beständiger gegen eine Abspaltung oder einen Austausch während nachfolgender Reaktionsschritte, und zwar insbesondere während des Reaktionsschrittes (d) des Reaktionsschemas 14.

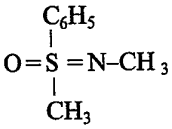
Beispiele für bevorzugte Silylgruppen für den Cyclopentanring sind die folgenden:

Isopropyldimethylsilyl,
sec-Butyldimethylsilyl,
tert.-Butyldimethylsilyl,
Triisopropylsilyl,
Cyclohexyldimethylsilyl, und
Triphenylsilyl.

Zusätzlich zu den Silylierungsverfahren, die oben beschrieben sind, ist es vorteilhaft, mit einem Chlorsilan in Anwesenheit eines Imidazoles in einem Lösungsmittel zu silylieren, wobei ein Beispiel für ein verwendbares Lösungsmittel Dimethylformamid ist. Es sei in diesem Zusammenhang auf die Veröffentlichung von Corey et al., in J. Am. Chem. Soc.

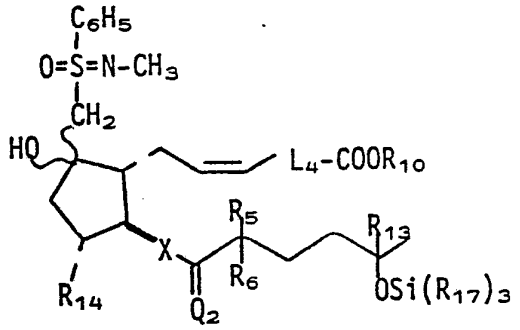
94, 6190 (1972) hingewiesen. Der Temperaturbereich für diese Umsetzung liegt im allgemeinen bei −10 °C bis +80 °C.

Im Reaktionsschritt (b) des Reaktionsschemas 14 werden aus den Verbindungen der Formel 53 die 9-Desoxy-9-methylen-verbindungen der Formel 54 hergestellt, indem man in der Literatur beschriebene Arbeitsverfahren durchführt. Es sei in diesem Zusammenhang beispielsweise auf die USA-Patentschrift Nr. 3 950 363 verwiesen, bei der das Verfahren von C.A. Johnson et al., das in J. Am. Chem. Soc. 95, 6462 (1973) beschrieben ist, angewandt wird. Bei diesem Verfahren wird das Carbanion eines Sulfoximines der folgenden Formel 229



229

gebildet, beispielsweise unter Verwendung eines Alkyllithiums oder einer Alkylmagnesiumhalogenid-verbindung, und dieses wird mit den Verbindungen der Formel 53 des Reaktionsschemas 14 umgesetzt, wobei sich ein Sulfonimidoyl-Addukt der folgenden Formel 230



230

bildet. Nach einer reduktiven Abspaltung, die beispielsweise mit Aluminiumamalgam in Anwesenheit von Säuren, wie zum Beispiel Essigsäure oder Chlorwasserstoffsäure, durchgeführt wird, erhält man die Zwischenprodukte der Formel 54 des Reaktionsschemas 14 im allgemeinen frei von irgendwelchen Schutzgruppen.

Im Verfahrensschritt (c) des Reaktionsschemas 14 werden die so erhaltenen Verbindungen der Formel 54 wieder silyliert, um alle Silylgruppen zu ersetzen, die während des Ablaufes des Reaktionsschrittes (b) verloren gegangen sind.

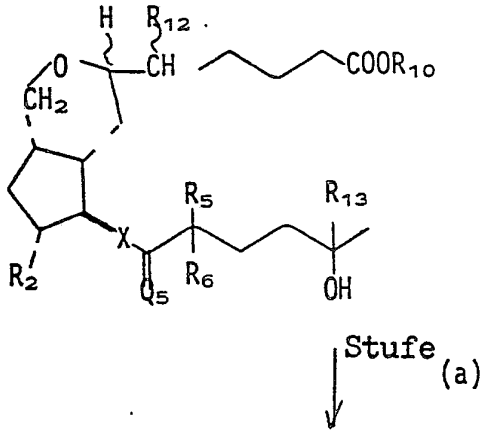
Im Reaktionsschritt (d) des Reaktionsschemas 14 wird eine Hydroborierungs-oxidation angewandt, um die 9-Methylengruppe der im Schritt (c) erhaltenen Verbindung der Formel 55 in eine 9-Hydroxymethylgruppe der Formel (–CH_2OH) umzuwandeln. Bezüglich der Durchführung dieser Reaktion sei insbesondere auf die USA-Patentschrift Nr. 3 950 363, und zwar auf die Spalten 16 und 17 sowie 38 verwiesen.

In dem anschliessend durchgeführten Reaktionsschritt (e) des Reaktionsschemas 14 werden die Silylgruppen durch Wasserstoffatome ersetzt, wie dies für einen Fachmann auf diesem Gebiet bekannt ist, Dies kann beispielsweise durch eine saure Hydrolyse in verdünnter Essigsäure durchgeführt werden, oder falls die Schutzgruppe eine tert-Butyl-dimethylsilylgruppe ist, durch die Verwendung von Tetrabutylammoniumfluorid. Es sei in diesem Zusammenhang auf die Veröffentlichung von E.J. Corey et al., in J. Am. Chem. Soc. 94, 6190 (1972) verwiesen.

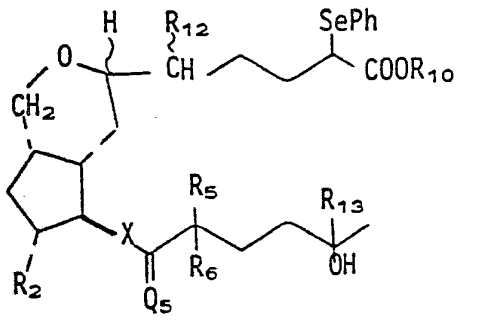
Im Reaktionsschritt (f) des Reaktionsschemas 14 werden schliesslich Verbindungen der Formel 49 erhalten.

Im Reaktionsschema 15 wird die Herstellung von Δ^2-9-Desoxy-6,9α-epoxymethano-5-halogen-verbindungen erläutert, die als Ausgangsmaterialien zur Durchführung des Reaktionsschemas 16 geeignet sind.

Reaktionsschema 15

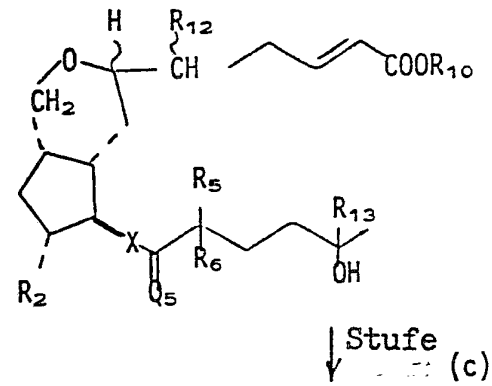


58

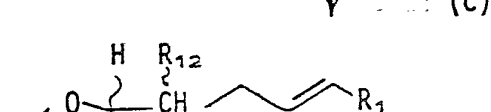


59





60

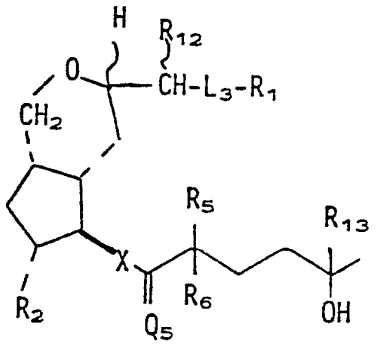


61

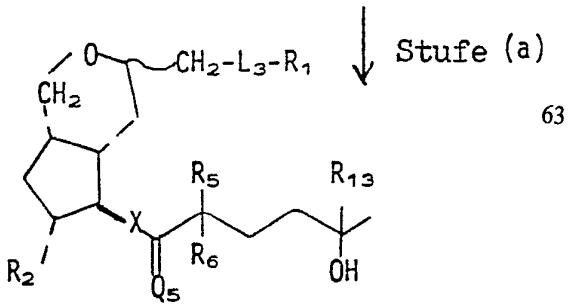
Bei dem Reaktionsschema 15 verwendet man als Ausgangsprodukt die Verbindungen der Formel 58, die bei dem Reaktionsschema 13 als Verbindungen der Formel 50 erhalten wurden. Im Reaktionsschema 15 werden zur Durchführung der Stufen (a), (b) und (c) die gleichen Arbeitsverfahren durchgeführt und die gleichen Reagenzien verwendet, wie sie weiter vorne im Zusammenhang mit dem Reaktionsschema 5 erläutert wurden.

Im nachfolgenden Reaktionsschema 16 wird die Umwandlung der 5-Halogen-verbindung der Formel 62 in eine Verbindung des PGI_1-Typs der Formel 63 erläutert, wobei man hiezu eine reduktive Enthalogenierung durchführt.

Reaktionsschema 16



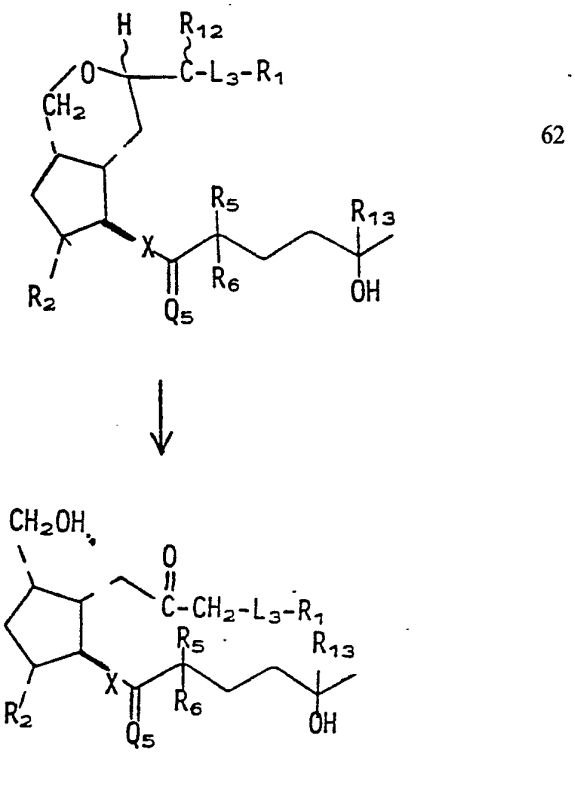
62



63

Im Reaktionsschema 17 wird die Überführung einer 5-Halogen-verbindung der Formel 62 in die Gleichgewichtsmischung aus der 6-Hydroxy-verbindung der Formel 64 und der 6-Oxo-verbindung der Formel 65 erläutert. Es werden hiezu die gleichen Arbeitsverfahren durchgeführt, wie sie weiter vorne im Zusammenhang mit dem Reaktionsschema 6 erläutert wurden.

Reaktionsschema 17



62

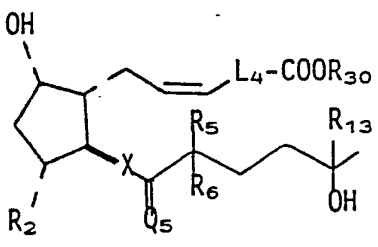
64 65

Herstellung von Verbindungen der Gruppe IV.

Die Herstellung von Verbindungen der Gruppe IV wird in den Reaktionsschemen 18 und 19 erläutert.

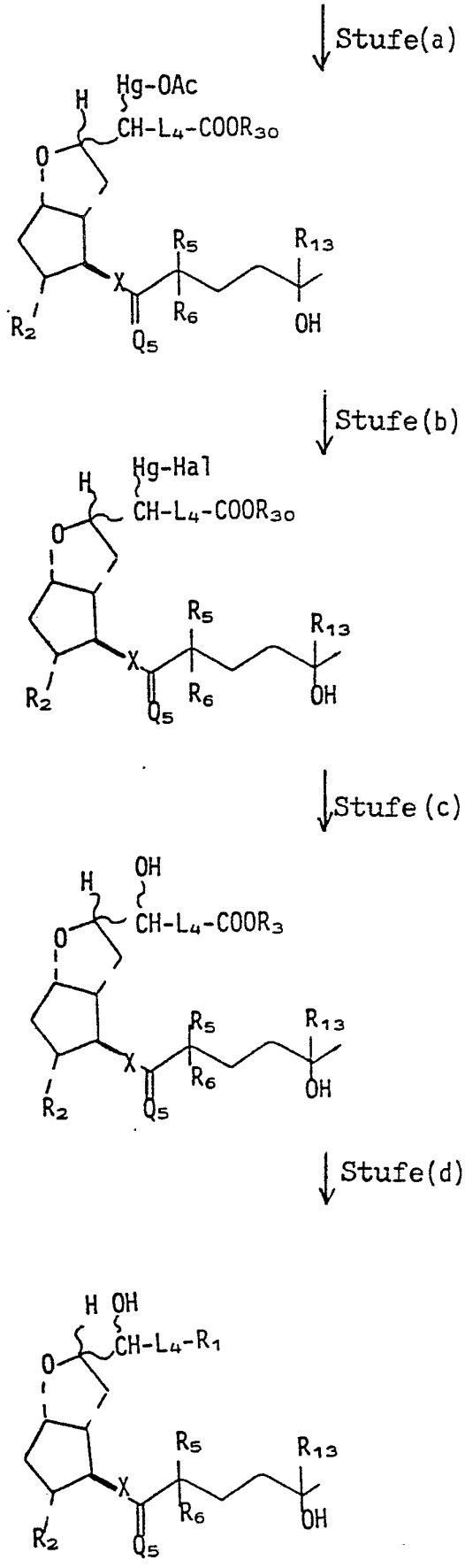
In dem Reaktionsschema 18 wird ein Verfahren beschrieben, bei dem man ausgehend von Verbindungen des $PGF_{2\alpha}$-Typs der Formel 31 die entsprechenden 5-Hydroxy-PGI_1-Verbindungen der Formel 69 herstellt. Es sei in diesem Zusammenhang auf die USA-Patentschrift Nr. 4 110 532 verwiesen, und zwar insbesondere auf die Spalten 10–15.

Reaktionsschema 18



31

Reaktionsschema 18 (Fortsetzung)



In dem oben angegebenen Reaktionsschema 18 wird in der Stufe (a) an den Verbindungen der Formel 31 eine Merkuroacetylierung durchgeführt, indem man eine Umsetzung mit Quecksilber-II-acetat der Formel $Hg(OAc)_2$ durchführt und dabei die Quecksilber enthaltenden Verbindungen der Formel 66 erhält. Üblicherweise werden zu dieser Umsetzung der Reaktionsstufe (a) Lösungsmittel, wie zum Beispiel Tetrahydrofuran, eingesetzt, wobei die Reaktionstemperaturen bei Zimmertemperatur oder unterhalb der Zimmertemperatur liegen.

In der Stufe (b) des Reaktionsschemas 18 werden aus den Quecksilber-verbindungen der Formel 66 die Quecksilberverbindungen der Formel 67 hergestellt, indem man den an
66 das Quecksilber gebundenen Acetatrest der Verbindungen der Formel 66 durch ein Halogenatom ersetzt. Zu diesem Zweck wird im allgemeinen eine wässrige Lösung eines Natriumhalogenides der Formel NaHal angewandt, beispielsweise eine Lösung von Natriumchlorid oder Natirumbromid, und man rührt einfach die Reaktanten miteinander, bis die Umsetzung vollständig ist, und dies kann mit Hilfe der Dünnschicht-chromatographie festgestellt werden.

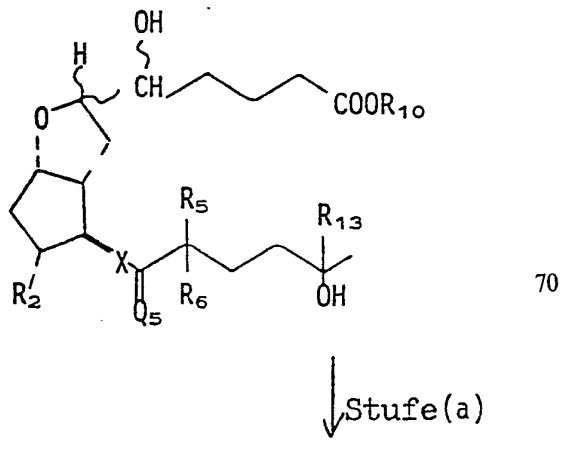
In der Stufe (c) des Reaktionsschemas 18 werden aus den Verbindungen der Formel 67 durch eine reduktive Oxygenierung die entsprechenden Verbindungen der Formel 68 hergestellt. Man kann zu diesem Zwecke die Verbindungen der Formel 67 mit einem Reduktionsmittel in Anwesenheit von molekularem Sauerstoff umsetzen. Als Reduktionsmittel kann beispielsweise Natriumborhydrid verwendet werden.

67 Schliesslich werden in der Stufe (d) des Reaktionsschemas 18 aus den Niederalkylestern der Formel 68 die entsprechenden Produkte der Formel 69 hergestellt, indem man Arbeitsverfahren anwendet, die hier beschrieben sind, oder die aus der Literatur bekannt sind.

Im Reaktionsschema 19 werden diejenigen Arbeitsschritte erläutert, die angewandt werden, um ausgehend von Verbindungen der Formel 17 die entsprechenden Δ^2-5-Hydroxy-verbindungen der Formel 73 herzustellen.

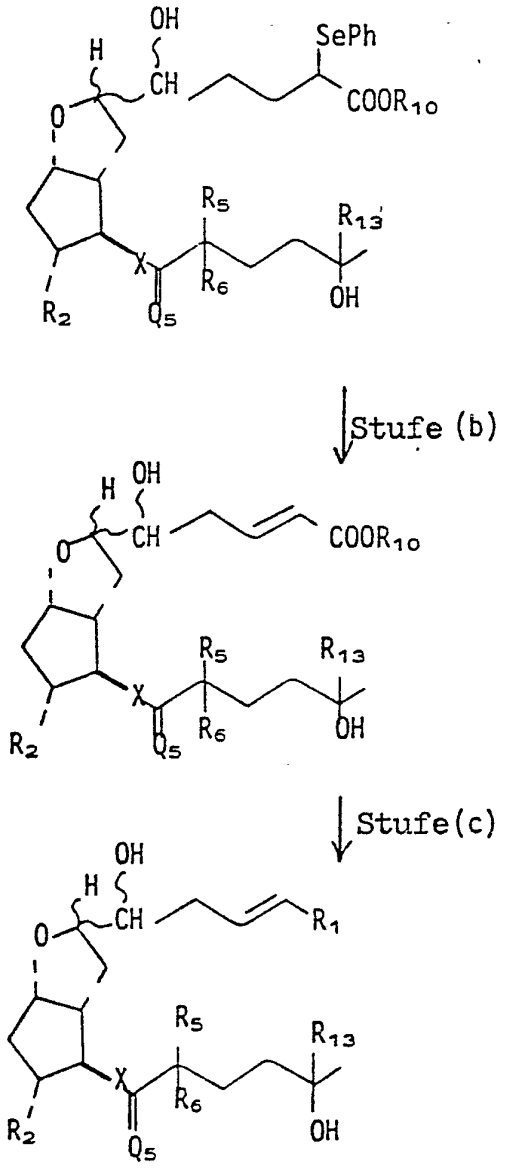
In diesem Reaktionsschema 19 wird das Ausgangsmaterial der Formel 70 eingesetzt, das aus der Verbindung der Formel 69 des Reaktionsschemas 18 erhältlich ist. Die in dem Reaktionsschema 19 angewandten Reaktionsschritte (a), (b) und (c) sind die gleichen wie die Reaktionsschritte (a) bis (c)
68 des Reaktionsschemas 2.

Reaktionsschema 19



70

69



Herstellung von Verbindungen der Gruppe V.

Anhand der Reaktionsschemen 20 und 21 wird die Herstellung von Verbindungen des Δ^4-PGI_1-Typs erläutert. Es sei in diesem Zusammenhang auf die USA-Patentschrift Nr. 4 109 082 und auf die Veröffentlichung von E.J. Corey et al., in J. Am. Chem. Soc. 99, 2006–2008 (1977) hingewiesen.

Das Reaktionsschema 20 zeigt die Arbeitsschritte, die von geschützten Verbindungen des $PGF_{2\alpha}$-Typs, die die Formel 74 aufweisen, durchgeführt werden müssen, um das Produkt der Formel 77 herzustellen. Die zur Durchführung dieser Reaktionen benötigten Ausgangsmaterialien sind leicht zugänglich. Es sei in diesem Zusammenhang beispielsweise auf das Reaktionsschema 35 hingeweisen, wo die Herstellung von Verbindungen der Formel 171 erläutert wird, und auf das Reaktionsschema 41, zusammen mit leicht durchführbaren Modifikationen dieser Herstellungsweisen.

Wenn die Schutzgruppe R_{25} ein Tetrahydropyranylrest, also ein Rest mit der Abkürzung THP ist, oder wenn sie ein Tetrahydrofuranylrest ist, dann wird das entsprechende Reagens, beispielsweise 2,3-Dihydropyran oder 2,3-Dihydrofuran, in einem inerten Lösungsmittel verwendet, wie zum Beispiel in Dichlormethan, und man arbeitet in Anwesenheit eines sauren Kondensationsmittels, wie zum Beispiel in Anwesenheit von p-Toluolsulfonsäure oder von Pyridin-hydrochlorid. Die zur Einführung der Schutzgruppe verwendeten Reagenzien werden in leichtem Überschuss angewandt, vorzugsweise in einer Menge, die 1,0 bis 1,2-mal der theoretischen Menge entspricht, und die Reaktion wird bei einer Temperatur durchgeführt, die bei etwa 20–50 °C liegt.

71 Wenn die Schutzgruppe R_{25} eine Gruppierung der Formel

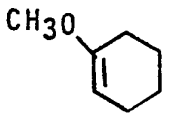
$$R_{31}\text{–O–C}(R_{32}\text{–CH}R_{33}R_{34}$$

ist, wie sie hier definiert wird, dann gehört zu diesen Gruppierungen beispielsweise die 1-Äthoxyäthylgruppe. Die zur Einführung dieser Gruppierungen geeigneten Reagenzien sind ein Vinyläther, wie zum Beispiel der Äthylvinyläther, der Isopropenyl-methyl-äther, der Isobutyl-vinyl-äther, oder irgendein Vinyläther der Formel

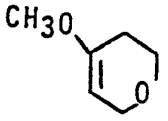
$$R_{31}\text{–O–C}(R_{32})=CR_{33}R_{34}$$

in welchem die Reste
R_{31}, R_{32}, R_{33} und R_{34} die in der vorliegenden Beschreibung angegebenen Bedeutungen besitzen.

72 Um die oben genannte Gruppierung einzuführen, kann jedoch anstelle eines Vinyläthers auch eine ungesättigte cyclische oder heterocyclische Verbindung verwendet werden, wie zum Beispiel der 1-Cyclohexen-1-yl-methyl-äther der Formel

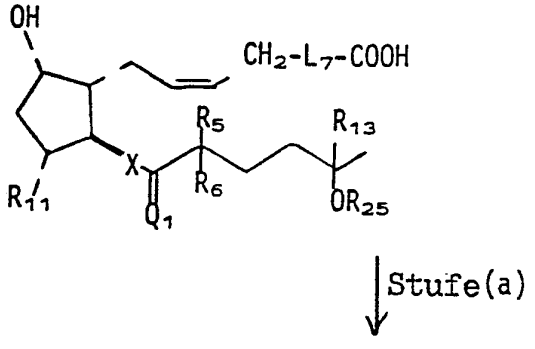


73 oder das 5,6-Dihydro-4-methoxy-2H-pyran der Formel

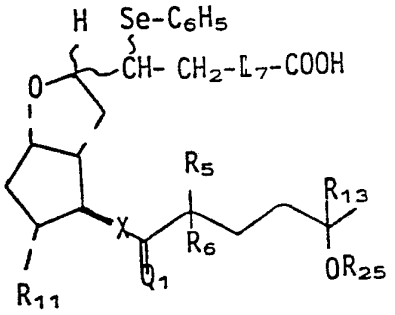


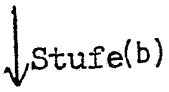
Es sei in diesem Zusammenhang auf die Veröffentlichung von C.B. Reese et al., in J. Am. Chem. Soc. 89, 3366 (1967) hingewiesen. Die Reaktionsbedingungen, die bei der Umsetzung mit derartigen Vinyläthern und ungesättigten Verbindungen angewandt werden, sind ähnlich denjenigen, die oben für die Umsetzung mit dem Dihydropyran erläutert wurden.

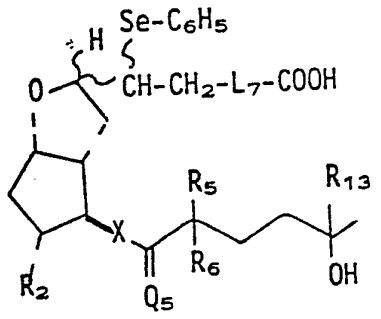
Reaktionsschema 20

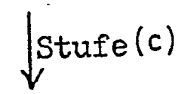


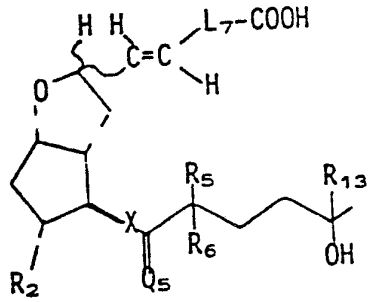
74











Bei der Folge der Reaktionsschritte, die beim Reaktionsschema 20 angewandt werden, ist es natürlich wesentlich, dass die Hydroxylgruppe am Kohlenstoffatom 9 in den Verbindungen der Formel 74 in freier Form, also nicht geschützt, vorliegt.

In der Stufe (a) des Reaktionsschemas 20 werden die Ausgangsmaterialien der Formel 74 mit Phenylselenylbromid umgesetzt, und man erhält dabei die Verbindungen der Formel 75. Diese Umsetzung wird in einem Lösungsmittel, beispielsweise in Tetrahydrofuran, bei einer Temperatur von etwa −20 °C in Anwesenheit einer äquivalenten Menge einer Base, wie zum Beispiel Calciumcarbonat, durchgeführt.

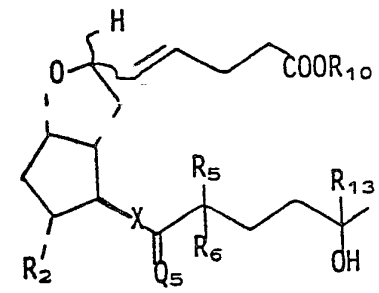
In der Stufe (b) des Reaktionsschemas 20 werden aus den Verbindungen der Formel 75 die Schutzgruppen abgespalten, und man erhält so die Verbindungen der Formel 76. Die Abspaltung der Schutzgruppen kann beispielsweise durch milde saure Hydrolyse unter Verwendung von verdünnter Essigsäure oder wässriger Zitronensäure oder wässriger Phosphorsäure in einem für alle Partner geeigneten Lösungsmittel, beispielsweise Tetrahydrofuran, durchgeführt werden. Zu dieser Abspaltung der Schutzgruppen werden im allgemeinen Temperaturen angewandt, die im Bereich von 30–50 °C liegen.

In der Stufe (c) des Reaktionsschemas 20 erfolgt dann eine oxidierende Selenabspaltung, also eine oxidative Deselenierung, unter Verwendung von Wasserstoffperoxid bei einer Temperatur von etwa 0 °C. Auch diese Reaktion wird in einem Lösungsmittel, beispielsweise in Tetrahydrofuran, durchgeführt, und man erhält dabei die Endprodukte der Formel 77.

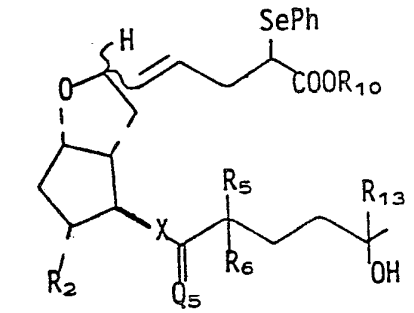
Im Reaktionsschema 21 werden diejenigen Reaktionsschritte erläutert, die zur Herstellung von Δ^2, Δ^4-PGI_1-Verbindungen der Formel 81 angewandt werden.

Das in diesem Reaktionsschema 21 eingesetzte Ausgangsmaterial der Formel 78 ist aus dem Verfahren erhältlich, das im Reaktionsschema 20 erläutert wird. Die im Reaktionsschema 21 angewandten Stufen (a), (b) und (c) sind die gleichen wie die Stufen (a) bis (c) die im Reaktionsschema 3 erläutert wurden.

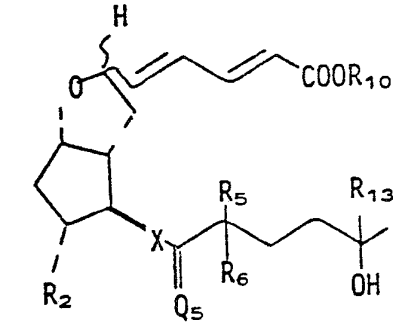
Reaktionsschema 21



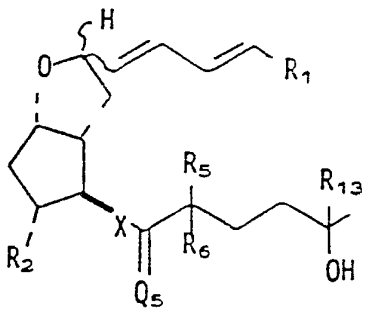












Herstellung von Verbindungen der Gruppe VI.

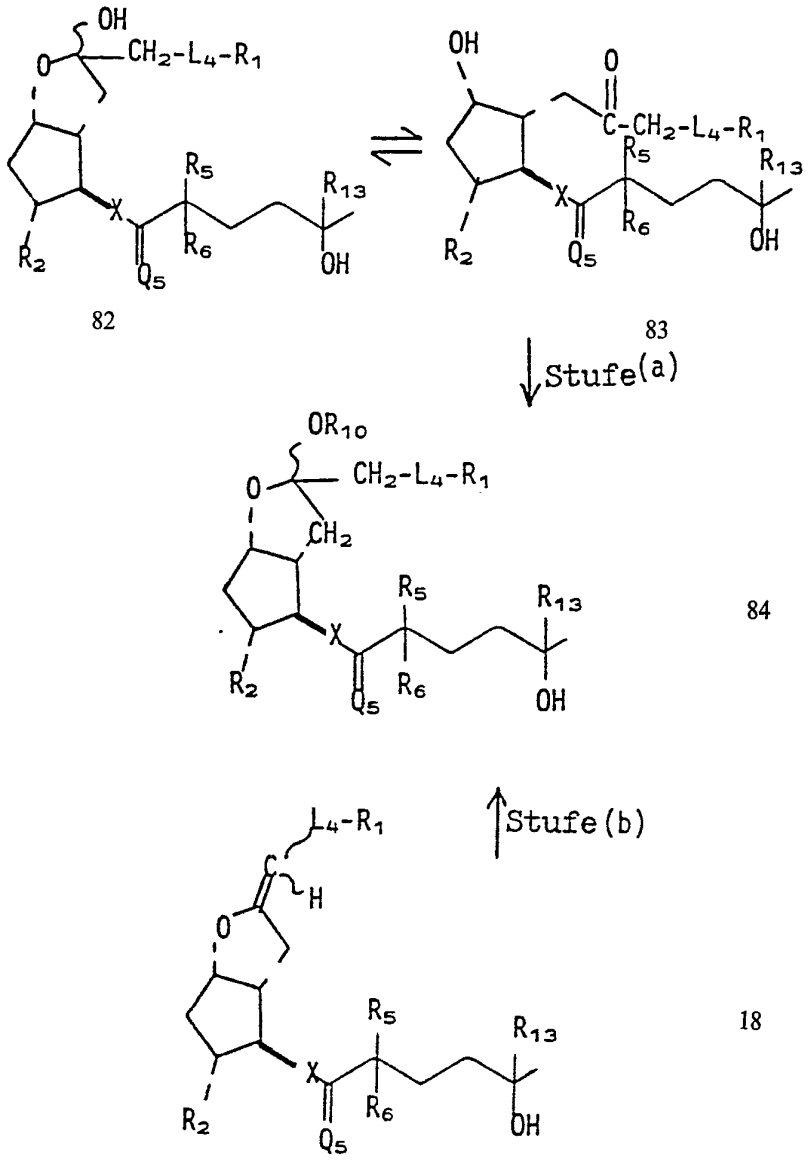
Anhand des Reaktionsschemas 22 wird die Herstellung von Verbindungen des 6-Alkoxy-PGI_1-typs erläutert.

Die im Reaktionsschemas 22 eingesetzten Ausgangsmaterialien, nämlich die Gleichgewichtsmischung aus den Verbindungen der Formeln 82 und 83, sind beispielsweise aus dem Reaktionsschema 6 erhältlich.

In diesem Reaktionsschema 22 werden als Ausgangsmaterial entweder die getrennten Verbindungen der Formeln 82, bzw. 83 verwendet, oder es wird die Gleichgewichtsmischung aus den Verbindungen der Formeln 82 und 83 eingesetzt. Diese Mischung wird mit einem Alkanol der Formel $R_{10}H$ in Berührung gebracht, beispielsweise mit Methanol, wenn in dem Produkt der Formel 84 R_{10} eine Methylgruppe ist. Die Reaktion läuft bei Temperaturen, die im Bereich von 20 bis 30 °C liegen, mit einer geeigneten Geschwindigkeit ab, man kann jedoch die Umsetzung auch bei tieferen oder höheren Temperaturen durchführen bis zu einem Bereich von etwa + 50 °C.

In dem anderen Herstellungsverfahren für die Verbindungen der Formel 84, das im Reaktionsschema 22 veranschaulicht ist, sind die eingesetzten Ausgangsmaterialien Verbindungen des PGI_2-Typs, welche die Formel 18 aufweisen. Diese werden in der Stufe (b) in die gewünschten Endprodukte der Formel 84 umgewandelt. Dabei wird diese Verfahrensstufe durchgeführt, indem man die Ausgangsmaterialien der Formel 18 mit einem geeigneten Alkohol der Formel $R_{10}OH$ in Anwesenheit einer Säure zusammenbringt, wie zum Beispiel in Anwesenheit von Ameisensäure oder Essigsäure, oder auch in Anwesenheit einer Lewis-säure wie zum Beispiel Bortrifluorid-ätherat. Dabei bildet sich das Produkt der Formel 84 leicht bei einer Reaktionstemperatur im Bereich von 20–30 °C.

Reaktionsschema 22

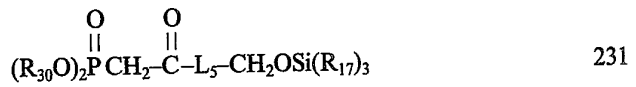


82 83 84 18

Herstellung von Verbindungen der Gruppe VII

Im Reaktionsschema 23 wird die Herstellung von Verbindungen des 4-Keto-PGI_1-Typs erläutert. Es sei in diesem Zusammenhang auf die USA-Patentschrift Nr. 4 126 744, und insbesondere die Spalten 15–18 dieser USA-Patentschrift, verwiesen.

In der Stufe (a) dieses Reaktionsschemas 23 wird ein Lactol der Formel 85, welches leicht zugänglich ist, in das Zwischenprodukt der Formel 86 übergeführt, indem man das Lactol mit dem Anion eines geeigneten Phosphonatesters, der die folgende Formel 231

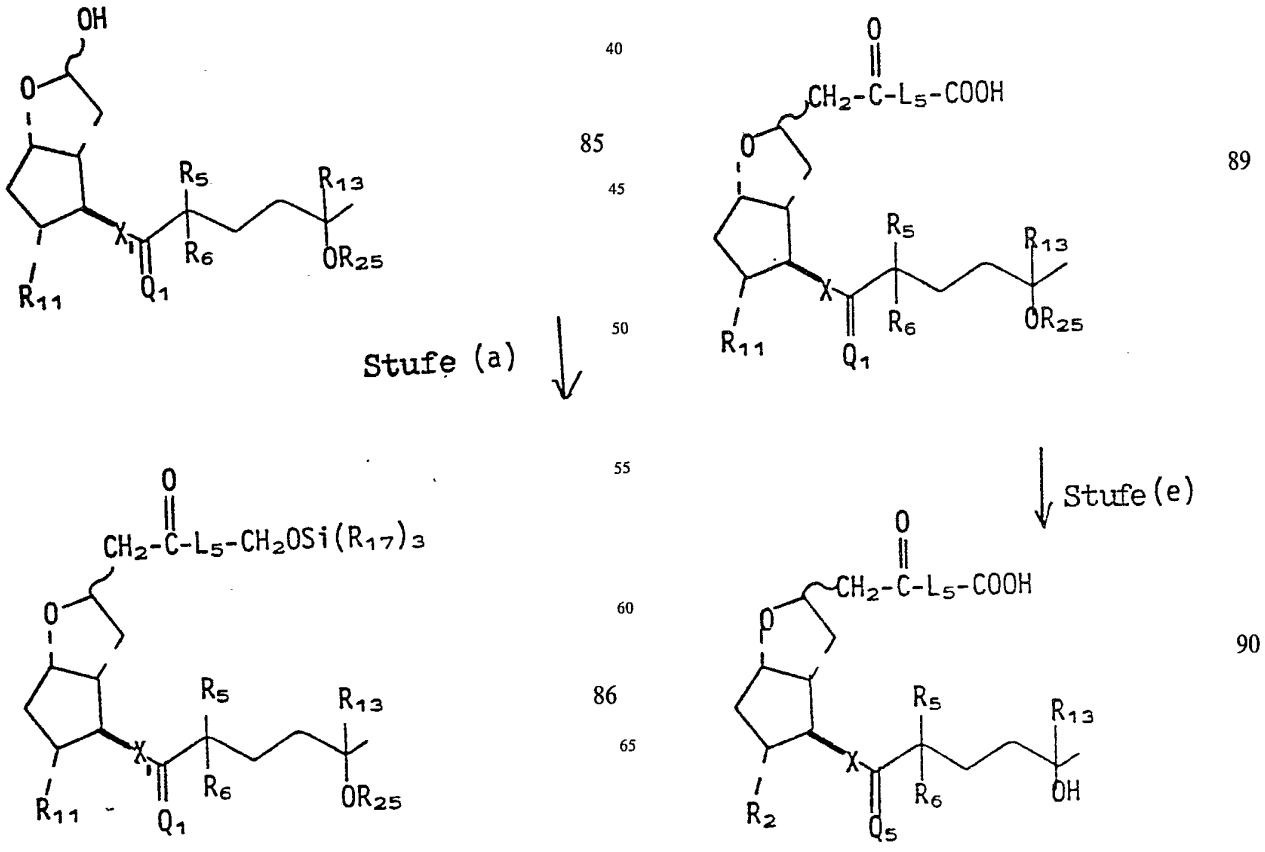


231

aufweist, umsetzt. Bezüglich dieser Umsetzung sei auf die Veröffentlichung von W.S. Wadsworth und W.D. Emmons, in J. Am. Chem. Soc. 83, 1733–1738 (1961) hingewiesen. Das Anion, das leicht gebildet wird, indem man das Phosphonat der Formel 231 mit Natriumhydrid behandelt, reagiert mit dem Lactol der Formel 65 bei Temperaturen, die im Bereich von 0–25 °C liegen.

Wenn in den Verbindungen der Formel 86 X' eine Gruppierung der Formel –CH–C(Hal)– ist, dann führt die in der Stufe (b) durchgeführte Halogenwasserstoff-abspaltung zu der Einführung einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffatomen 13 und 14. Zur Durchführung einer derartigen Halogenwasserstoffabspaltung kann die Verbindung der Formel 86 beispielsweise mit einer Base umgesetzt werden, wie zum Beispiel mit Kalium-tert.-butanolat (Kalium-tert.-butoxid).

Reaktionsschema 23



In der Stufe (c) des Reaktionsschemas 23 werden die Verbindungen der Formel 87 einer Abspaltung der Silizium enthaltenden Gruppe unterworfen, wobei man die Verbindungen der Formel 88 erhält. Diese Desilylierung wird unter Anwendung einer selektiven Hydrolyse durchgeführt, wie dies weiter vorne im Zusammenhang mit dem Reaktionsschema 14 beschrieben wurde.

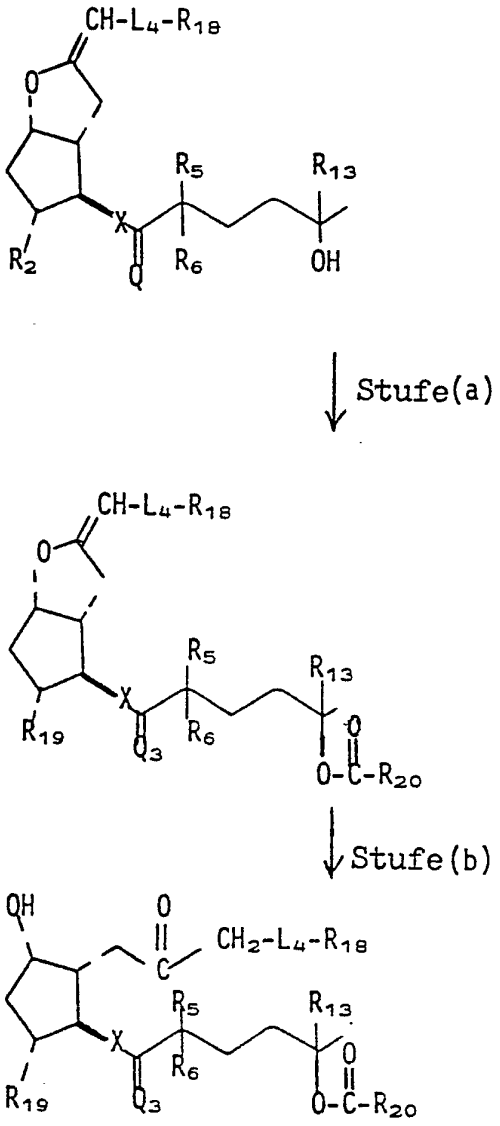
In der Stufe (d) des Reaktionsschemas 23 werden dann die Verbindungen der Formel 88 einer Oxydation unterworfen, wobei die Hydroxymethylgruppe am Kohlenstoffatom 2 zur Carboxylgruppe oxydiert wird. Diese Oxydation kann beispielsweise unter Verwendung des Jones-Reagenses durchgeführt werden.

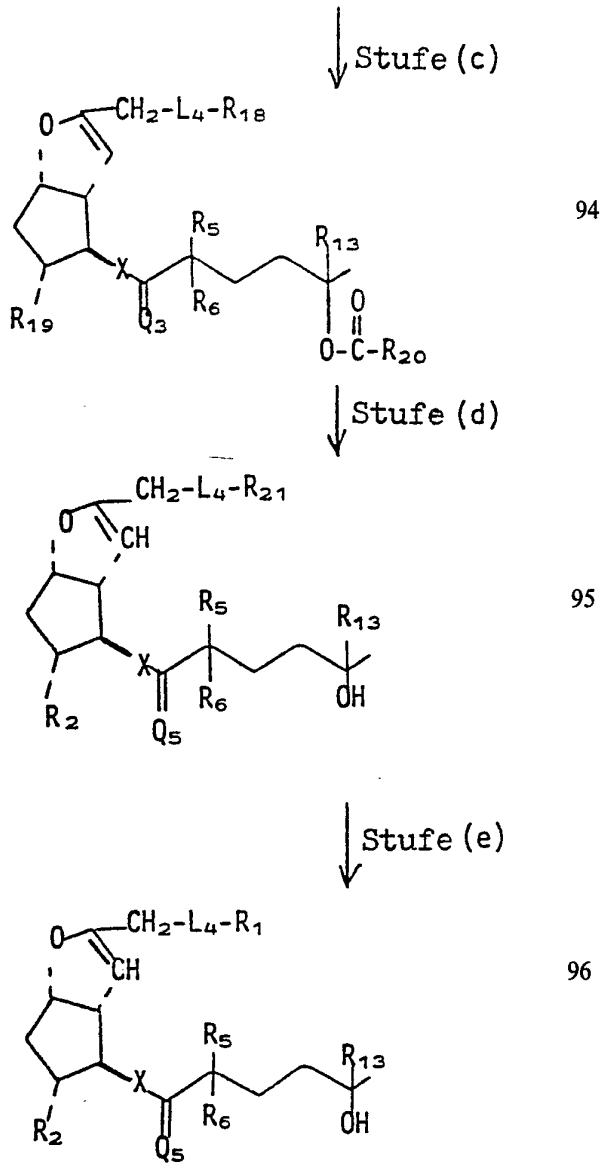
In der Stufe (e) des Reaktionsschemas 23 werden dann die Schutzgruppen aus den Verbindungen der Formel 89 in üblicher Weise durch eine mild-saure Hydrolyse abgespaltet, und man erhält so das gewünschte Endprodukt der Formel 90.

Herstellung der Verbindungen der Gruppe VIII

Im Reaktionsschema 24 werden diejenigen Verfahrensschritte beschrieben, die zur Herstellung der fraglichen Verbindungen des Δ^6-PGI_1-Typs angewandt werden. Es sei in diesem Zusammenhang auf das USA-Patent Nr. 4 128 713 verwiesen.

Reaktionsschema 24





In dem Reaktionsschema 24 werden Ausgangsmaterialien der Formel 91 verwendet, die leicht zugänglich sind. Dabei ist es bevorzugt, dass Ester verwendet werden und nicht die Ausgangsmaterialien des Typs PGI_2 in Form der freien Säuren eingesetzt werden.

92

In der Stufe (a) des Reaktionsschemas 24 werden die Hydroxylgruppen der Ausgangsmaterialien der Formel 91 mit Hilfe von Acylgruppen geschützt. Aliphatische, eine Carboxyacylgruppe einführende Mittel sind zur Durchführung dieser Reaktion gut geeignet, und diese sind in der Literatur beschrieben oder leicht nach in der Literatur beschriebenen Verfahren herstellbar. Beispiele für derartige Acylierungsmittel sind Carbonsäure-halogenide, vorzugsweise Chloride, Bromide oder Fluoride, und ferner Carbonsäure-anhydride.

Das bevorzugte Acylierungsmittel zur Durchführung des Reaktionsschrittes (a) ist dabei ein Säureanhydrid. Beispiele für Säureanhydride, die zu diesem Zweck verwendbar sind, sind die folgenden Säureanhydride:

93

Essigsäure-anhydrid,
Pripionsäure-anhydrid,
Buttersäure-anhydrid,
Pentansäure-anhydrid,
Nonansäure-anhydrid,

Tridecansäure-anhydrid,
Stearinsäure-anhydrid,
Mono-, Di- oder Tri-chloressigsäure-anhydrid,
3-Chlorvaleriansäure-anhydrid,
3-(2-Bromäthyl)-4,8-dimethylnonansäure-anhydrid,
Cyclopropanessigsäure-anhydrid,
3-Cycloheptan-propionsäure-anhydrid,
13-Cyclopentan-tridecansäure-anhydrid,
Phenylessigsäure-anhydrid,
2- oder 3-Phenylpropionsäure-anhydrid,
13-Phenyltridecansäure-anhydrid, und
Phenoxyessigsäure-anhydrid.

In der Stufe (b) des Reaktionsschemas 24 werden aus den Verbindungen der Formel 92 die 6-Oxo-Zwischenprodukte der Formel 93 erhalten, indem man eine Hydrolyse unter mild-sauren Bedingungen durchführt, beispielsweise indem man verdünnte Essigsäure in Tetrahydrofuran verwendet.

In der Stufe (c) werden die Verbindungen der Formel 94 erhalten, indem man die Verbindungen der Formel 93 einer erneuten Cyclisierung unterwirft. Zur Durchführung dieser Verfahrensstufe werden die Verbindungen der Formel 93 auf Rückflusstemperatur in Benzol oder in einem ähnlichen, im wesentlichen nicht-polaren, aromatischen Lösungsmittel erhitzt, wobei das Lösungsmittel einen Siedepunkt oberhalb von 50 °C aufweisen muss.

In der Stufe (d) des Reaktionsschemas 24 werden die Verbindungen der Formel 94 einer Abspaltung der Schutzgruppen unterworfen, wobei man die Verbindungen der Formel 95 erhält. Diese Abspaltung der Schutzgruppen kann beispielsweise durch Verseifung mit einem Alkalimetall-alkoholat (Alkalimetall-alkoxid) durchgeführt werden. Wenn der Rest R_{18} irgendwelche Estergruppen aufweist, dann werden diese in der Stufe (d) teilweise oder vollständig verseift, und man erhält die entsprechenden Alkalimetallsalze.

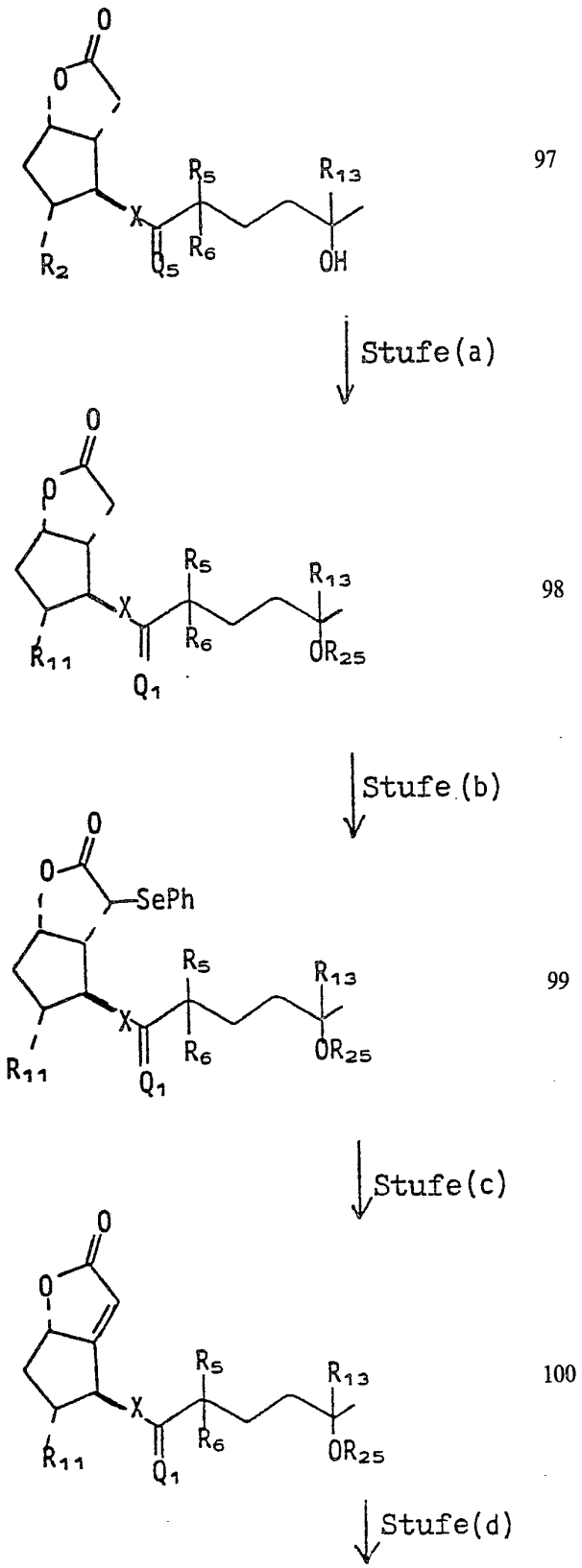
In der Stufe (e) des Reaktionsschemas 24 werden die Produkte der Formel 96 nach Methoden hergestellt, die in der Literatur beschrieben sind. Beispielsweise können Natriumsalze in die Ester umgewandelt werden, indem man das Verfahren anwendet, das von Mukaiyama in Chem. Letters 1975, 1045 beschrieben ist und bei dem man N-Methyl-2-brompyridinium-jodid verwendet.

Herstellung von Verbindungen der Gruppe IX

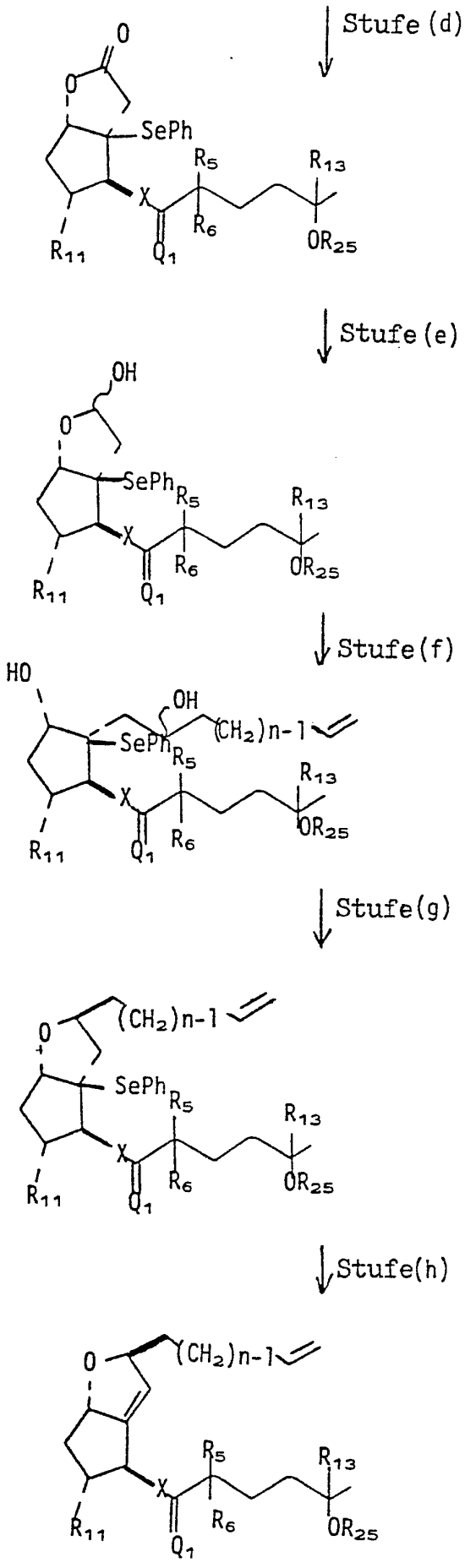
In den Reaktionsschemen 25, 26 und 27 wird die Herstellung von Verbindungen des Δ^7-PGI_1-Typs beschrieben und die Herstellung von Zwischenprodukten bei deren Erzeugung. Es sei in diesem Zusammenhang auf die USA-Patentschrift Nr. 5 151 351 verwiesen. Die im Reaktionsschema 27 erhaltenen Endprodukte der Formel 115 können in Form von zwei Isomeren, nämlich den entsprechenden 6α-Verbindungen und den entsprechenden 6β-Verbindungen, vorliegen. Dementsprechend wird im Reaktionsschema 25 die Herstellung der 6β-Zwischenprodukte erläutert und im Reaktionsschema 26 wird die Herstellung der entsprechenden 6α-Zwischenprodukte erläutert.

Gemäss dem Reaktionsschema 25 wird das Ausgangsmaterial der Formel 97, das hier erhältlich ist, durch eine 9-stufige Umsetzung in das Endprodukt der Formel 106 umgewandelt.

Reaktionsschema 25



Reaktionsschema 25 (Fortsetzung)



101 106 102 103 104 105

In der Stufe (a) des Reaktionsschemas 25 werden die freien Hydroxylgruppen der Ausgangsmaterialien der Formel 97 geschützt, beispielsweise unter Einführung eines Tetrahydropyran-2-yl-restes (THP).

In der Stufe (b) des Reaktionsschemas 25 werden dann die Verbindungen der Formel 98 in die Verbindungen der Formel 99 umgewandelt, indem man den Phenylselenylrest einführt. Diese Phenylselenidylierung wird nach in der Literatur beschriebenen Arbeitsverfahren durchgeführt. Beispielsweise kann man die Verbindungen der Formel 98 mit n-Butyllithium in Hexan und Diisopropylamin in Tetrahydrofuran behandeln und dann mit Phenylselenylchlorid umsetzen.

In der Stufe (c) des Reaktionsschemas 25 wird aus den Verbindungen der Formel 99 durch Oxydation der Selen enthaltende Rest abgespaltet, wobei man die Verbindungen der Formel 100 erhält. Diese oxidative Deselenylierung wird vorzugsweise mit Wasserstoffperoxid durchgeführt.

In der Stufe (d) des Reaktionsschemas 25 wird ein zweites Mal ein Phenylselenylrest eingeführt. Durch diese zweite Phenylselenidylierung erhält man die Verbindungen der Formel 101. Zu diesem Zweck wird das erforderliche Reagens aus Diphenyldiselenid in einer alkoholischen Lösung eines Borhydrid-reduktionsmittels hergestellt.

In der Stufe (e) des Reaktionsschemas 25 wird aus den Verbindungen der Formel 101 das entsprechende Lactol der Formel 102 hergestellt. Diesen Verfahrensschritt führt man in üblicher Weise durch, beispielsweise indem man eine Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid bei einer Temperatur von etwa −78 °C durchführt.

In der Stufe (f) des Reaktionsschemas 25 wird die Verbindung der Formel 103 hergestellt, indem man eine Grignard-Reaktion mit einem Grignard-Reagens der Formel 232

$$Hal–Mg–CH_2–(CH_2)_{n-1}–CH=CH_2 \qquad 232$$

durchführt. Zu diesem Zweck wird das Reagens der Formel 232 tropfenweise zu einer auf 0–5 °C gekühlten Lösung der Verbindung der Formel 102 zugegeben.

In der Stufe (g) des Reaktionsschemas 25 wird die Verbindung der Formel 103 cyclisiert, und man erhält so die Verbindung der Formel 104. Die Cyclisierung wird mit einem Arylsulfonylhalogenid, wie zum Beispiel p-Toluolsulfonylchlorid, oder einem Alkylsulfonylhalogenid in einer Aminbase durchgeführt.

In der Stufe (h) des Reaktionsschemas 25 werden aus den Verbindungen der Formel 104 die Verbindungen der Formel 105 hergestellt, indem man eine Behandlung mit Wasserstoffperoxid durchführt, und zwar in der Weise, wie dies im Zusammenhang mit der Stufe (c) des Reaktionsschemas 25 bereits erläutert wurde.

Schliesslich werden in der Stufe (i) des Reaktionsschemas 25 aus den Verbindungen der Formel 105 die entsprechenden Hydroxymethylverbindungen der Formel 106 hergestellt. Diese Umsetzung wird mit Hilfe einer Hydroborierung durchgeführt, beispielsweise indem man 9-Borbicyclo-[3.3.1]nonan in einem organischen Lösungsmittel bei 0 °C verwendet, und anschliessend erfolgt eine Umsetzung mit Natriumhydroxid und Wasserstoffperoxid. Es sei in diesem Zusammenhang auf das Buch «Reagents for Organic Synthesis» von Fieser et al., Band 2, Seite 31, 1969, Verlag Wiley & Söhne, N.Y., hingewiesen.

Im Reaktionsschema 26 verwendet man als Ausgangsmaterial die Verbindungen der Formel 99, die beim Verfahrensschritt (b) des Reaktionsschemas 25 erhalten werden. In dem Reaktionsschema 26 wird aus diesem Ausgangsmaterial dann schliesslich das 6α-Isomere, nämlich die Verbindung der Formel 111, hergestellt.

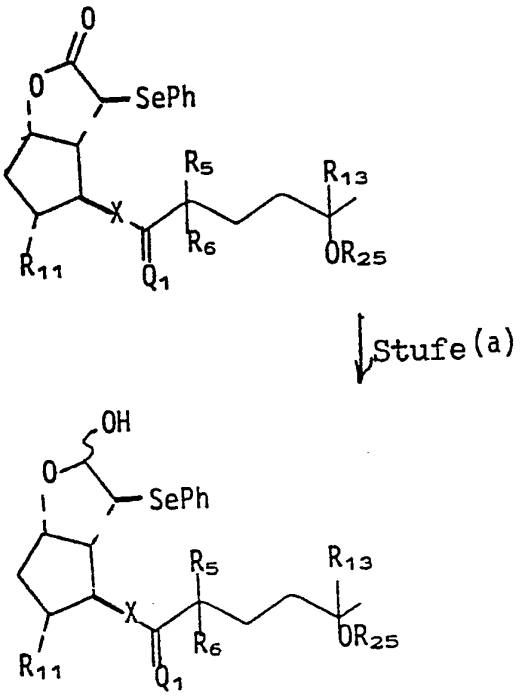
In der Stufe (a) des Reaktionsschemas 26 wird aus den Verbindungen der Formel 99 das Lactol der Formel 108 nach üblichen Verfahren, die zur Reduktion eines Lactones dienen, hergestellt. Diese Verfahrensstufe wird in der gleichen Weise durchgeführt, wie die Stufe (e) des Reaktionsschemas 25.

In der Stufe (b) des Reaktionsschemas 26 wird die gleiche Grignard-Reaktion durchgeführt, wie in der Stufe (f) des Reaktionsschemas 25. Man erhält dabei die Verbindung der Formel 109.

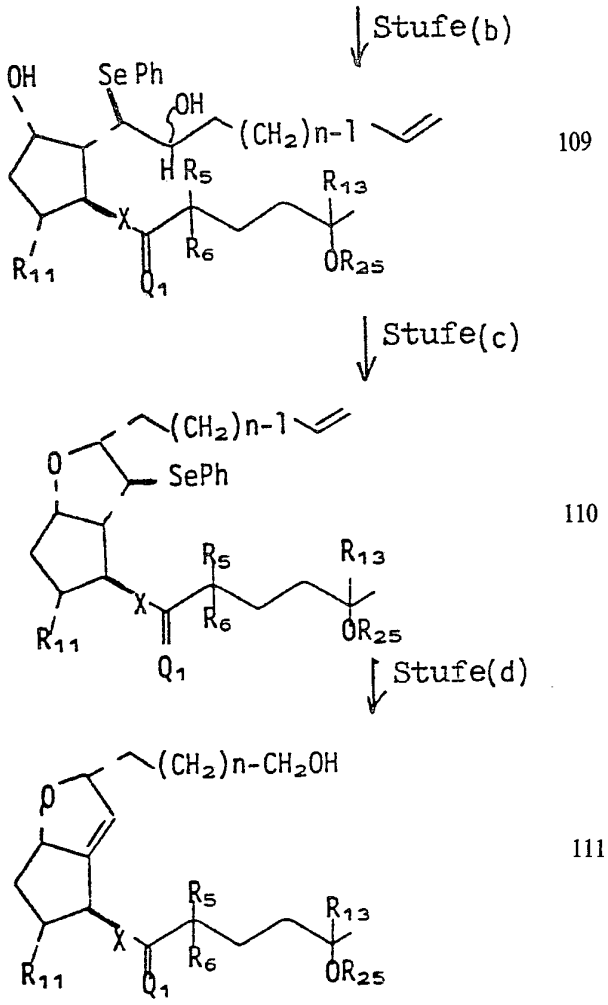
In der Stufe (c) des Reaktionsschemas 26 erfolgt die Cyclisierung der Verbindung der Formel 109, wobei man die Verbindung der Formel 110 erhält. Diese Cyclisierung wird nach dem Verfahren durchgeführt, das im Reaktionsschema 25 beschrieben ist.

In der Stufe (d) des Reaktionsschemas 26 läuft tatsächlich eine zweistufige Reaktion ab, und zwar erfolgt eine oxidative Abspaltung der Selen enthaltenden Gruppe, also eine oxidative Deselenylierung, die zu Verbindungen mit einer Δ^7-Ungesättigtheit führt. Durch die Hydroborierung erhält man dann den entsprechenden primären Alkohol der Formel 111. Diese Stufen werden in der gleichen Weise durchgeführt, wie dies in den Verfahrensstufen (h) und (i) des Reaktionsschemas 25 beschrieben ist.

Reaktionsschema 26



108



Im Reaktionsschema 27 wird als Ausgangsmaterial entweder die Verbindung der Formel 106 des Reaktionsschemas 25 oder die Verbindung der Formel 111 des Reaktionsschemas 26 verwendet, und diese beiden Verbindungen werden im Reaktionsschema 27 durch die Formel 112 veranschaulicht. Gemäss dem Reaktionsschema 27 erhält man aus diesen Verbindungen der Formel 112 durch eine dreistufige Reaktion das Produkt der Formel 115.

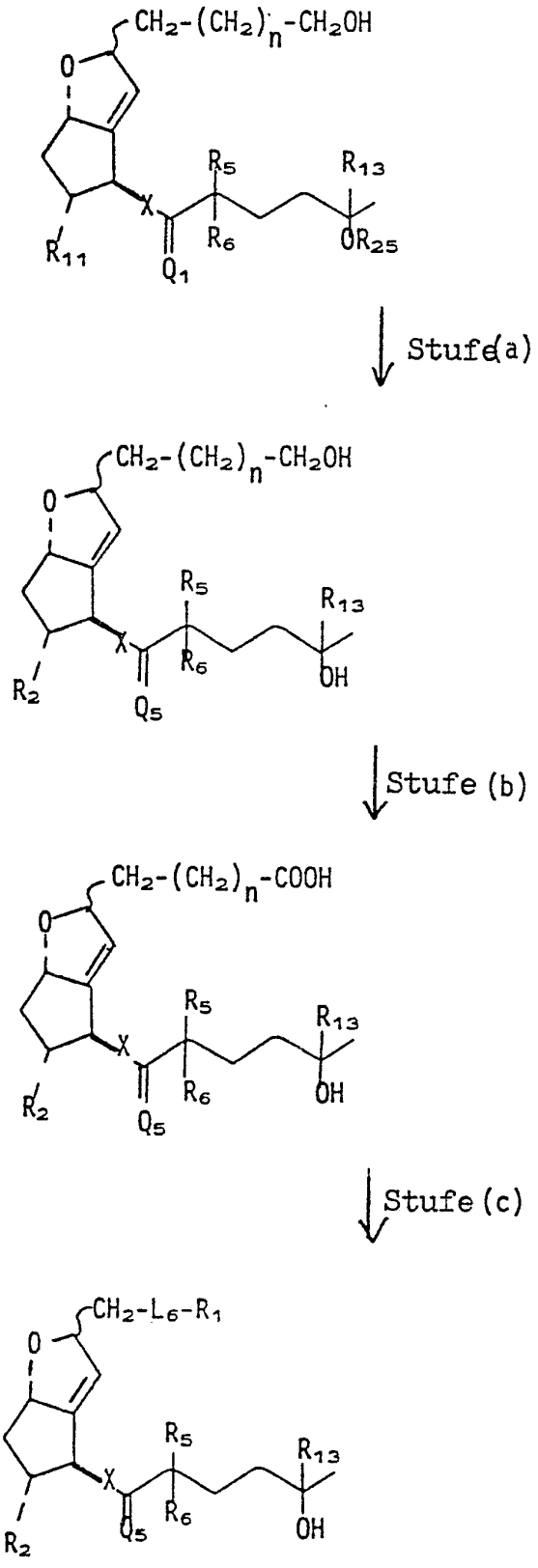
In der Stufe (a) des Reaktionsschemas 27 werden aus den Verbindungen der Formel 112 die Schutzgruppen durch eine milde saure Hydrolyse abgespaltet, und man erhält so die Verbindungen der Formel 113.

99

In der Stufe (b) des Reaktionsschemas 27 wird die primäre Alkoholgruppierung der Verbindungen der Formel 113 zur Carboxylgruppe oxydiert, wobei man hiezu einen Adams-Katalysator verwendet. Es sei in diesem Zusammenhang auf das Buch «Reagents for Organic Synthesis» von Fieser und Fieser, Band 1, Seite 890, Verlag John Wiley u. Söhne, N.Y. (1967) hingewiesen.

In der Stufe (c) des Reaktionsschemas 27 wird schliesslich die Carbonsäure der Formel 114 nach üblichen Arbeitsverfahren in weitere Derivate umgewandelt, sodass man die Verbindungen erhält, die unter die Formel 115 fallen. Dabei wird die sterische Konfiguration am Kohlenstoffatom 16 bei den Reaktionen nicht verändert, die durchgeführt werden, um die Verbindungen der Formel 112 in die Verbindungen der Formel 115 umzuwandeln.

Reaktionsschema 27



112

113

114

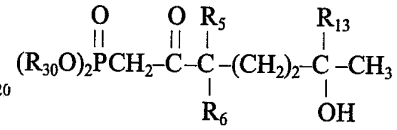
115

Herstellung von Verbindungen der Gruppe X

In den folgenden Reaktionsschemen 28 bis einschliesslich 31 wird die Herstellung von 6α-Carba-PGI_2-Verbindungen und Zwischenprodukten bei deren Herstellung erläutert.

Das Reaktionsschema 28 zeigt die Verfahrensschritte, die durchgeführt werden müssen, um ausgehend von dem Aldehyd der Formel 116, der das Endprodukt des Reaktionsschemas 29 ist, die verschiedenen Zwischenprodukte der Formeln 118, 119, 120 und 121 herzustellen. Diese Verbindungen unterscheiden sich, wenn man das System der Prostaglandin-numerierung anwendet, an der latenten C_{13}–C_{14}-Stellung in Übereinstimmung mit der Definition von X.

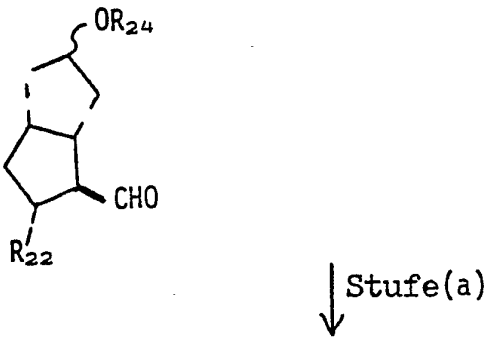
In der Stufe (a) des Reaktionsschemas 28 führt man eine Wittig-Reaktion durch, indem man ein Ylid verwendet, welches sich von einem Phosphonat der Formel 233



233

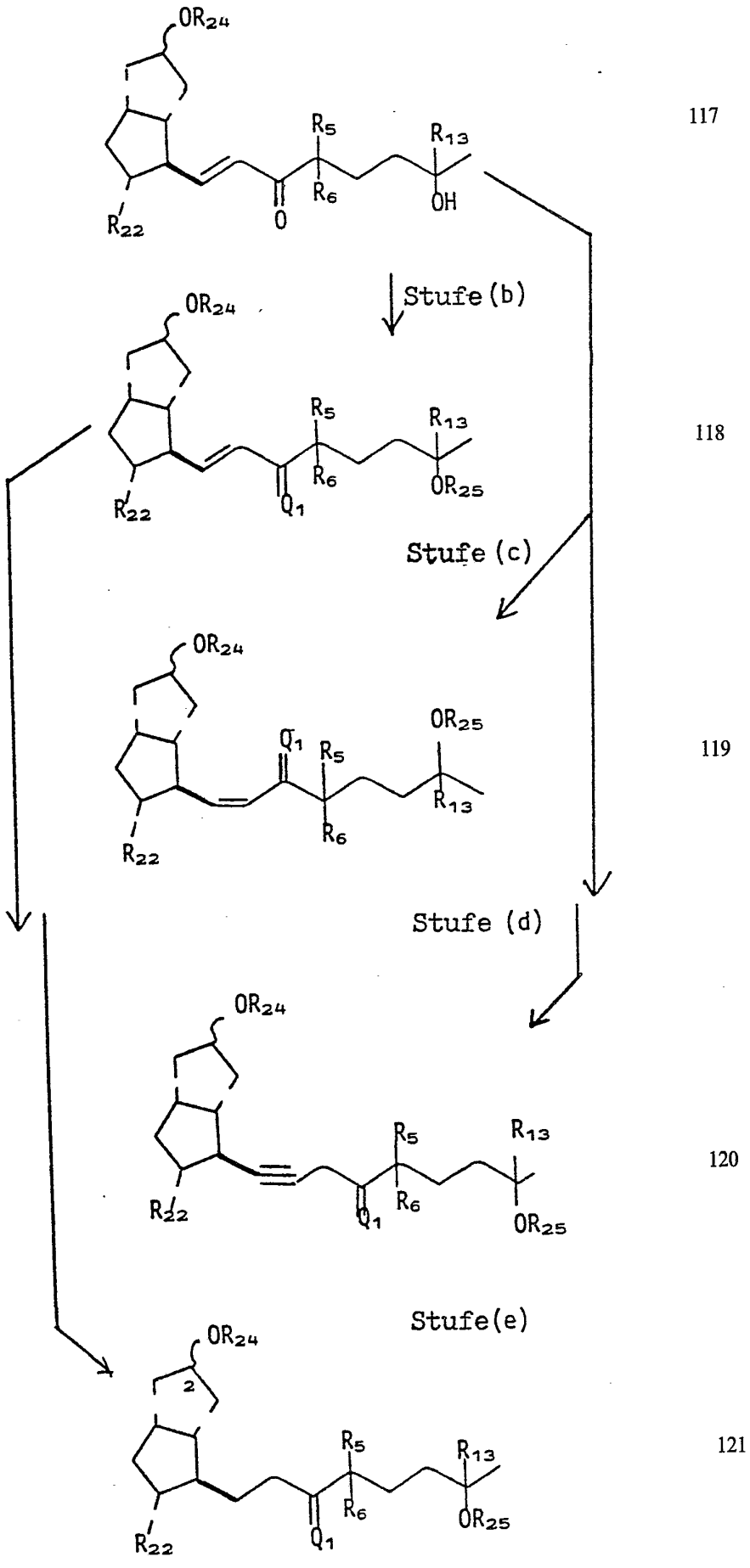
ableitet. Wenn man 19-Hydroxy-endprodukte herstellen will, die eine spezielle Konfiguration am Kohlenstoffatom 19 aufweisen, dann setzt man das entsprechende optisch aktive Isomere der Verbindung der Formel 233 ein. Vorzugsweise wird dasjenige Isomere verwendet, das zu einem Endprodukt führt, welches die höchste pharmakologische Wirksamkeit aufweist, wie dies nach standardisierten biologischen Tests bestimmt werden kann.

Reaktionsschema 28



116

Reaktionsschema 28 (Fortsetzung)



In der Stufe (b) des Reaktionsschemas 28 wird die 3'-Oxogruppe der Verbindung der Formel 177 reduziert, und alle freien Hydroxylgruppen werden mit Schutzgruppen R_{25} geschützt, wobei man die Verbindungen der Formel 118 erhält.

In der Stufe (c) des Reaktionsschemas 28 werden aus den Verbindungen der Formel 117 die Verbindungen der Formel 119 hergestellt, indem man eine Photoisomerisierung durchführt, durch welche die latente C_{13}–C_{14}-Doppelbindung von der trans-Form zur cis-Form isomerisiert wird. Es sei in diesem Zusammenhang beispielsweise auf dasjenige verwiesen, was in der USA-Patentschrift Nr. 4 026 909 beschrieben ist. Zur Durchführung dieser Reaktionsstufe (c) wird die Verbindung der Formel 117 bestrahlt, vorzugsweise mit einer solchen Photonen liefernden Bestrahlungsquelle, die Photonen einer Wellenlänge von etwa 3500 Angström liefert. Diese Bestrahlung wird fortgesetzt, bis eine Gleichgewichtsmischung aus den cis-Isomeren und trans-Isomeren erhalten wird. Das Fortschreiten dieser Umwandlung kann in günstiger Weise mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie beobachtet werden. Die Mischung wird dann nach üblichen Arbeitsverfahren getrennt, beispielsweise indem man eine Silicagelchromatographie durchführt. Anschliessend werden die 3'-Oxogruppen durch eine Gruppe Q_1 in der oben beschriebenen Weise ersetzt, und die Hydroxylgruppen werden wieder mit Gruppen R_{25} geschützt.

Im Verfahrensschritt (d) des Reaktionsschemas 28 werden die Verbindungen der Formel 120 hergestellt, in welchen eine Dreifachbindung zwischen den latenten Kohlenstoffatomen 13 und 14 vorliegt. Das allgemeine Arbeitsverfahren entspricht demjenigen, das in der USA-Patentschrift Nr. 4 029 681 beschrieben ist. Bei dieser Reaktionsstufe wird eine Monohalogenverbindung durch Halogenierung der Verbindungen der Formel 117 hergestellt, und anschliessend erfolgt dann eine Halogenwasserstoffabspaltung (also eine Dehydrohalogenierung) und eine Enthalogenierung. Die Halogenierung wird in günstiger Weise durchgeführt, indem man ein Reagens verwendet, wie zum Beispiel N-Bromsuccinimid, oder gemäss einer anderen Ausführungsart eine Lösung von Brom in Tetrachlorkohlenstoff. Die Halogenwasserstoffabspaltung wird erreicht, indem man eine Base zugibt, wie zum Beispiel Pyridin, oder Natriumacetat in Methanol verwendet. Die Enthalogenierung wird ebenfalls unter Verwendung der üblichen Reagenzien durchgeführt, beispielsweise indem man Zink und Essigsäure verwendet. Dabei erhält man dann die Verbindungen der Formel 120.

In der Stufe (e) des Reaktionsschemas 28 werden die Verbindungen der Formel 118 katalytisch reduziert, beispielsweise indem man Wasserstoff bei Atmosphärendruck unter Verwendung eines Palladiu-auf-Kohle-Katalysators anwendet. Man erhält so aus den Verbindungen der Formel 118 die Verbindungen der Formel 121.

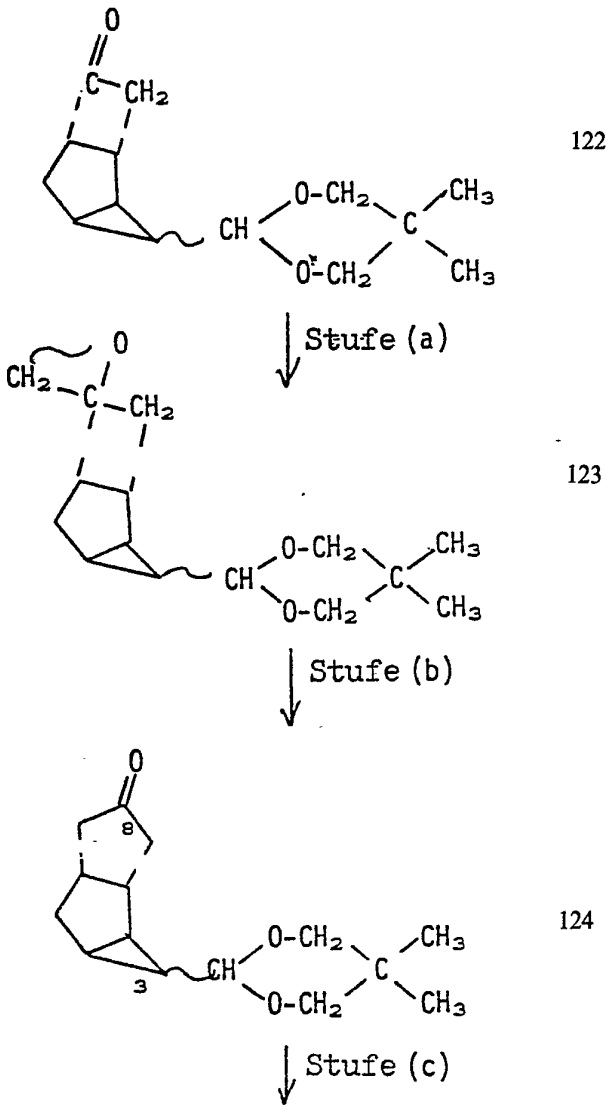
Das Ausgangsmaterial des Reaktionsschemas 28, d.h. der Aldehyd der Formel 116, wird aus dem Ausgangsmaterial der Formel 122 hergestellt, indem man die Verfahrensschritte durchführt, die im Reaktionsschema 29 erläutert sind.

In dem Reaktionsschema 29 wird als Ausgangsmaterial der Formel 122 ein tricyclisches Acetal-keton eingesetzt. Diese Verbindung ist in der Literatur beschrieben. Es sei in diesem Zusammenhang beispielsweise auf die USA-Patentschrift Nr. 3 873 571 hingewiesen. Dabei ist die entsprechende Endoverbindung, die als 3-(5,5-Dimethyl-1,3-dioxolan-2-yl)-tricyclo[4,2,0,02,4]octan-7-on bezeichnet wird, besonders nützlich. Die Epoxidierung wird erreicht, indem man das Verfahren anwendet, das von E.J. Corey et al., in J. Am. Chem. Soc. 87, 1353 (1965) beschrieben ist. Zu diesem Zweck wird Dimethylsulfonium-methylid hergestellt, indem man eine Umsetzung von Natrium-dimethylsulfinylcarbanid, das als «Dimsyl» abgekürzt wird, mit Trimethylsulfoniumjodid durchführt. Dabei wird das Natrium-dimethylsulfinylcarbanid aus Dimethylsulfoxid und Natriumhydrid hergestellt.

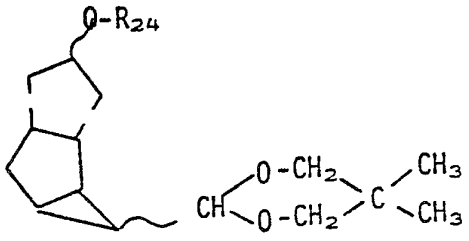
In der Stufe (a) des Reaktionsschemas 29 wird durch Umsetzung des Ketones der Formel 122 mit Dimethylsulfoniummethylid-ylid die Epoxymethanoverbindung der Formel 123 erhalten. Diese Reaktion wird bei einer Temperatur von etwa 0 °C durchgeführt, und sie ist nach 1 Stunde vollständig abgelaufen.

In dem Verfahrensschritt (b) des Reaktionsschemas 29 wird die Cyclopentanon-struktur der Verbindung der Formel 124 gebildet, indem man eine Modifizierung des Arbeitsverfahrens durchführt, das von M.L. Leriverend et al. in C.R. Acad. Sc. Paris, Serien C, 280, 791 (1975) beschrieben ist. Bei diesem Verfahren wird die durch die Verfahrensstufe (a) hergestellte Verbindung der Formel 123 mit Lithiumjodid in einem Lösungsmittel behandelt, wie zum Beispiel in Tetrahydrofuran, wobei man bei Zimmertemperatur arbeitet. Es sei darauf hingeweisen, dass in der Verbindung der Formel 124 die Stellung der Carbonylgruppe am Ring als Carbonylgruppe am Kohlenstoffatom 8 identifiziert wurde, und dies ist sowohl für die vorliegende Verbindung der Formel 124 der Fall als auch für die anderen tricyclischen Strukturen der Formeln 125 bis einschliesslich 129.

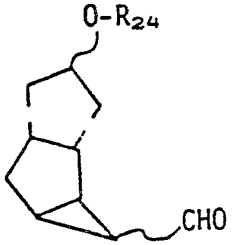
Reaktionsschema 29



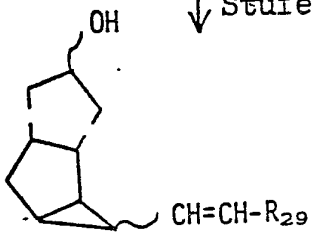
Reaktionsschema 29 (Fortsetzung)



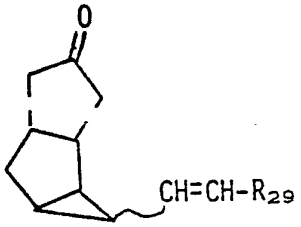
Stufe (d)



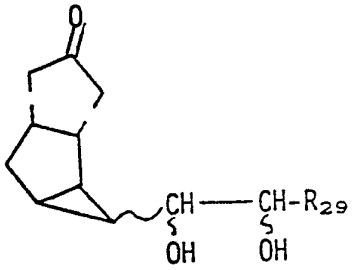
Stufe (e)



Stufe (f)

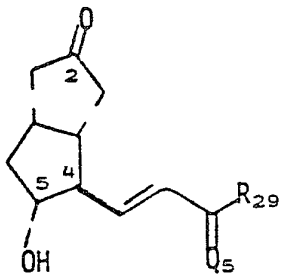


Stufe (g)



Stufe(h)

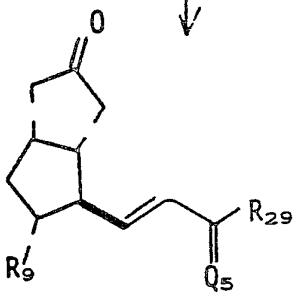
125



130

Stufe (i)

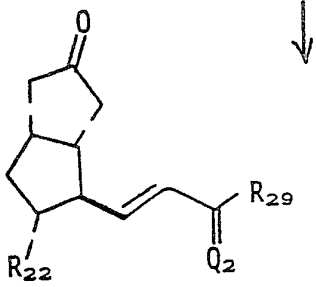
126



131

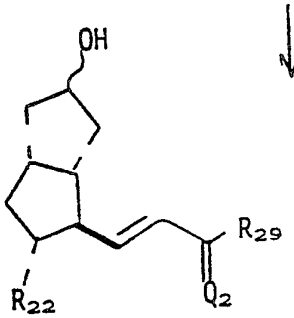
Stufe(j)

127



132

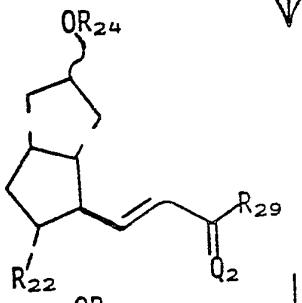
Stufe(k)



133

Stufe(l)

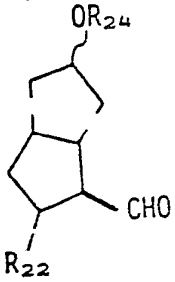
128



134

Stufe(m)

129



116

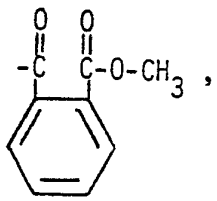
In der Reaktionsstufe (c) des Reaktionsschemas 29 werden zwei nahe verwandte Stufen durchgeführt. Dabei wird die Verbindung der Formel 124 zuerst zu der entsprechenden 8-Hydroxy-verbindung reduziert, beispielsweise indem man ein Metallborhydrid verwendet, insbesondere Natriumborhydrid oder die entsprechende Kalium-, Lithium- oder Zinkverbindung. Andere gut geeignete Reduktionsmittel sind Lithium-(tri-tert-butoxy)aluminium-hydrid, Diisobutylaluminium-hydrid und verschiedene Borhydride, wie zum Beispiel Natrium-tri-methoxy-borhydrid. Die so erhaltenen 8-Hydroxy-verbindungen, die beide Epimeren veranschaulichen sollen, nämlich das α-Epimere und das β-Epimere, müssen nicht getrennt werden. Diese Mischung wird anschliessend acyliert, um die Schutzgruppe R_{24} einzuführen. Es handelt sich dabei um eine Carboxyacyl-schutzgruppe, und man erhält so die Verbindungen der Formel 125.

Beispiele für Carboxyacyl-schutzgruppen R_{24} sind aromatische Carboxyacyl-gruppen, wie zum Beispiel ein Benzoylrest, ein substituierter Benzoylrest, ein einfach veresterter Phtahloylrest, ein Naphthoylrest oder ein substituierter Naphthoylrest. Die Carboxyacyl-schutzgruppen R_{24} können auch aliphatische Gruppierungen sein, wie zum Beispiel ein Acetylrest oder ein Pivaloylrest. Zur Einführung dieser Schutzgruppen werden Arbeitsverfahren angewandt, die in der Literatur beschrieben sind.

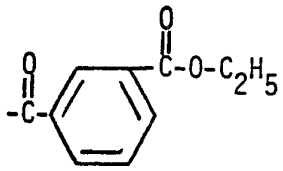
Dementsprechend kann eine aromatische Säure der Formel $R_{24}OH$, in welcher R_{24} eine aromatische Gruppe ist, wie sie weiter oben im Zusammenhang mit der Definition des Restes R_{24} erläutert wurde, mit der 8-Hydroxy-verbindung in Anwesenheit eines wasserabspaltenden Mittels umgesetzt werden, wie zum Beispiel in Anwesenheit von Schwefelsäure, Zinkchlorid oder Phosphorylchlorid. Als Beispiel für eine zu diesem Zweck verwendbare aromatische Säure sei die Benzoesäure genannt. Ferner ist es möglich, ein Anhydrid einer aromatischen Säure, welches die folgende Formel $(R_{24})_2O$ aufweist, zur Umsetzung heranzuziehen, beispielsweise Benzoesäure-anhydrid.

Als Beispiele für Reagenzien, welche den Rest R_{24} zur Durchführung der erfindungsgemässen Verfahren zur Verfügung stellen, seien die folgenden Reste genannt, die als entsprechende Reste in den Säuren der Formel ($R_{24}OH$), in den Säureanhydriden der Formel ($(R_{24})_2O$) oder in den Säurechloriden der Formel ($R_{24}Cl$) auftreten können:

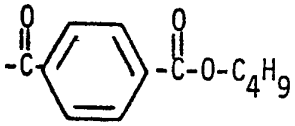
Benzoyl, substituierte Benzoylreste, wie zum Beispiel die folgenden Reste:
(2-, 3-, oder 4-)Methylbenzoyl,
(2-, 3-, oder 4-)Äthylbenzoyl,
(2-, 3-, oder 4-)Isopropylbenzoyl,
(2-, 3-, oder 4-)tert.-Butyl-benzoyl,
2,4-Dimethylbenzoyl,
3,5-Dimethylbenzoyl,
2-Isopropyltoluyl,
2,4,6-Trimethylbenzoyl,
Pentamethylbenzoyl,
α-Phenyl-(2-, 3-, oder 4-)Toluyl,
(2-, 3-, oder 4-)Phenäthylbenzoyl,
(2-, 3-, oder 4-)Nitrobenzoyl,
(2,4-, 2,5-, oder 3,5-)Dinitrobenzoyl,
4,5-Dimethyl-2-nitrobenzoyl,
2-Nitro-6-phenäthylbenzoyl,
3-Nitro-2-phenäthylbenzoyl,
einfach verestertes Phthaloyl, beispielsweise der Rest der Formel:



einfach verestertes Isophthaloyl, wie zum Beispiel der Rest der Formel:



einfach verestertes Terephthaloyl, wie zum Beispiel der Rest der Formel:



(1- oder 2-)Naphthoyl, und
substituiertes Naphthoyl, wie zum Beispiel die folgenden Reste:
(2-, 3-, 4-, 5-, 6-, oder 7-)Methyl-1-naphthoyl,
(2- oder 4-)Äthyl-1-naphthoyl,
2-Isopropyl-1-naphthoyl,
4,5-Dimethyl-1-naphthoyl,
6-Isopropyl-4-methyl-1-naphthoyl,
8-Benzyl-1-naphthoyl,
(3-, 4-, 5-, oder 8-)Nitro-1-naphthoyl,
4,5-Dinitro-1-naphthoyl,
(3-, 4-, 6-, 7- oder 8-)Methyl-1-naphthoyl,
4-Äthyl-2-naphthoyl, und
(5- oder 8-)Nitro-2-naphthoyl.

Beispiele für aromatische Säureanhydride, die zu diesem Zweck geeignet sind, sind die folgenden:
Benzoesäure-anhydrid,
(o, m, oder p)-Brombenzoesäure-anhydrid,
2,4-(oder 3,4)-Dichlorbenzoesäure-anhydrid,
p-Trifluormethylbenzoesäure-anhydrid,
2-Chlor-3-nitrobenzoesäure-anhydrid,
(o, m, oder p)-Nitrobenzoesäure-anhydrid,
(o, m, oder p)-Toluolsäure-anhydrid,
4-Methyl-3-nitrobenzoesäure-anhydrid,
4-Octylbenzoesäure-anhydrid,
(2, 3, oder 4)-Biphenylcarbonsäure-anhydrid,
3-Chlor-4-biphenylcarbonsäure-anhydrid,
5-Isopropyl-6-nitro-3-biphenylcarbonsäure-anhydrid
und (1 oder 2)-Naphthoesäure-anhydrid.

Vorzugsweise wird jedoch ein aromatisches Säurehalogenid, wie zum Beispiel Benzoylchlorid, mit der 8-Hydroxyverbindung in Anwesenheit eines tertiären Amines, wie zum Beispiel Pyridin oder Triäthylamin oder ähnlichen Aminen, umgesetzt. Die Umsetzung kann unter verschiedenen Bedingungen durchgeführt werden, indem man Arbeitsverfahren anwendet, die für den Fachmann auf diesem Gebiet bekannt sind. Im allgemeinen werden milde Bedingungen angewandt,

wie zum Beispiel Temperaturen, die im Bereich von 20–60 °C liegen, und die Reaktanten werden in einem flüssigen Medium miteinander in Berührung gebracht, beispielsweise in einem Überschuss an Pyridin oder in einem inerten Lösungsmittel, wie zum Beispiel Benzol, Toluol oder Chloroform. Das Acylierungsmittel wird entweder in stöchiometrischen Mengen eingesetzt oder man wendet einen Überschuss an dem Acylierungsmittel an. Beispiele für verwendbare Säurehalogenide sind dementsprechend Benzoylchlorid, 4-Nitrobenzoylchlorid, 3,5-Dinitrobenzoylchlorid und ähnliche Säurechloride, d.h. Säurechloride, welche die folgende Formel $R_{24}Cl$ aufweisen, wobei in dieser R_{24} eine der oben definierten Gruppen ist. Falls das Säurechlorid nicht erhältlich ist, dann kann man es leicht aus der entsprechenden Säure und Phosphorpentachlorid herstellen, wie dies aus dem Stande der Technik bekannt ist.

Die Verwendung von aliphatischen Carboxyacylierungsmitteln, wie zum Beispiel von Essigsäure-anhydrid, wurde weiter vorne im Zusammenhang mit dem Reaktionsschema 24 eingehend erläutert.

Im Schritt (d) des Reaktionsschemas 29 wird aus dem Acetal der Formel 125 durch Hydrolyse der Aldehyd der Formel 126 erhalten. Zur Durchführung dieser Hydrolyse des Acetales wird eine Säure verwendet, wie zum Beispiel wässrige Ameisensäure, bei einer Temperatur von etwa 0 °C.

Im Reaktionsschritt (e) des Reaktionsschemas 29 wird die Wittig-Reaktion angewandt, um die fragliche Seitenkette einzuführen, die den Rest R_{29} trägt. Bezüglich einer allgemeinen Information über die Wittig-Reaktion sei beispielsweise auf das Buch «Ylid Chemistry» von A.W. Johnson, Verlag Academic Press, N.Y., 1966, hingewiesen.

Wenn der Rest R_{29} ein n-Pentylrest ist, dann wird das entsprechende Ylid aus dem n-Hexyltriphenylphosphoniumbromid hergestellt. Da der Rest R_{29} später wieder wegfällt, wenn man den Aldehyd der Formel 116 herstellt, ist es bevorzugt, dass der Rest R_{29} ein Pentylrest oder sogar ein noch kürzerer Alkylrest ist. Beispiele für entsprechende Alkylreste sind solche, die 3 bis 7 Kohlenstoffatome aufweisen. Die Ylide werden in günstiger Weise gemacht, indem man n-Butyl-lithium verwendet.

Nach der Wittig-Reaktion wird die Acylschutzgruppe, also der Rest R_{24}, wieder abgespaltet, wobei man die Verbindungen der Formel 127 erhält. Diese Abspaltung der Acylgruppe kann in der gleichen Weise durchgeführt werden, wie der Verfahrensschritt (d) des Reaktionsschemas 24, d.h. zu diesem Zweck ist eine Base in einem Medium zur Hydrolyse gut geeignet.

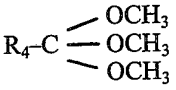
Im Verfahrensschritt (f) des Reaktionsschemas 29 wird aus der Verbindung der Formel 127 durch eine Oxydation die 8-Oxo-verbindung der Formel 128 hergestellt. Zur Durchführung dieser Oxydation ist das Jones-Reagens gut geeignet. Es sei in diesem Zusammenhang auf die Veröffentlichung in J. Chem. Soc., Seite 39 (1946) hingewiesen. Ein anderes gut geeignetes Reagens zur Durchführung dieser Oxydation ist das Collins-Reagens, wie zum Beispiel Chromtrioxid in Pyridin. Es sei in diesem Zusammenhang auf die Veröffentlichung von J.C. Collins et al., in «Tetrahedron Lett.», 3363 (1968) hingewiesen.

Dichlormethan ist ein zu diesem Zweck geeignetes Verdünnungsmittel. Es sollen Reaktionstemperaturen angewandt werden, die unterhalb von 30 °C liegen. Die bevorzugten Reaktionstemperaturen liegen dabei im Bereich von 0° bis + 30 °C. Die Oxydation läuft rasch ab, und sie ist üblicherweise nach etwa 5 bis 20 Minuten vollständig abgelaufen.

Im Verfahrensschritt (g) des Reaktionsschemas 29 wird das Alken der Formel 128 hydroxyliert, wobei man das Glykol der Formel 129 erhält. Zur Durchführung dieser Reaktion ist Osmiumtetroxid ein geeignetes Reagens, beispielsweise in Verbindung mit dem N-Methylmorpholin-oxid-dihydratkomplex. Es sei in diesem Zusammenhang auf das Buch «Reagents for Organic Synthesis», von Fieser et al., Band 1, Seite 690, Verlag John Wiley & Söhne Inc., New York (1967) verwiesen.

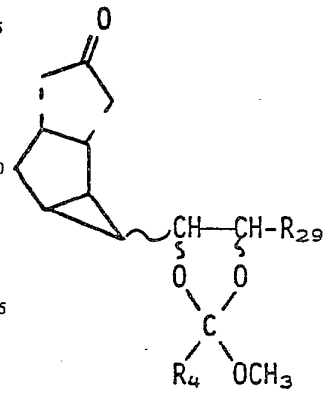
Zur Durchführung des Verfahrensschrittes (h) des Reaktionsschemas 29 stehen verschiedene Methoden zur Verfügung, um aus dem Glykol der Formel 129 das Zwischenprodukt der Formel 130 herzustellen. Nach dem einen Verfahren wird das Glykol in einen bis (Alkansulfonsäure)ester umgewandelt, und dann wird dieser unter Bildung der Verbindung der Formel 130 hydrolysiert, indem man in der Literatur beschriebene Arbeitsmethoden anwendet. In diesem Zusammenhang sei beispielsweise auf die deutsche Offenlegungsschrift 1 937 676 und das entsprechende Kurzreferat in Derwent Framdoc 6862R verwiesen und ferner auch auf die USA-Patentschrift 3 843 712. Ein anderes Verfahren wird mit Hilfe eines Ameisensäurediesters, also eines Diformates, durch Formolyse des Glykoles ausgeführt. Es sei in diesem Zusammenhang auf die USA-Patentschrift Nr. 3 873 571 verwiesen.

Ein bevorzugtes Verfahren wird mit Hilfe eines cyclischen Orthoesters durchgeführt. Zu diesem Zweck wird das Glykol der Formel 129 mit einem Orthoester der Formel 234



234

umgesetzt. Dabei bildet sich der cyclische Orthoester der Formel 235



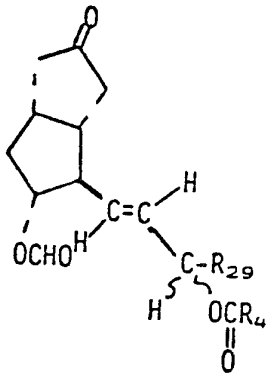
235

Diese Reaktion läuft glatt in einem Temperaturbereich ab, der zwischen − 50 °C und + 100 °C liegt, wobei aus Gründen der Annehmlichkeit im allgemeinen eine Temperatur bevorzugt ist, die im Bereich von 0 °C bis + 50 °C liegt. Es werden 1,5 bis 10 Moläquivalente des Orthoesters zusammen mit einem sauren Katalysator verwendet. Die Menge an Katalysator, die eingesetzt wird, beträgt üblicherweise nur einen kleinen Bruchteil des Gewichtes des umgesetzten Glykoles, beispielsweise 1 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht des Glykols. Beispiele für typische saure Katalysatoren sind dabei Pyridin-hydrochlorid, Ameisensäure, Chlorwasserstoff, p-Toluolsulfonsäure, Trichloressigsäure oder Trifluoressigsäure. Die Reaktion wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel durchgeführt, wie zum Beispiel in Benzol, Dichlormethan, Essigsäureäthylester oder Diäthyläther. Die Reaktion ist im allgemeinen in wenigen Minuten vollständig abgelaufen, und üblicherweise wird das Ablaufen mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie auf basischen Silicagelplatten überprüft.

Die zur Durchführung dieser Reaktion benötigten Orthoester-reagenzien sind entweder in der Literatur beschrieben, oder sie können leicht nach Arbeitsverfahren hergestellt werden, die in der Literatur beschrieben sind. Es sei in diesem Zusammenhang beispielsweise auf die Veröffentlichung von S.M. McElvain et al., in J. Am. Chem. Soc. 64, 1925 (1942) hingewiesen, gemäss der man als Ausgangsprodukt zur Herstellung der Orthoester ein entsprechendes Nitril verwendet.

Beispiele für gut verwendbare Orthoester sind die folgenden Verbindungen:
Ortho-ameisensäure-trimethylester,
Ortho-essigsäure-trimethylester,
Ortho-propionsäure-trimethylester,
Ortho-buttersäure-trimethylester.

Anschliessend wird dann der cyclische Orthoester der Formel 235 mit wasserfreier Ameisensäure umgesetzt, wobei man einen Diolester der Formel 236



236

erhält.

Dabei ist unter dem Ausdruck «wasserfreie Ameisensäure» zu verstehen, dass diese nicht mehr als 0,5% Wasser enthält. Die Umsetzung wird mit einem Überschuss an Ameisensäure durchgeführt, der selbst als Lösungsmittel für die Reaktion dienen kann. Es können auch andere Lösungsmittel anwesend sein, wie zum Beispiel Dichlormethan, Benzol oder Diäthyläther, wobei diese üblicherweise in einer Menge anwesend sind, die nicht mehr als 20 Vol-%, bezogen auf das Volumen der Ameisensäure, beträgt. Es können auch organische Säureanhydride anwesend sein, wie zum Beispiel Essigsäureanhydrid oder Alkylorthoester, wie zum Beispiel Orthoameisensäure-trimethylester, und diese Mittel dienen als Trocknungsmittel für die Ameisensäure. Obwohl die Reaktion über sehr weite Temperaturbereiche abläuft, wird sie dennoch üblicherweise bei einer Temperatur durchgeführt, die bei etwa 20–30 °C liegt, und die Reaktion ist üblicherweise innerhalb von etwa 10 Minuten vollständig abgelaufen.

Anschliessend wird der Dioldiester der Formel 236 in das Zwischenprodukt der Formel 130 umgewandelt, indem man in der Literatur beschriebene Arbeitsverfahren anwendet, beispielsweise eine Hydrolyse in Anwesenheit einer Base in einem alkoholischen Medium. Beispiele für geeignete Basen sind Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natrium- oder Kalium-alkoholate, Alkoxide, wie zum Beispiel die entsprechenden Methanolate (Methoxide) oder Äthanolate (Äthoxide). Die Umsetzung wird üblicherweise in einem Überschuss des Reagenses zur Durchführung der Solvolyse ausgeführt, beispielsweise in einem Überschuss an Methanol oder Äthanol. Die Reaktionstemperatur liegt im allgemeinen im Bereich von −50 °C bis 100 °C. Die Zeit die zum vollständigen Ablaufen der Reaktion benötigt wird, hängt von der Art des Restes R_{30} und von der verwendeten Base ab. Im Falle der Verwendung von Alkalimetallcarbonaten als Base läuft sie innerhalb weniger Minuten ab, wenn der Rest R_{30} ein Wasserstoffatom ist, sie benötigt jedoch bis zu mehreren Stunden, wenn beispielsweise der Rest R_{30} ein Äthylrest ist.

Die bicyclischen Verbindungen der Formeln 130 bis 134 und auch die Verbindungen der Formel 116 werden als Pentalen-derivate bezeichnet. So kann beispielsweise die Verbindung der Formel 130 als ein in der 4-Stellung substituiertes 5-Hydroxy-pentalen-2-on bezeichnet werden.

Im Reaktionsschritt (i) des Reaktionsschemas 29 wird die am Kohlenstoffatom 5 eine Hydroxygruppe tragende Verbindung der Formel 130 gegebenenfalls in die entsprechende Desoxy-verbindung umgewandelt, also die C-5-Desoxyverbindung, indem man eine Mesylierung und eine Mesylatreduktion anwendet, wie sie weiter hinten im Zusammenhang mit dem Reaktionsschema 30 im einzelnen erläutert wird.

In der Stufe (j) des Reaktionsschemas 29 werden die Reste R_5 und Q_5 geschützt, indem man Silyl-schutzgruppen einführt, und so die Verbindungen der Formel 132 erhält.

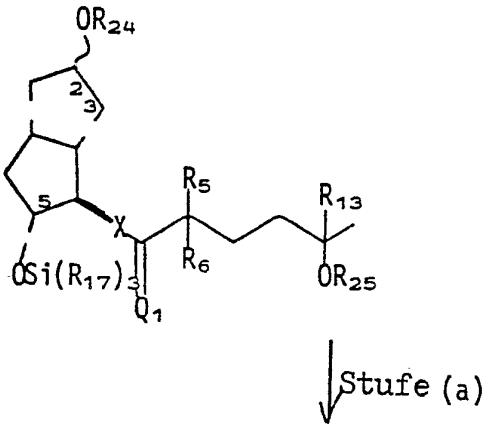
Im Schritt (k) des Reaktionsschemas 29 wird die Verbindung der Formel 132 zu den entsprechenden 2-Hydroxyverbindungen reduziert, und zwar in der gleichen Weise, wie dies weiter vorne im Zusammenhang mit der Verfahrensstufe (c) dieses Reaktionsschemas erläutert wurde. Man erhält bei dieser Reduktion die Verbindungen der Formel 133.

In der Stufe (l) des Reaktionsschemas 29 werden die gemischten 2-Hydroxy-verbindungen in der Weise acyliert, wie dies im Zusammenhang mit der Stufe (c) des Reaktionsschemas 29 bereits erläutert wurde. Man erhält dabei die Verbindungen der Formel 134.

In der Stufe (m) des Reaktionsschemas 29 werden aus den Verbindungen der Formel 134 schliesslich die Verbindungen der Formel 116 erhalten, indem man eine Ozonolyse durchführt und hiezu solche Methode anwendet, die in der Literatur beschrieben sind. Es sei in diesem Zusammenhang auf das Buch «Reagents for Organic Synthesis» von Fieser und Fieser, Band 1, Seiten 773–777, Verlag John Wiley, N.Y. (1967) verwiesen.

Anhand des Reaktionsschemas 30 werden die Verfahrensschritte beschrieben, die zur Herstellung der 5-Desoxypentalen-2-one angewandt werden, welche als Zwischenprodukte zur Herstellung der 11-Desoxy-prostacyclin-analogen geeignet sind, die zu den Verbindungen der Gruppe X gehören. In dem Reaktionsschema 30 werden als Ausgangsmaterialien Verbindungen der Formel 135 eingesetzt, die nach den Verfahrensschritten des Reaktionsschemas 28 erhältlich sind.

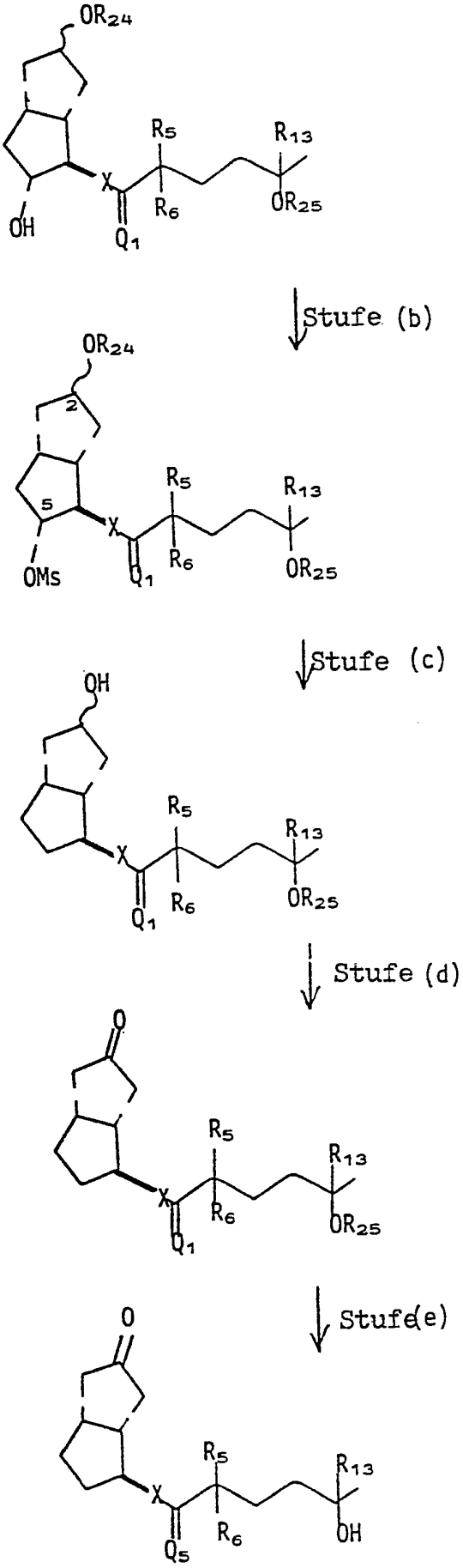
Reaktionsschema 30



135

Stufe (a)

Reaktionsschema 30 (Fortsetzung)



In der Stufe (a) des Reaktionsschemas 30 wird aus den Verbindungen der Formel 135 die Schutzgruppe am Kohlenstoffatom 5 abgespaltet, indem man eine Desilylierung durchführt. Man erhält dabei die Verbindungen der Formel 136.

In der Stufe (b) des Reaktionsschemas 30 werden die Verbindungen der Formel 136 mesyliert, wobei man die entsprechenden 5-Mesylate der Formel 137 erhält. Zur Durchführung dieser Mesylierung wird vorzugsweise das Methansulfo-

136 nylchlorid der Formel CH_3SO_2Cl verwendet, und zwar in Anwesenheit einer Base, wie zum Beispiel Pyridin, Dimethylanilin oder einem anderen tertiären Amin. Die Reaktion wird bei einer Temperatur ausgeführt, die im Bereich von etwa 0° bis 25 °C liegt. Gemäss einer anderen Ausführungsart können Tosylgruppen, also p-Toluolsulfonylgruppen, verwendet werden, und man wendet dazu Arbeitsverfahren an, die in der Literatur beschrieben sind. Es sei in diesem Zusammenhang beispielsweise auf die USA-Patentschrift Nr. 4 033 989, Spalte 135, verwiesen.

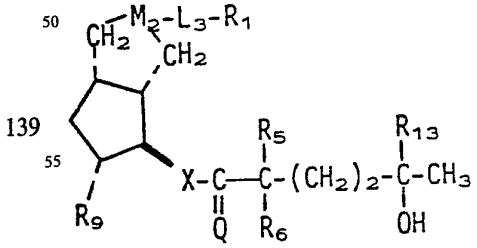
In der Stufe (c) des Reaktionsschemas 30 wird die Mesylatgruppe oder Tosylatgruppe aus den Verbindungen der Formel 137 nach in der Literatur beschriebenen Verfahren abgespaltet. Zu diesem Zweck kann man Reduktionsmittel

137 verwenden, wie zum Beispiel Metallborhydride, wie zum Beispiel Natriumborhydrid, oder Metallcyanoborhydride, wie zum Beispiel Natriumaluminiumhydrid. Man arbeitet dabei in einem keine freien Protonen aufweisenden Lösungsmittel (aprotisches Lösungsmittel), wie zum Beispiel in Dimethylsulfoxid oder in Diäthyläther. Bezüglich anderer Arbeitsmethoden sei auf die USA-Patentschrift Nr. 4 033 989, Spalte 79, verwiesen. In der Verfahrensstufe (c) kann aus den Verbindungen der Formel 137 auch die Schutzgruppe am Kohlenstoffatom 2 abgespaltet werden, und man erhält so die Verbindungen der Formel 138.

138 In der Stufe (d) des Reaktionsschemas 30 wird die Verbindung der Formel 138 oxydiert und man erhält so das Pentalen-2-on der Formel 139.

Schliesslich wird in der Stufe (e) des Reaktionsschemas 30 die Schutzgruppe der Seitenkette durch milde Hydrolyse abgespaltet, und man erhält so die Verbindungen der Formel 140.

Die 6α-Carba-prostacyclin-verbindungen der Formel 237

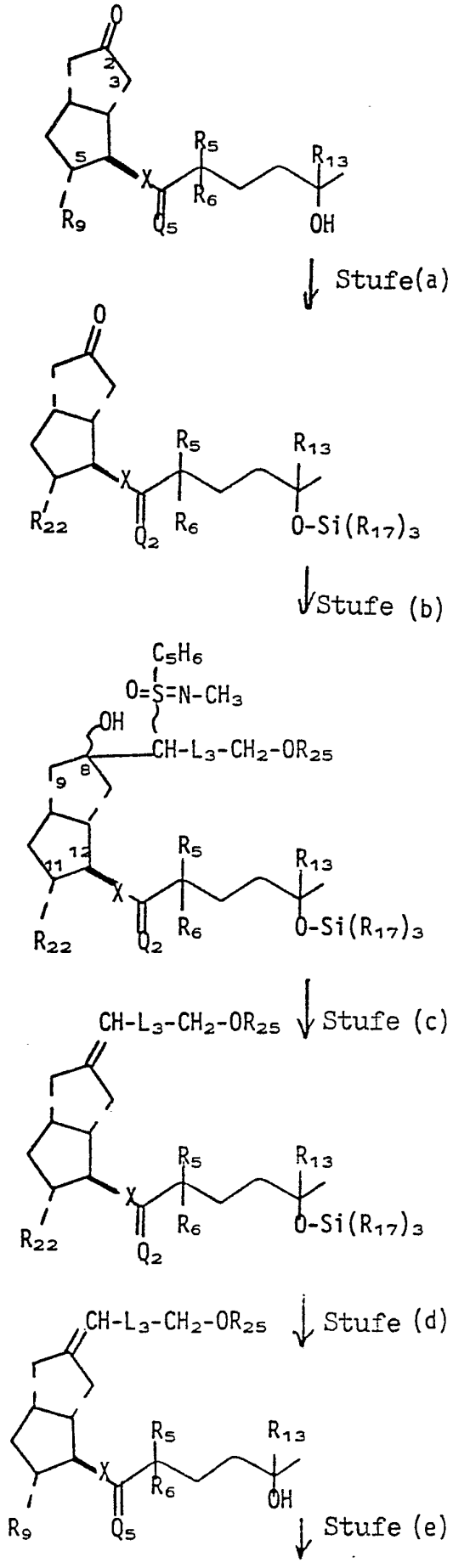


139 237

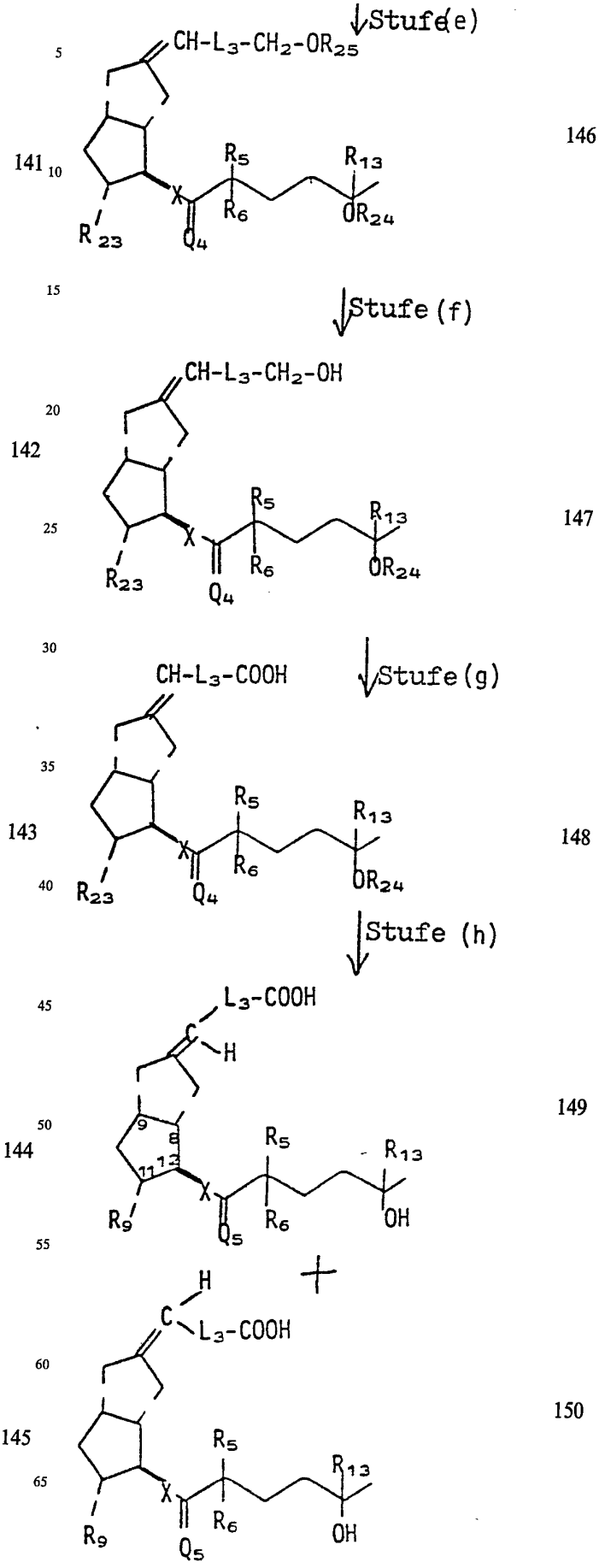
besitzen eine Gruppe X. Sie werden hergestellt, indem man bekannte Arbeitsverfahren an den Verbindungen der Formeln 149 und 150 des Reaktionsschemas 31 anwendet.

140 Im Reaktionsschema 31 wird ein Verfahren beschrieben, bei dem man als Ausgangsmaterial eine Verbindung der Formel 141 einsetzt, und schliesslich über mehrere Reaktionsstufen als Endprodukt eine Verbindung der Formel 150 erhält.

Reaktionsschema 31

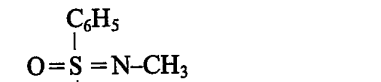


Reaktionsschema 31 (Fortsetzung)



In dem Reaktionsschema 31 wird das Ausgangsmaterial der Formel 141 zunächst in der Reaktionsstufe (a) in silylierte Verbindung der Formel 142 umgewandelt.

In der Stufe (b) wird diese Verbindung der Formel 142 mit einem Sulfoximin der Formel 238



238

umgesetzt, und man erhält dabei die Verbindung der Formel 143.

In der Stufe (c) des Reaktionsschemas 31 wird die Verbindung der Formel 143 einer reduktiven Abspaltung der Sulfoximingruppe unterworfen, und man erhält dabei die Verbindung der Formel 144.

In der Stufe (d) des Reaktionsschemas 31 wird vorzugsweise aus den Verbindungen der Formel 144 die Silylgruppe der Formel $-Si(R_{17})_3$ abgespaltet, und man erhält so die Verbindungen der Formel 145.

In der Stufe (e) des Reaktionsschemas 31 werden dann diese Verbindungen der Formel 145 acyliert, wobei man die Verbindungen der Formel 146 erhält.

In der Stufe (f) des Reaktionsschemas 31 werden dann die Verbindungen der Formel 146 in die Verbindungen der Formel 147 umgewandelt.

In der Stufe (g) des Reaktionsschemas 31 wird die Hydroxymethylgruppe der Verbindungen der Formel 147 unter Bildung einer Carboxylgruppe oxydiert, und man erhält so die Verbindungen der Formel 148.

In der Stufe (h) des Reaktionsschemas 31 werden dann die Verbindungen der Formel 148 einer Entacylierung unterworfen, wobei man die beiden Isomeren am Kohlenstoffatom 5 erhält, die durch die Formeln 149 und 150 veranschaulicht werden.

In der Pentalen-struktur der Verbindungen der Formel 141 und der Formel 142 des Reaktionsschemas 31 wird die gleiche Numerierung der Kohlenstoffatome verwendet, wie dies bei den Verbindungen der Formel 135 der Fall ist.

Die Verbindungen der Formeln 143 bis einschliesslich 150 des Reaktionsschemas 31 tragen eine obere Seitenkette, und diese werden nach der Prostacyclin-numerierung numeriert.

Im Reaktionsschema 31 werden Ausgangsmaterialien der Formel 141 verwendet, und diese sind durch eine weitere Behandlung der Verbindungen der Formeln 118 bis einschliesslich 121 des Reaktionsschemas 28 erhältlich. Hiezu werden die Verbindungen der Formeln 118 bis 121 des Reaktionsschemas 28 einer Entacylierung unterworfen, beispielsweise indem man eine Behandlung mit einer schwachen Base durchführt, um so die Gruppe der Formel $-OR_{24}$ in eine Hydroxylgruppe der Formel –OH umzuwandeln. Eine Oxydation dieser Verbindungen ergibt dann die entsprechenden Pentalen-2-one, aus denen durch eine milde saure Hydrolyse die Schutzgruppen abgespaltet werden.

Die Verbindungen der Formel 141 des Reaktionsschemas 31 umfasst auch Verbindungen der Formel 140 des Reaktionsschemas 30.

In der Stufe (a) des Reaktionsschemas 31 werden die Verbindungen der Formel 141 nach solchen Verfahren silyliert, die hier beschrieben sind. Es ist bevorzugt, wenn eine Gruppen R_{17} eine sterisch gehinderte Alkylgruppe ist, und ein Beispiel für einen derartigen Rest ist der tert.-Butyldimethylsilylrest.

In der Stufe (b) des Reaktionsschemas 31 werden die Verbindungen der Formel 142 in die Sulfonimidoyl-addukte der Formel 143 umgewandelt, indem man das Carbanion eines Sulfoximines anlagert. Bezüglich des Hintergrundes des Standes der Technik zu dieser Reaktion sei beispielsweise auf die Veröffentlichung von C.R. Johnson et al., in J. Am. Chem. Soc. 95, 6462 (1973) verwiesen. Das zu dieser Umsetzung verwendete Sulfoximin der Formel 238 ist leicht herstellbar, indem man solche Arbeitsmethoden anwendet, die in der Folge näher erläutert sind, oder in der Literatur beschriebene Arbeitsverfahren einsetzt. Das Carbanion wird gebildet, indem man das Sulfoximin mit irgendeinem der üblichen Reagenzien umsetzt, welche ein aktives Wasserstoffatom von solchen Sulfoximinen abzieht, wie zum Beispiel eine Umsetzung mit einem Alkyl-lithium oder mit einem Alkyl-magnesiumhalogenid durchführt. Ein Moläquivalent des Reagenses, welches das Wasserstoffatom abzieht, wird pro Äquivalent des Sulfoximines eingesetzt. Bei der Adduktbildung mit den silylierten Ketonen der Formel 142 wird das Sulfoximin vorzugsweise im Überschuss eingesetzt, beispielsweise in einem Bereich von 1, 2 bis 3 Moläquivalenten an Sulfoximin pro Äquivalent des Ketones.

Die Umsetzung wird bei einer Temperatur durchgeführt, die im Bereich von etwa −78 °C bis etwa 0 °C liegt, vorzugsweise bei einer Temperatur, die im Bereich von −40 °C bis 0 °C zu finden ist. Man setzt ein inertes Verdünnungsmittel ein, wie zum Beispiel Tetrahydrofuran. Bei dieser Reaktion sind konkurrenzierende Carbonylgruppen sowohl im Ausgangsmaterial der Formel 142 als auch im Molekül des Lösungsmittels unerwünscht.

In der Stufe (c) des Reaktionsschemas 31 werden die Zwischenprodukte der Formel 144 erhalten, indem man eine reduktive Eliminierung durchführt, bei der man die Addukte der Formel 143 mit Aluminium-amalgam in Anwesenheit einer wässrigen Essigsäure oder einer anderen Carbonsäure in Berührung bringt, wie zum Beispiel in Anwesenheit von Propionsäure, Buttersäure oder Zitronensäure. Bezüglich dieser Reaktion sei auf die weiter vorne zitierte Veröffentlichung von C.R. Johnson et al. verwiesen. Zu diesem Zweck sind auch Mineralsäuren geeignet, wie zum Beispiel Chlorwasserstoffsäure. Das Mengenverhältnis der Reaktanten zueinander ist nicht kritisch, es ist jedoch vorzuziehen, einen grossen Überschuss an dem Aluminium-amalgam und der Säure einzusetzen. Auch eine ausreichende Menge an einem wassermischbaren inerten organischen flüssigen Verdünnungsmittel wird verwendet, um eine bewegliche Reaktionsmischung herzustellen. Eine Temperatur, die im Bereich von etwa 0 °C bis etwa 50 °C liegt, ist gut geeignet, wobei Temperaturen im Bereich von 20–30 °C bevorzugt sind. Die Isomeren am Kohlenstoffatom 5, d.h. das E-Isomere und das Z-Isomere, werden in Form einer Mischung erhalten.

In der Stufe (d) des Reaktionsschemas 31 wird die Silylgruppe aus den Verbindungen der Formel 144 abgespaltet und durch Wasserstoff ersetzt, wobei man die Verbindungen der Formel 145 erhält. Zur Durchführung dieser Entsilylierung werden solche Reagenzien und solche Arbeitsbedingungen ausgewählt, die zu keiner Abspaltung der Ätherschutzgruppe am Kohlenstoffatom 1 führen. Wenn die Silylschutzgruppe eine sterisch nicht behinderte Silylgruppe ist, dann ist eine Base, wie zum Beispiel ein Alkalimetallcarbonat in Dioxan oder Tetrahydrofuran gut geeignet, wobei man Temperaturen anwendet, die bei etwa −10 °C bis +100 °C liegen. Wie bereits erwähnt wurde, sind die Silyl-schutzgruppen vorzugsweise tert.-Butyldimethylsilyl-gruppen, und in diesem Fall kann deren Abspaltung erreicht werden, indem man Tetrabutylammoniumfluorid einsetzt. Es sei in diesem Zusammenhang auf die Veröffentlichung von Corey et al., in J. Am. Chem. Soc. 94, 6190 (1972) verwiesen.

In der Stufe (e) des Reaktionsschemas 31 werden aus den Verbindungen der Formel 145 die Verbindungen der Formel 146 erhalten, indem man freie Hydroxylgruppen mit festen

R_{24}-Gruppen schützt, d.h. mit Carboxyacylgruppen. Beispielsweise kann der Rest R_{24} eine aromatische Carboxyacylgruppe darstellen, beispielsweise eine Benzoylgruppe, eine substituierte Benzoylgruppe, eine einfach veresterte Phthaloylgruppe, eine Naphthoylgruppe oder eine substituierte Naphthoylgruppe. Der Carboxyacylrest R_{24} kann auch eine aliphatische Gruppierung sein, wie zum Beispiel ein Acetylrest oder ein Pivaloylrest. Zur Einführung dieser Schutzgruppen können Arbeitsmethoden angewandt werden, die in der Literatur beschrieben sind, oder die hier näher erläutert werden.

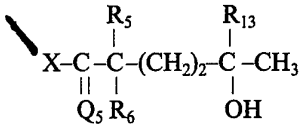
In der Stufe (f) des Reaktionsschemas 31 werden aus den Verbindungen der Formel 146 die Schutzgruppen am Kohlenstoffatom 1 abgespaltet, und man erhält so die Alkohole der Formel 147. Zu diesem Zweck werden Methoden angewandt, die in der Literatur beschrieben sind. Wenn beispielsweise die Schutzgruppen Tetrahydropyranylgruppen oder ähnliche, über ein Äthersauerstoff gebundene Schutzgruppen R_{25} sind, dann wird eine milde saure Hydrolyse durchgeführt, wobei man hiezu verdünnte Essigsäure, wässrige Phosphorsäure in einem Lösungsmittel für alle Reaktionspartner einsetzt, wie zum Beispiel in Tetrahydrofuran. Es können Temperaturen angewandt werden, die im Bereich von 25–55 °C liegen.

Die Isomeren am Kohlenstoffatom 5, nämlich die E-Isomeren und die Z-Isomeren werden vorzugsweise in dieser Stufe getrennt, beispielsweise indem man die Verbindungen der Formel 147 einer Chromatographie unterwirft. Zu diesem Zweck ist eine Silicagelsäule gut geeignet, vorzugsweise eine Säule mit einer Hochdruckflüssigkeit, wobei man zu diesem Zweck Silicagel eines mittleren Teilchendurchmessers von 40 Mikron einsetzt. Bezüglich des Hintergrundes des Standes der Technik betreffend die Chromatographie mit einer Hochdruckflüssigkeit, die ausgehend von dem entsprechenden englischen Ausdruck «high pressure liquid chromatography» als HPLC abgekürzt wird, sei beispielsweise auf das Buch mit dem Titel «Modern Practice of Liquid Chromatography», Verlag Wiley Interscience, N.Y., 1971 verwiesen. Gegebenenfalls können die Verbindungen der Formeln 144, 145, 146 oder 148 chromatographiert werden, um die entsprechenden 5E-Isomeren, bzw. 5Z-Isomeren herzustellen.

In der Stufe (g) des Reaktionsschemas 31 werden die Verbindungen der Formel 148 nun aus einem der beiden jetzt getrennten 5E-Isomeren oder 5Z-Isomeren, oder auch aus der Mischung der Isomeren der Formel 147, durch Oxydation hergestellt. Reagenzien, die geeignet sind, um diese Oxydation durchzuführen, sind in der Literatur beschrieben. Ein ganz besonders nützliches Reagens zu diesem Zweck ist das Jones-Reagens, d.h. angesäuerte Chromsäure. Es sei in diesem Zusammenhang auf die Veröffentlichung in J. Chem. Soc. 39 (1946) verwiesen. Aceton ist ein zu diesem Zweck geeignetes Verdünnungsmittel, und ein geringer Überschuss des Oxydationsmittels über diejenige Menge, die benötigt wird, um die Hydroxymethylgruppe der Verbindungen der Formel 147 in die Carboxylgruppe der Verbindungen der Formel 148 überzuführen, wird eingesetzt. Dabei soll eine Reaktionstemperatur angewandt werden, die höchstens bei 0 °C oder tiefer liegt. Bevorzugt sind dabei Reaktionstemperaturen, die im Bereich von − 50 °C bis − 10 °C liegen. Die Oxydation läuft rasch ab und ist üblicherweise in einem Zeitraum von etwa 5–20 Minuten vollständig abgelaufen. Der Überschuss an Oxydationsmittel wird zerstört, beispielsweise indem man ein niederes Alkanol, und vorzugsweise Isopropylalkohol, zugibt, und das so erhaltene Produkt der Formel 148 wird nach üblichen Arbeitsverfahren isoliert.

Schliesslich werden in der Stufe (h) des Reaktionsschemas 31 Verbindungen der Formel 149 hergestellt, indem man aus den Verbindungen der Formel 148 die Schutzgruppe R_{24}, nämlich die Carboxyacylgruppe, abspaltet. Eine derartige Abspaltung der Carboxyacylgruppe kann beispielsweise mit einer Base, wie zum Beispiel Kaliumhydroxid oder Kaliumcarbonat in Methanol, oder in einer Mischung aus Methanol und Wasser, bei einer Temperatur von etwa 25 °C durchgeführt werden.

Während der Umsetzungen, die im Reaktionsschema 31 erläutert sind, bleibt die sterische Konfiguration an den Kohlenstoffatomen 8, 9, 11 und 15 unverändert. So wird beispielsweise aus einem Ausgangsmaterial der Formel 141, das eine 11-α-Hydroxygruppe aufweist, ein Produkt der Formel 149 erhalten, das ebenfalls eine 11-α-Hydroxygruppe besitzt. In gleicher Weise wird die gesamte Gruppierung, welche durch die folgende Formel



veranschaulicht ist, in unveränderter Weise während den Umsetzungen aufrecht erhalten, so dass aus einem 15S-Ausgangsmaterial dementsprechend ein 15S-Endprodukt erhalten wird.

In den Reaktionsschemen 32 bis 45 wird die Herstellung von Zwischenprodukten erläutert, und diese Reaktionsschemen dienen daher als Richtlinien für diejenigen Verfahrensschritte, die in den nachfolgenden Präparationen beschrieben sind.

Verbindungen der Formeln 4 oder 15, die hier nicht speziell erläutert oder anhand von Beispielen wiedergegeben sind, können durch Umwandlungen unter Anwendung von chemischen Verfahren erhalten werden, die entweder hier im einzelnen beschrieben sind, oder die für den Fachmann auf diesem Gebiet bekannt sind.

Beispielsweise benötigt die Umwandlung des Restes R_4 in Q von Wasserstoff in Methyl am Kohlenstoffatom 15, dass das Zwischenprodukt eine 15-Oxo-verbindung ist, die durch Oxydation hergestellt wurde. Anschliessend erfolgt dann eine Alkylierung mit einem Grignard-Reagens der Formel CH_3MgHal, oder mit Trimethylaluminium, und darauf folgend dann die Trennung der 15α-Produkte von den 15β-Produkten, die beispielsweise mit einer Chromatographie durchgeführt werden kann, und zwar vorzugsweise mit Hilfe einer Chromatographie der entsprechenden Methylester. Die Herstellung der Ester und der Salze und der verschiedenen Modifikationen am Kohlenstoffatom 1, wie zum Beispiel die Herstellung der Amide und Sulfonamide, erfolgt nach allgemeinen Arbeitsverfahren, die entweder hier beschrieben sind, oder die in der Fachwelt bekannt sind.

Es sei darauf hingewiesen, dass viele der Zwischenprodukte, die hier beschrieben sind, nicht nur zu den gezeigten Zwecken nützlich sind, sondern auch für viele der oben erwähnten Umwandlungen, wie dies in der Fachwelt bekannt ist.

Die Produkte, die aus jedem Arbeitsschritt des Verfahrens hervorgehen, sind oft Mischungen und, wie dies für einen Fachmann auf diesem Gebiet klar ist, können sie entweder als solche für die Durchführung des nächsten Arbeitsschrittes eingesetzt werden, oder sie können abgetrennt und nach üblichen Methoden gereinigt werden, beispielsweise durch Fraktionierung, durch Flüssigkeitsextraktion und ähnliche Arbeitsverfahren, ehe man den nächsten Verfahrensschritt durchführt. Es sei darauf hingewiesen, dass die erfindungsgemässen Verbindungen nicht nur in ihrer gereinigten Form beansprucht werden, sondern auch in Form von Mischungen, so dass beispielsweise für die 19-Hydroxyverbindungen der

Formel 4 auch ihre Mischung aus der R-Form und der S-Form beansprucht wird.

In der Folge werden nun bevorzugte Ausführungsarten der Erfindung näher erläutert.

Die Herstellung von Ausgangsmaterialien wird anhand der folgenden Präparationen erläutert, und die Herstellung von Endprodukten anhand der folgenden Beispiele. Dabei gelten für die Präparationen und die Beispiele die folgenden Hinweise, falls nicht ausdrücklich andere Angaben gemacht werden.

Alle Temperaturen sind in Grad Celsius angegeben.

Die Infrarotspektren wurden auf einem Infrarotspektrophotometer der Firma Perkin-Elmer, Modell 421, bestimmt. Falls nicht ausdrücklich andere Angaben gemacht werden, wurden die Infrarotspektren anhand von reinen, unverdünnten Proben bestimmt.

Die kernmagnetischen Resonanzspektren wurden an einem Spektrophotometer der Firma Varian, und zwar an den Modellen der Bezeichnung A-60, A-60D, T-60 oder XL-100 bestimmt, und zwar waren die Produkte in Deuterochloroform gelöst, und als Vergleich, also als innerer Standard, diente Tetramethylsilan.

Die Massenspektren wurden mit einem CEC-Modell 110B, doppel-fokusierenden Massenspektrometer hoher Auflösung bestimmt, und zwar mit dem Modell von Varian mit der Bezeichnung MAT CH7 Mass Spectrometer, oder sie wurden mit einer Kombination aus Gaschromatograph und Massenspektrum bestimmt, und zwar im LKB Modell 9000 Gas-chromatograph-massenspektrometer (Ionisationsspannung 22 ev oder 70 ev). Die Proben werden üblicherweise in Form ihrer Trimethylsilylderivate untersucht, also als TMS-derivate.

Unter dem Ausdruck «Kochsalzlösung» versteht man hier eine wässrige gesättigte Natriumchloridlösung.

Das Produkt mit der Markenbezeichnung «Celit R» ist ein Calciumaluminosilikat, das als Filterhilfsmittel gut geeignet ist.

Unter der Bezeichnung «Collins-Reagens» versteht man Chromtrioxid in Pyridin (s. die Veröffentlichung in «Tetrahedron Lett.», Seite 3363 (1968)).

Die Abkürzung «DIBAL» wird für Diisobutylaluminiumhydrid verwendet.

Das Produkt mit der Markenbezeichnung «Florisil R» ist ein Magnesiumsilikat zu chromatographischen Zwecken, das von der Floridin Co. hergestellt wird. Es sei in diesem Zusammenhang auf das Buch «Reagents for Organic Synthesis» von Fieser et al., Seite 393, Verlag John Wiley u. Söhne, N.Y. (1967) verwiesen.

Die Abkürzung «HPLC» bedeutet Hochdruck-Flüssigchromatographie.

Das Jones-Reagens ist Chromsäure. Siehe dazu die Veröffentlichung in J. Chem. Soc., Seite 39, (1946).

Der Ausdruck «R_f-Wert» im Zusammenhang mit der Dünnschichtchromatographie hat die übliche Bedeutung, d.h. es ist die Wanderungsstrecke des Flecks der Probe, bezogen auf die Lösungsmittelfront. Dabei werden die Dünnschichtchromatogramme auf Silicagelplatten durchgeführt, falls nicht ausdrücklich andere Angaben gemacht werden, und zwar mit dem Lösungsmittelsystem, das jeweils angeführt ist.

Das Produkt mit dem Markennamen «Skellysolve B» ist eine Mischung aus isomeren Hexanen.

Die Abkürzung «THP» bedeutet Tetrahydropyran-2-yl.

Die Abkürzung «TLC» bedeutet Dünnschichtchromatographie.

Unter dem Ausdruck «konzentrieren» oder «einengen» versteht man eine Konzentrierung oder Abdampfung unter vermindertem Druck, vorzugsweise einem Druck von weniger als 50 mm, bei Temperaturen unterhalb von 35 °C.

Unter «Trocknung» versteht man das in Berührungbringen der fraglichen Verbindung in gelöster Form mit einem wasserfreien Mittel, wie zum Beispiel mit Natriumsulfat oder Magnesiumsulfat. Dabei wird dadurch das Wasser aus der Lösung entfernt und man filtriert anschliessend, um die Feststoffe zu entfernen.

Unter dem Ausdruck «Silicagel-chromatographie» versteht man die Durchführung einer Chromatographie einschliesslich der Elution und des Auffangens von Fraktionen, wobei diejenigen Fraktionen miteinander vereinigt werden, bei denen man anhand der Dünnschichtchromatographie festgestellt hat, dass sie das erwünschte Produkt frei von Ausgangsmaterialien und Verunreinigungen enthalten.

Unter dem Ausdruck «A-IX-Lösungsmittelsystem», das bei der Dünnschichtchromatographie eingesetzt wird, versteht man ein Lösungsmittelsystem, das aus einer Mischung von Essigsäureäthylester + Essigsäure + 2,2,4-Trimethylpentan + Wasser im Mischungsverhältnis von 90:20:50:100 hergestellt wurde, und zwar in der Weise, wie dies in der Veröffentlichung von M. Hamberg und B. Samuelsson in J. Biol. Chem. 241, 247 (1966) beschrieben ist.

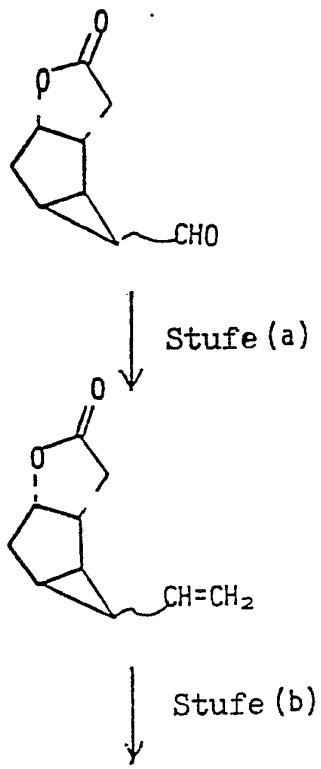
Präparation 1

Herstellung des γ-Lactones der 5α-Hydroxy-3α-tetrahydropyran-2-yloxy-2β-(trans-2-formyläthenyl)-1α-cyclopentanessigsäure.

Die Herstellung erfolgt nach dem Reaktionsschema 32, wobei das im Titel genannte Produkt die Verbindung 158 des Reaktionsschemas 32 ist.

Nach dem im Reaktionsschema 32 beschriebenen Verfahren wird die im Titel genannte Verbindung in 7 Verfahrensschritten hergestellt, wobei man als Ausgangsmaterial den tricyclischen Lactonaldehyd der Formel 151 verwendet. Bezüglich dieses Ausgangsmateriales sei auf die USA-Patentschrift Nr. 3 816 462 verwiesen.

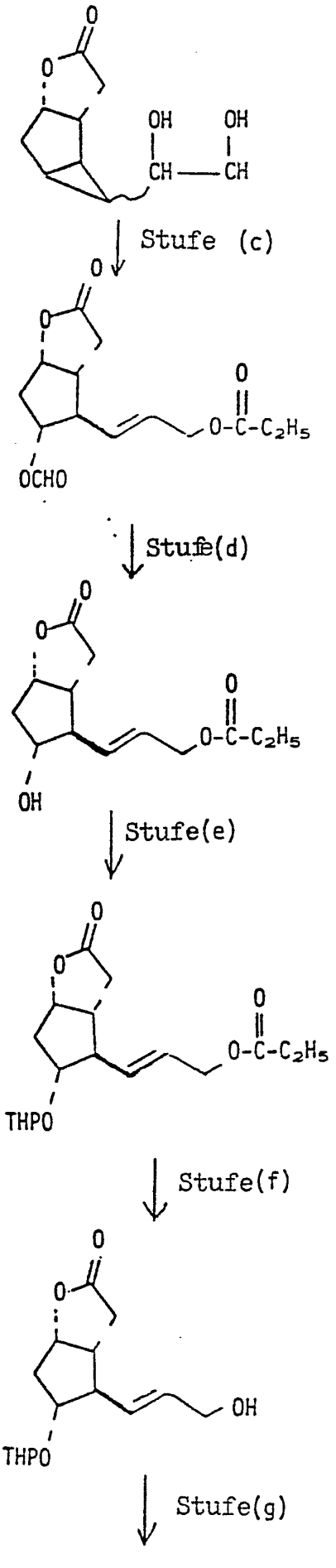
Reaktionsschema 32

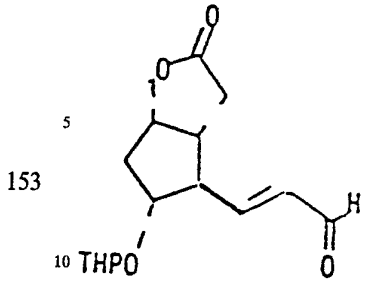


151

152

Reaktionsschema 32 (Fortsetzung)





Reaktionsstufe (a) des Reaktionsschemas 32

Herstellung des γ-Lactones der Exo-3-hydroxy-endo-6-vinyl-bicyclo[3,1,0]-hexan-exo-2-essigsäure.

Die im Titel genannte Verbindung ist die Verbindung der Formel 152 des Reaktionsschemas 32.

154 Eine Lösung von 20 g des tricyclischen Lactonaldehydes der Formel 151 in 150 ml Benzol wird bei einer Temperatur von 5–10 °C mit einer Lösung des Ylides behandelt, das aus 54 g Methyltriphenylphosphonium-bromid und 95 ml an 1,6-molarem Butyllithium in 1 Liter Benzol hergestellt wurde (man hatte vorher 1 Stunde lang auf Rückflusstemperatur erhitzt und dann gekühlt).

Die Zugabe des Ylides ist innerhalb von 1 Stunde bis 1 1/2 Stunden vollständig, und man rührt dann eine halbe Stunde lang weiter und filtriert die Mischung und konzentriert. Der

155 dabei erhaltene Rückstand wird in 100–200 ml einer Mischung aus 40 Teilen Essigsäure-äthylester plus 60 Teilen Skellysolve B aufgenommen, und man lässt stehen, um das Ausgangsprodukt, welches Triphenylphosphinoxid ist, auskristallisieren zu lassen. Anschliessend filtriert man und unterwirft das Filtrat einer Silicagelchromatographie, indem man als Elutionsmittel eine Mischung aus 40 Teilen Essigsäure-äthylester plus 60 Teilen Skellysolve B verwendet. Man erhält dabei 16,2 g der Verbindung der Formel 152 in Form eines Öles.

Dieses Produkt zeigt im kernmagnetischen Resonanzspektrum Peaks bei 1,3–3,0, 4,6–4,9 und 5,0–5,4 δ.

Bei der Dünnschichtchromatographie unter Verwendung

156 einer Mischung aus 50 Teilen Essigsäure-äthylester plus 50 Teilen Skellysolve B als Laufmittel zeigt es einen R_f-Wert von 0,74.

Reaktionsstufe (b) des Reaktionsschemas 32

Herstellung des 3-Lactones der Endo-6- (1,2- dihydroxy äthyl)- exo-3-hydroxy-bicyclo[3,1,0]-hexen -exo-2-essigsäure.

Die im Titel genannte Verbindung ist die Verbindung der Formel 153 des Reaktionsschemas 32.

Eine Lösung von 8,0 g des gemäss Verfahrensschritt (a) hergestellten Alkenes der Formel 152 in 80 ml Aceton wird mit einer Lösung von 9,0 g an N-Methylmorpholinoxid-Dihydrat in 12 ml Wasser behandelt, und dann setzt man eine Lösung von 130 mg Osmium-tetroxid in 6,5 ml tert.-Butanol zu. Sobald die Reaktion vollständig ist, wird das Aceton un-

157 ter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mit 100 ml Wasser verdünnt, mit Ammoniumsulfat gesättigt, und man schüttelt mit Tetrahydrofuran aus. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt, wobei man 12 g des rohen öligen Produktes erhält.

Dieses Öl wird einer Silicagelchromatographie unterworfen, wobei man 8,5 g der Verbindung der Formel 153 in Form eines Öles erhält.

Dieses Produkt zeigt im kernmagnetischen Resonanzspektrum Peaks bei 0,7–1,2, 1,3–1,9, 2,4–3,4, 3,4–3,7, 3,7–4,2 und 4,7–5,0 δ.

Bei der Dünnschichtchromatographie unter Verwendung einer Mischung aus 15 Teilen Methanol und 85 Teilen Dichlormethan als Laufmittel besitzt das Produkt einen R_f-Wert von 0,66.

Reaktionsstufe (c) des Reaktionsschemas 32

Herstellung des γ-Lactones der 3α-Formyloxy-5α-hydroxy-2β-(3-propionyloxy-trans-1-propenyl)-1α-cyclopentanessigsäure.

Die im Titel genannte Verbindung ist die Verbindung der Formel 154 des Reaktionsschemas 32.

Eine Lösung aus 7,2 g des in der Verfahrensstufe (b) hergestellten Glycoles der Formel 153, sowie von 15 g an Orthopropionsäure-triäthylester in 30 ml Tetrahydrofuran wird mit 3 ul an Trifluoressigsäure behandelt. Nach 1 Stunde wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit 100 ml wasserfreier Ameisensäure unter Rühren behandelt. Nach 15 Minuten setzt man 100 ml 1-normale Natriumhydroxidlösung und 100 ml zerstossenes Eis zu. Die Mischung wird mit Dichlormethan ausgeschüttelt und die organische Phase mit 5-prozentiger wässriger Bicarbonatlösung gewaschen und dann über Magnesiumsulfat getrocknet und konzentriert. Man erhält so 9,6 g eines Öles, das der Silicagelchromatographie unterworfen wird. Man eluiert mit einer Mischung aus Essigsäure-äthylester plus Cyclohexan im Mischungsverhältnis 1:1 und erhält 4,1 g der Verbindung der Formel 154.

Im kernmagnetischen Resonanzspektrum zeigt dieses Produkt Peaks bei 1,1, 1,9–3,0, 4,4–4,6, 4,8–5,2, 5,6–5,8, und 8,0 δ

Bei der Dünnschichtchromatographie unter Verwendung einer Mischung aus Essigsäure-äthylester plus Cyclohexan im Mischungsverhältnis 1:1 als Laufmittel zeigt dieses Produkt einen R_f-Wert von 0,49.

Reaktionsstufe (d) des Reaktionsschemas 32.

Herstellung des γ-Lactones der 3α, 5α-Dihydroxy-2β-(3-propionyloxy-trans-1-propenyl)-1α-cyclopentanessigsäure.

Die im Titel genannte Verbindung ist die Verbindung der Formel 155 des Reaktionsschemas 32.

Eine Lösung aus 4,1 g des Ameisensäure-esters der Formel 154, der nach der Verfahrensstufe (c) hergestellt wurde, in 35 ml an trockenem Methanol wird mit 0,5 g Natriumbicarbonat behandelt. Sobald die Reaktion beendet ist, was nach etwa 2–3 Stunden der Fall ist, wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird zwischen Wasser und Dichlormethan verteilt, und die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und konzentriert.

Der dabei erhaltene ölige Rückstand wird einer Silicagelchromatographie unterworfen, wobei man els Elutionsmittel Essigsäure-äthylester verwendet. Man erhält dabei 2,8 g der Verbindung der Formel 155.

Dieses Produkt zeigt im kernmagnetischen Resonanzspektrum Peaks bei 1,13, 3,7–4,3, 4,3–4,7, 4,7–5,2 und 5,5–5,8 δ.

Bei der Dünnschichtchromatographie unter Verwendung von Essigsäure-äthylester als Laufmittel ist der R_f-Wert 0,65.

Verfahrensstufe (e) des Reaktionsschemas 32

Herstellung des γ-Lactones der 3α-Tetrahydropyran-2-yloxy-5α-hydroxy-2β-(3-propionyloxy-trans-1-propenyl)-1α-cyclopentan-essigsäure.

Die im Titel genannte Verbindung ist die Verbindung der Formel 156 des Reaktionsschemas 32.

Eine Lösung aus 2,8 g des nach der Verfahrensstufe (d) erhaltenen 5-Hydroxy-Lactones der Formel 155 in 10 ml Dichlormethan wird mit 5 ml Dihydropyran und 5 mg p-Toluolsulfonsäure, die in 1 ml Tetrahydrofuran gelöst sind, behandelt. Sobald die Umsetzung vollständig ist, was nach etwa 1/2 Stunde der Fall ist, wird die Mischung mit einer 5-prozentigen wässrigen Natriumbicarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und konzentriert. Der Rückstand wird einer Silicagelchromatographie unterworfen, wobei man als Elutionsmittel eine Mischung aus Essigsäure-äthylester plus Skellysolve B im Mischungsverhältnis von 60:40 verwendet. Man erhält dabei die Verbindung der Formel 156.

Verfahrensstufe (f) des Reaktionsschemas 32

Herstellung des γ-Lactones der 3α-Tetrahydropyran -2-yloxy-5α-hydroxy -2β-(3-hydroxy -trans -1-propenyl)-1α-cyclopentanessigsäure.

Die im Titel genannte Verbindung ist die Verbindung der Formel 157 des Reaktionsschemas 32.

3,0 g des in der Stufe (e) hergestellten Propionates der Formel 156 in 10 ml Methanol werden zu einer Lösung von Natriummethanolat (Natriummethoxid) zugegeben. Das Natriummethanolat wurde frisch aus 20 mg Natriummetall und 40 ml wasserfreiem Methanol hergestellt. Sobald die Reaktion vollständig abgelaufen ist, was nach etwa 20 Minuten der Fall ist, wird das Methanol unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird zwischen Dichlormethan und einem 0,4-molaren Phosphatpuffer eines pH-Wertes von 4,5 verteilt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und man konzentriert, wobei man die Verbindung der Formel 157 erhält.

Verfahrensstufe (g) des Reaktionsschemas 32

Herstellung des γ-Lactones der 3α-Tetrahydropyran-2-yloxy-5α-hydroxy-2β-(trans -2- formyläthenyl) -1α-cyclopentanessigsäure.

Die im Titel genannte Verbindung ist die Verbindung der Formel 158 des Reaktionsschemas 32.

Ein Oxydationsmittel wird aus 5,4 g an Chromtrioxid und 5,2 g an 3,5-Dimethylpyrazol in 150 ml Dichlormethan hergestellt, und man rührt 15 Minuten lang. Zu dieser Lösung gibt man dann 1,8 g der im Verfahrensschritt (f) hergestellten 3-Hydroxy-verbindung der Formel 157, gelöst in 20 ml Dichlormethan, zu. Sobald die Reaktion beendet ist, was nach etwa 5 Minuten der Fall ist, wird die Mischung mit einer 5-prozentigen wässrigen Bicarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und konzentriert. Der Rückstand wird einer Chromatographie auf Silicagel unterworfen, wobei man als Elutionsmittel eine Mischung aus Aceton plus Dichlormethan im Mischungsverhältnis von 1:9 einsetzt.

Man erhält dabei die Verbindung der Formel 158.

Präparation 2:

Herstellung des 19,20-Dihydro (oder «Δ^{19}»)-$PGF_{2\alpha}$ 11-15-bis(tetrahydropyran-2-yl-äther)-methylesters.

(a) Man stellt zuerst den 3α, 5α-Dihydroxy-2β-[(3R, S)-3-hydroxy-trans -1,7- octadienyl]-1α-cyclopentanessigsäure-γ-lacton-3,3'-bis-tetrahydropyran-1-yl-äther her.

Eine Lösung aus 2,775 g des nach Präparation 1 hergestellten γ-Lactones der 5α-Hydroxy-3α-tetrahydropyran-2-yloxy-2β-(trans-2-formyläthenyl)-1α-cyclopentan-essigsäure in 40 ml Diäthyläther und 10 ml Tetrahydrofuran wird bei einer Temperatur von −70 °C mit 1-Pentenylmagnesiumbro-

mid behandelt, welches während 17 Minuten tropfenweise zugesetzt wird. Dabei wurde das 1-Pentenylmagnesiumbromid aus 4,115 g an 5-Brom-1-penten und 0,667 g an Magnesium in 40 ml Diäthyläther hergestellt, und diese Mischung wurde dann – wie erwähnt – tropfenweise zugegeben. Die so erhaltene Reaktionsmischung wird dann bei einer Temperatur von – 60 °C während 22 Minuten gerührt, und die Reaktion wird unter Verwendung einer gesättigten wässrigen Ammoniumchloridlösung abgebrochen. Dann setzt man Natriumsulfatpulver zu, um eine Coagulation zu erreichen, und die Feststoffe werden abfiltriert. Das Filtrat wird mit Äther-waschwässern vereinigt und getrocknet und konzentriert, wobei man 3,109 g eines Öles erhält. Dieses Produkt wird chromatographiert, indem man als Elutionsmittel eine Mischung aus Methylenchlorid und Aceton im Mischungsverhältnis von 6:1 verwendet. Man erhätl dabei 2,427 g der gemischten C-15-Epimeren des Mono-THP-Äthers.

Dieses Produkt zeigt bei der Dünnschicht-chromatographie unter Verwendung einer Mischung aus Methylenchlor plus Aceton im Mischungsverhältnis von 4:1 als Laufmittel einen R_f-Wert von 0,34.

Im kernmagnetischen Resonanzspektrum zeigen sich Peaks bei 6,20–5,4, 5,2–4,78, 4,68, 4,3–3,2, 302–2,4, 2,35–1,85 und 1,8–1,2 δ.

Im Infrarotspektrum waren die Absorptionen bei 3450, 2995, 1775, 1200, 1180, 1120, 1075, 1030, 1020, 975, 920, 870 und 815 cm^{-1}. Im Massenspektrum zeigten sich Linien bei 422, 2446, 407, 353, 337, 321, 320, 269, 251 und 85.

Der wie oben hergestellte Mono-THP-Äther wird in einer Methylenchloridlösung mit einem Überschuss an Dihydropyran in Anwesenheit von Pyridin-hydrochlorid bei etwa 25 °C während 16 Stunden behandelt. Die Mischung wird mit etwa 300 ml Methylenchlorid verdünnt und mit einer 5-prozentigen wässrigen Natriumbicarbonatlösung, mit Wasser und mit Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet. Man konzentriert und erhält so die bis-THP-Ätherverbindung, d.h. den 3α, 5α-Dihydroxy-2β-[(3R, S)-3-hydroxy-trans-1,7-octadienyl]-1α-cyclopentan-essigsäure-γ-lacton-3,3'-bis(tetrahydropyran-2-yl-äther).

(b) Anschliessend wird dann das entsprechende Lactol hergestellt.

Zu diesem Zweck werden 9,82 g des nach dem Verfahrensschritt (a) hergestellten Lactones mit 100 ml Toluol bei – 68 °C mit 22,65 ml einer 1,5 molaren Lösung von Diisobutylaluminium-hydrid (DIBAL) in Toluol behandelt. Diese Lösung wird tropfenweise während 8 Minuten zugesetzt. Dann rührt man die Mischung bei – 75 °C während 1 Stunde und setzt dann 10 ml einer gesättigten wässrigen Natriumsulfatlösung zu. Die Mischung wird auf Zimmertemperatur erwärmt, mit 700 ml Diäthyläther verdünnt und dann mit pulverförmigem Natriumsulfat behandelt. Die Feststoffe werden unter Verwendung eines Filters des Markennamens «Celite» entfernt. Das Filtrat wird getrocknet und konzentriert, wobei man die Lactolverbindung erhält.

Bei der Dünnschichtchromatographie unter Verwendung einer Mischung aus Aceton plus Methylenchlorid im Mischungsverhältnis von 1:6 hat dieses Produkt einen R_f-Wert von 0,35.

(c) Es wird der 19,20-Didehydro (oder «Δ^{19}»)-$PGF_{2\alpha}$-11,15-bis(tetrahydropyran-2-yl-äther) und sein entsprechender Methylester hergestellt.

9,87 g des Lactoles gemäss Beispiel 2 werden alkyliert, indem man eine Wittig-Reaktion durchführt. Das Wittig-Reagens wird zuerst aus 35,1 g an 4-Carboxybutyltriphenylphosphoniumbromid hergestellt, das zu dem Reaktionsprodukt von 7,6 g an Natriumhydrid und 180 ml Dimethylsulfoxid zugegeben wird, welches vorher während 1 1/2 Stunden auf eine Temperatur von 70–75 °C erwärmt worden war, und dann während etwa 25 Minuten auf 25 °C gekühlt worden war, und anschliessend erfolgt eine Behandlung mit dem (3S)-Lactol in 65 ml Dimethylsulfoxid, welches tropfenweise während 25 Minuten unter Rühren zugesetzt wird, und man rührt dann anschliessend noch während 30 Minuten. Dann wird die Mischung in Eiswasser mit einer 2-normalen Lösung von Kaliumhydrogensulfat angesäuert, und man schüttelt mit Äther aus. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und konzentriert, wobei man die freie Säure erhält, also die bis-THP-Säure.

Diese Säure wird dann verestert, indem man eine sterische Lösung von Diazometall verwendet, und der so erhaltene Methylester wird dann chromatographiert, wobei man 9,37 g des im Titel genannten Methylesters erhält.

Dieses Produkt zeigt bei der Dünnschichtchromatographie unter Verwendung einer Mischung von Aceton plus Methylenchlorid im Mischungsverhältnis von 1:6 als Laufmittel einen R_f-Wert von 0,62.

Im kernmagnetischen Resonanzspektrum zeigen sich Peaks bei 6,18–4,56, 4,37–3,20, 3,65 und 2,78–1,11 δ.

Präparation 3

Herstellung des (19R)-19-Hydroxy-$PGF_{2\alpha}$ und seines (19S)-Epimeren.

Die im Titel genannte Verbindung ist die Verbindung der Formel 172 des Reaktionsschemas 35.

Es wird hier auf die Reaktionsschemen 33, 34 und 35 Bezug genommen.

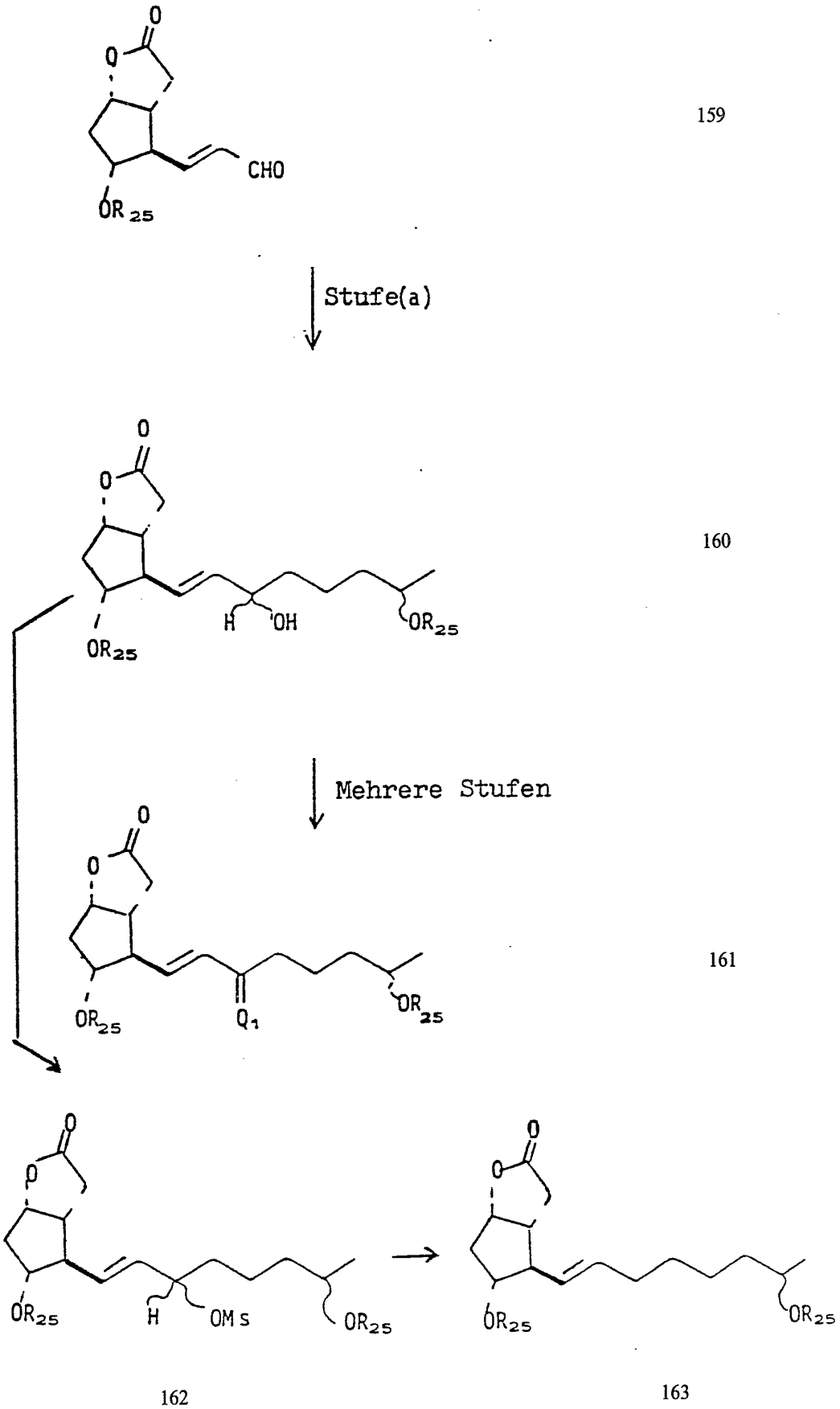
Nach den Arbeitsverfahren, die von J.C. Sih in «Prostaglandine», Band 13, Nr. 5, 831–835 (1977) beschrieben sind, wird die im Titel genannte (19R)-Verbindung erhalten.

In der gleichen Weise wird nach diesen Arbeitsverfahren auch das entsprechende (19S)-Epimere hergestellt, wobei jedoch jetzt das Grignard-Reagens, das aus dem mit THP-geschützten Bromid hergestellt wurde, das aus dem (S)-(+)-1-Penten-4-ol erhalten wurde, statt desjenigen Grignard-Reagenses verwendet wird, das aus dem mit THP-geschützen Bromid hergestellt wurde, das aus dem entsprechenden (R)-(−)-1-Penten-4-ol erhalten wurde. Man erhält also so das entsprechende (19S)-Epimere.

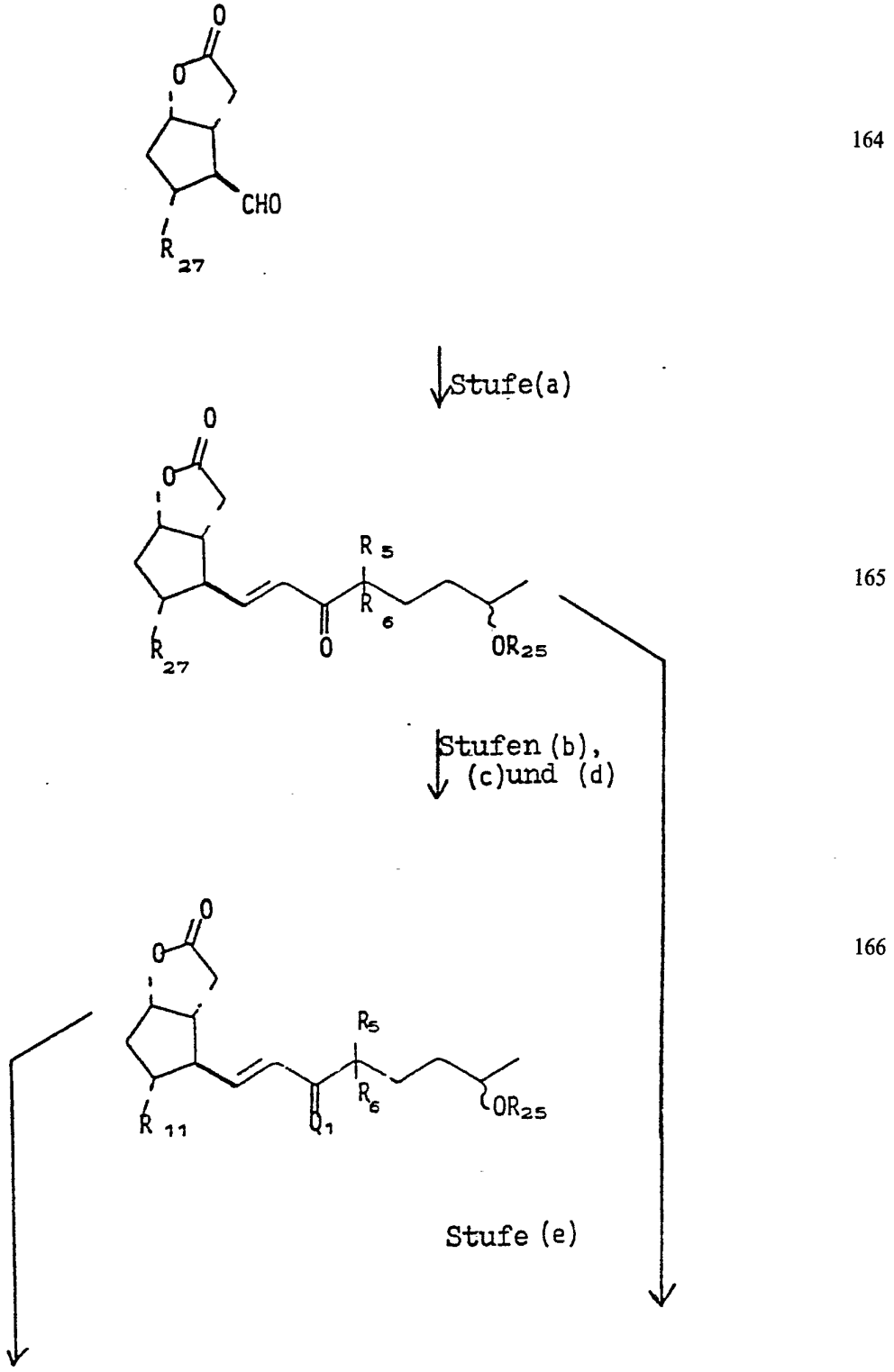
In der gleichen Weise wird unter Verwendung des entsprechenden dl-1-Penten-4-oles das (19RS)-Produkt erhalten.

Ausserdem werden die entsprechenden PGE_2-Verbindungen erhalten, indem man die geschützten $PGF_{2\alpha}$-Verbindungen der Formel 171 oxydiert und dann die Schutzgruppen abspaltet und so die Verbindungen der Formel 174 erhält.

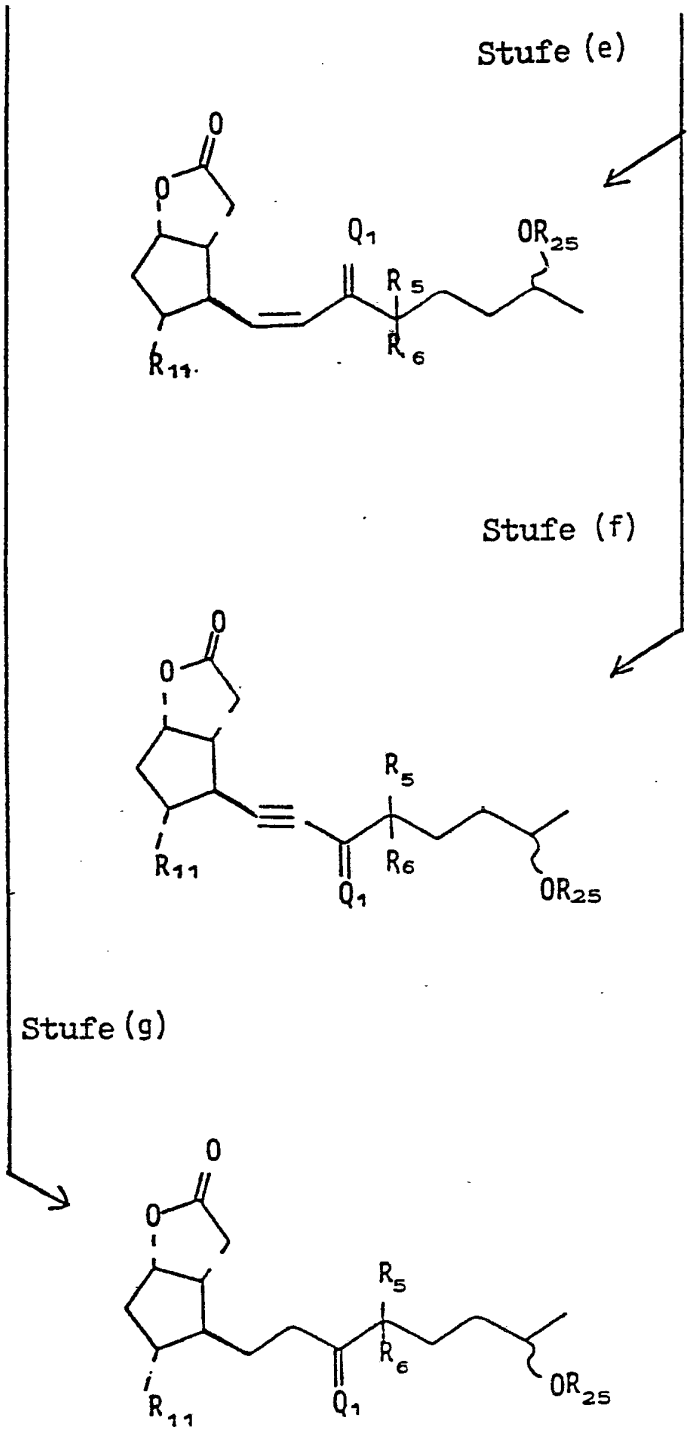
Reaktionsschema 33



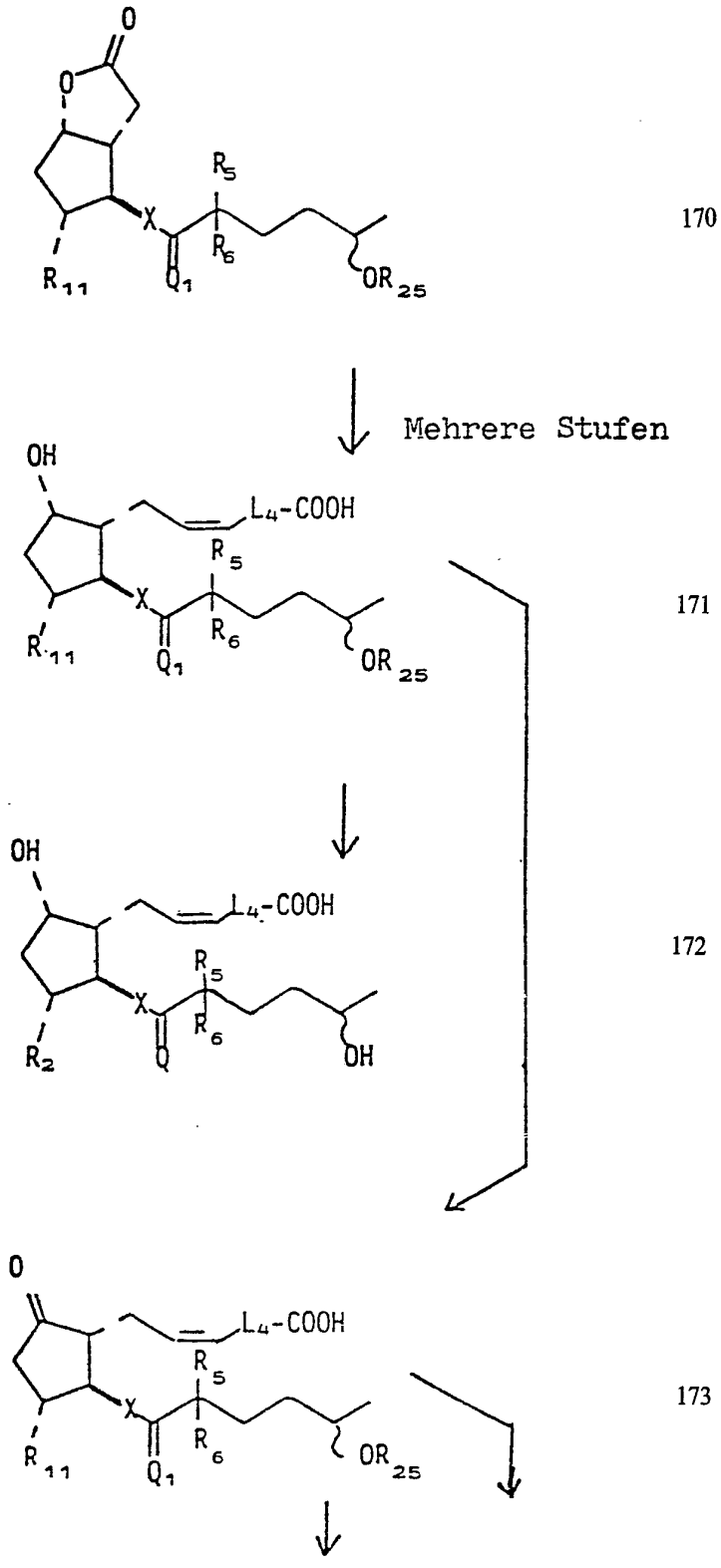
Reaktionsschema 34



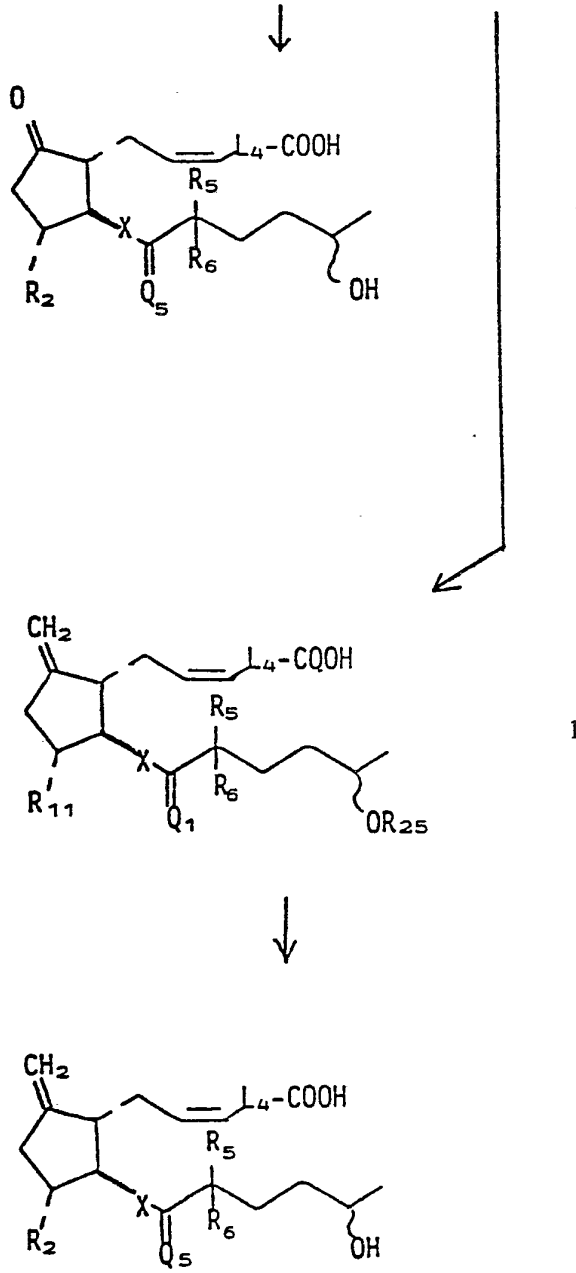
Reaktionsschema 34 (Fortsetzung)



Reaktionsschema 35



Reaktionsschema 35 (Fortsetzung)



Im Reaktionsschema 33 werden auch die Stufen erläutert, die zu den 15-Desoxy-lactonen der Formel 163 führen. Zu diesem Zweck führt man eine Mesylierung am Kohlenstoffatom 15 durch und dann eine Entmesylierung oder Demesylierung, wie sie hier beschrieben ist.

Im Reaktionsschema 34 werden die Stufen beschrieben, bei denen in der Chemie bekannte Verfahrensweisen angewandt werden, um Modifikationen an den Kohlenstoffatomen 13 und 14 der Lactone der Formeln 166, 167, 168 und 169 durchzuführen. Diese Lactone werden alle von der Formel 170 des Reaktionsschemas 35 umfasst.

Präparation 4

Herstellung von 2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-19ξ-hydroxy-$PGF_{2\alpha}$ und -PGE_2.

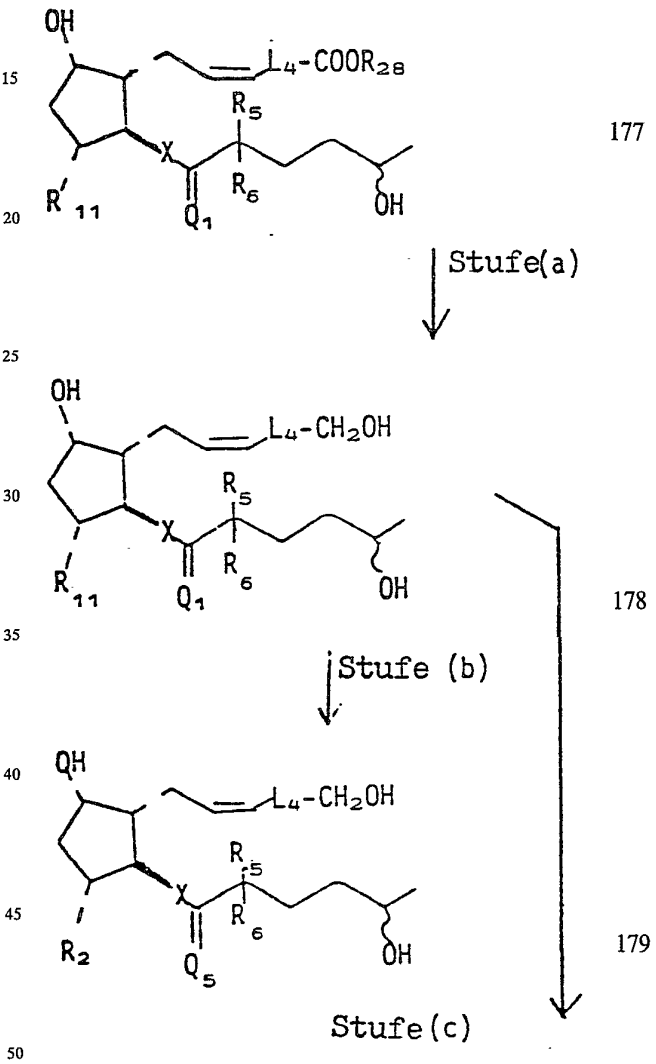
Die im Titel genannten Verbindungen sind die Verbindungen der Formeln 179 bzw. 182 des Reaktionsschemas 36.

Es wird auf das Reaktionsschema 36 Bezug genommen.

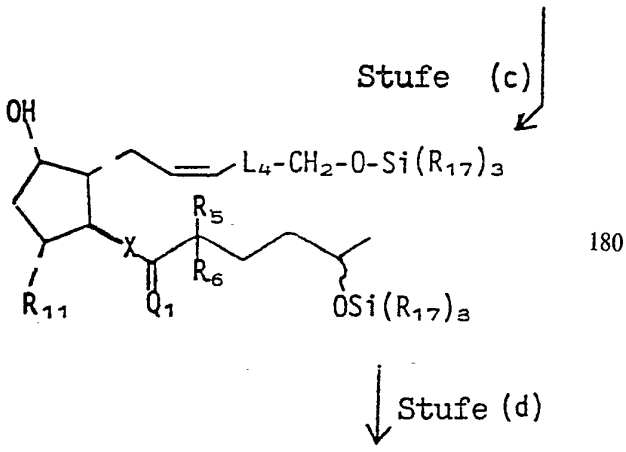
Bei dem in diesem Reaktionsschema 36 dargestellten Verfahren erhält man, ausgehend vom 19ξ-Hydroxy-$PGF_{2\alpha}$-methylester die im Titel genannte PGF-Verbindung, indem man eine Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid durchführt.

Anschliessend werden dann die Schutzgruppen am Kohlenstoffatom 1 und am Kohlenstoffatom 19 abgespaltet und die Hydroxygruppe am Kohlenstoffatom 9 wird oxydiert, und anschliessend werden die Schutzgruppen entfernt, wobei man die im Titel genannte PGE-Verbindung erhält.

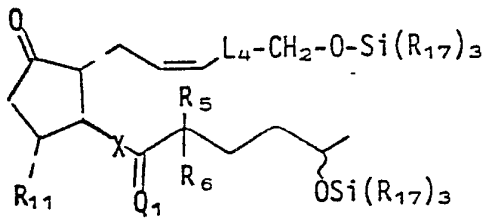
Reaktionsschema 36



Reaktionsschema 36 (Fortsetzung)

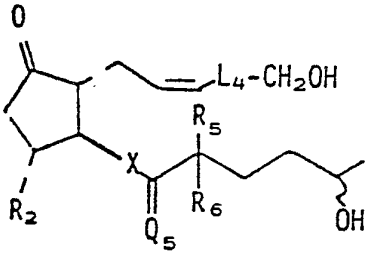


(Fortsetzung)



181

Stufe(e)



182

Präparation 5

Herstellung des 19ξ-Hydroxy-$PGF_{2\alpha}$-amides

Die im Titel genannte Verbindung ist die Verbindung der Formel 185 des Reaktionsschemas 37.

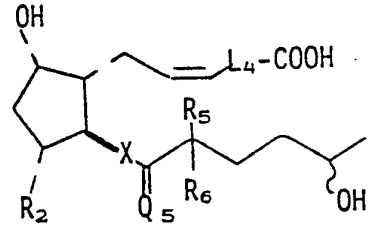
Es wird hier auf das Reaktionsschema 37 Bezug genommen.

In dem nachfolgenden Reaktionsschema 37 wird zuerst das gemischte Säureanhydrid hergestellt. Zu diesem Zweck wird eine Lösung von 19ξ-Hydroxy-$PGF_{2\alpha}$ in Methylenchlorid mit 2 Äquivalenten Triäthylamin und 1,01 Äquivalenten Chlorameisensäure-isobutylester bei einer Temperatur von etwa 25 °C während 1/2 Stunde behandelt.

Man gibt dann bei einer Temperatur von etwa −5 °C eine gesättigte Lösung von Ammoniak in Essigsäurenitril zu der Mischung zu und rührt bei −5 °C während 10 Minuten. Die Reaktionsmischung wird dann mit einer Mischung aus gesättigter Kochsalzlösung und Wasser im Mischungsverhältnis von 5:1 verdünnt und man schüttelt mit Äther aus. Die organische Phase wird mit gesättigter Kochsalzlösung und 2-normaler Chlorwasserstoffsäure und dann wieder mit gesättigter Kochsalzlösung und 5-prozentiger Natriumbicarbonatlösung und schliesslich wieder mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Anschliessend trocknet man die organische Phase und konzentriert.

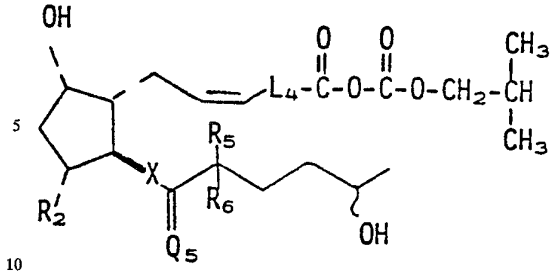
Der dabei erhaltene Rückstand wird auf einer HPLC-Silicagelsäule chromatographiert, wobei man als Elutionsmittel Aceton verwendet. Man erhält so die im Titel genannte Verbindung.

Reaktionsschema 37



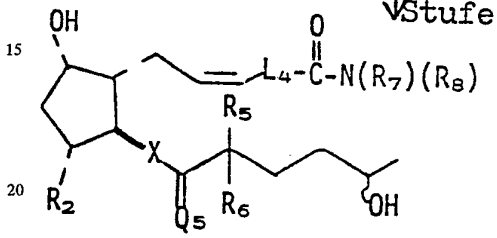
183

Stufe(a)



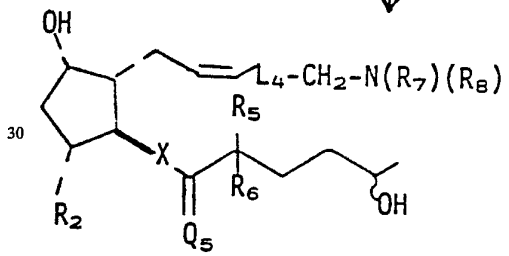
184

Stufe(b)



185

Stufe(c)



186

Präparation 6

Herstellung von 2-Decarboxy-2-aminomethyl-19ξ-hydroxy-$PGF_{2\alpha}$

Die im Titel genannte Verbindung ist die Verbindung der Formel 186 des Reaktionsschemas 37.

Es wird auf das Reaktionsschema 37 Bezug genommen.

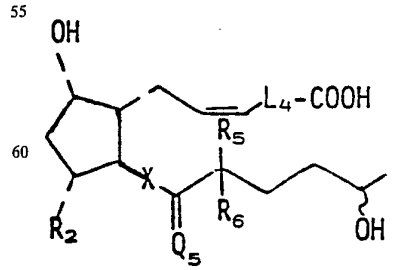
Nach dem Arbeitsverfahren des Beispiels 3B der USA-Patentschrift Nr. 4 085 139 wird das nach Präparation 5 hergestellte 19ξ-Hydroxy-$PGF_{2\alpha}$-amid mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran bei einer Temperatur von etwa 25 °C während 48 Stunden behandelt. Es wird also die Reaktionsstufe (c) des Reaktionsschemas 37 durchgeführt. Man erhält dabei die im Titel genannte Verbindung.

Präparation 7

Herstellung von 19ξ-Hydroxy-$PGF_{2\alpha}$-methansulfonamid.

Es wird in diesem Zusammenhang auf das Reaktionsschema 38 Bezug genommen.

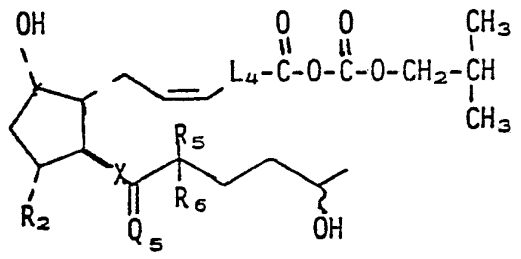
Reaktionsschema 38



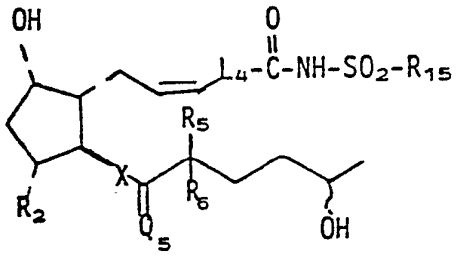
183

Stufe(a)

(Fortsetzung)



Stufe(b)



Bei dem im Reaktionsschema 38 dargestellten Verfahren wird das gemischte Anhydrid verwendet, das gemäss Stufe (a) des Reaktionsschemas 37 erhalten wurde, also das Endprodukt der Präparation 5. Eine Lösung dieses gemischten Anhydrides in Dimethylformamid wird unter Rühren bei 0 °C mit etwa 4 Äquivalenten des Methansulfonamid-natriumsalzes behandelt, und dann gibt man eine ausreichende Menge an Hexamethylphosphoramid zu, um sicherzustellen, dass eine homogene Mischung entsteht. Dabei wurde das zu dieser Umsetzung verwendete Methansulfonamid-natriumsalz aus Methansulfonamid und methanolischem Natriummethanolat (methanolisches Natriummethoxid) in Methanol hergestellt, indem man konzentrierte und eine azeotrope Destillation mit Benzol durchführte.

Die Mischung wird bei etwa 25 °C während 16 Stunden gerührt und man säuert dann mit einer kalten verdünnten Chlorwasserstoffsäure an und schüttelt mit Essigsäureäthylester aus. Die organische Phase wird mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und konzentriert. Der Rückstand wird auf Silicagel chromatographiert, mit Methanol + Methylenchlorid eluiert, und man erhält so die im Titel genannte Verbindung.

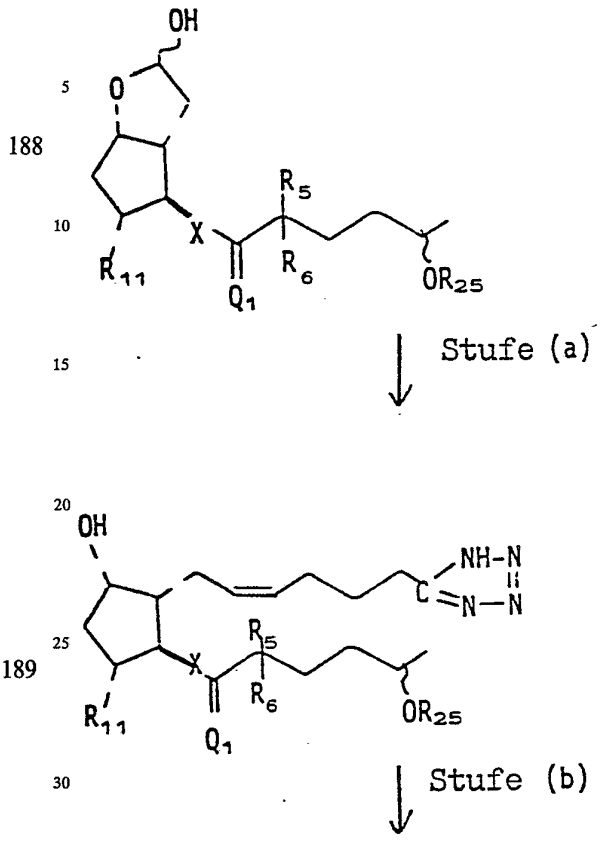
Präparation 8

Herstellung von 2-Decarboxy-2-(1H-tetrazol-5-yl)-19ξ-hydroxy-$PGF_{2\alpha}$

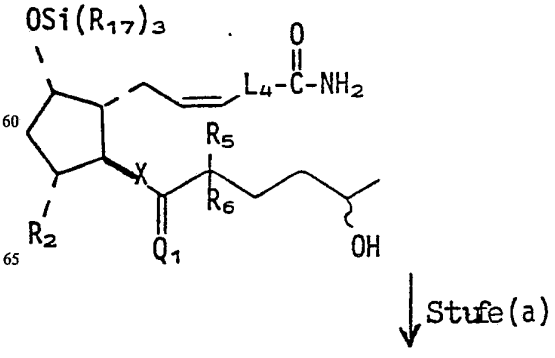
Die im Titel genannte Verbindung ist die Verbindung der Formel 197 des Reaktionsschemas 40.

Es wird in diesem Zusammenhang auf die Reaktionsschemen 39 und 40 Bezug genommen.

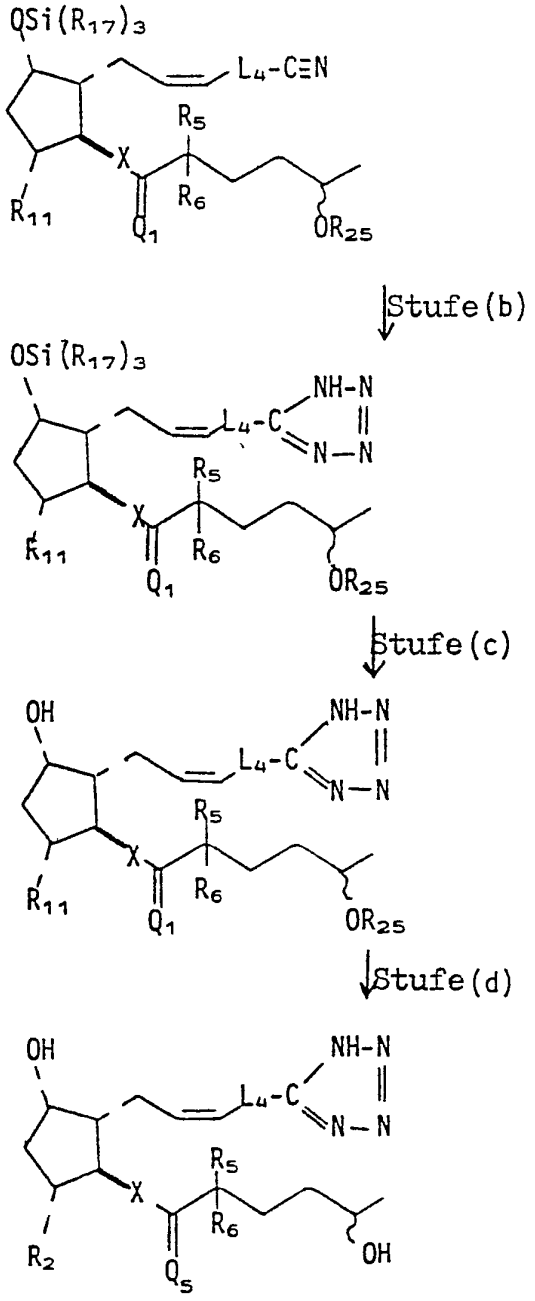
Reaktionsschema 39



Reaktionsschema 40



(Fortsetzung)



194

195

196

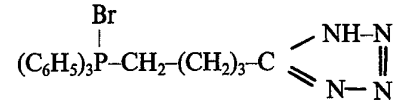
197

Zuerst wird das Reaktionsschema 40 erläutert.

Bei bem dort beschriebenen Verfahren wird in der Stufe (a) das Amid der Formel 193 in das Nitril der Formel 194 umgewandelt, indem man eine Umsetzung mit N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, das als DCC abgekürzt wird, in Pyridin bei einer Temperatur von etwa 25 °C durchführt. Der bei dieser Umsetzung ausgefällte Dicyclohexylharnstoff wird durch Filtrieren entfernt, und das Filtrat wird konzentriert, wobei man das Nitril der Formel 194 erhält.

In der Reaktionsstufe (b) des Reaktionsschemas 40 wird dann aus dem Nitril der Formel 194 die Tetrazolylverbindung der Formel 195 erhalten, indem man eine Umsetzung mit Natriumazid und Ammoniumchlorid in Dimethylformamid bei einer Temperatur von etwa 115 °C durchführt. Sobald die Reaktion vollständig abgelaufen ist, wie dies anhand der Dünnschichtchromatographie festgestellt werden kann, wird die Mischung gekühlt und konzentriert. Der Rückstand wird in Chloroform aufgenommen, mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und konzentriert, wobei man die Verbindung der Formel 195 erhält. Anschliessend wird eine Entfernung der Silylschutzgruppe und der THP-Schutzgruppe oder anderer Schutzgruppen vorgenommen, wobei man das im Titel genannte Produkt erhält.

Im Reaktionsschema 39 wird ein anderes Verfahren erläutert, bei dem die Wittig-Reaktion angewandt wird, und man ein Ylid verwendet, das aus der Phosphoniumverbindung der Formel 239



239

hergestellt wurde. Es sei in diesem Zusammenhang auf die USA-Patentschrift Nr. 3 928 391 verwiesen.

In dem Reaktionsschema 39 wird das Ausgangsmaterial der Formel 190 aus irgendeinem der Lactone hergestellt, die durch die Formel 170 veranschaulicht werden, indem man eine Reduktion durchführt, wie sie in der Fachweld bekannt ist. Es sei in diesem Zusammenhang auf die Veröffentlichung von J.C. Sih, in «Prostaglandine» 13, 831-5 (1977) hingewiesen.

Präparation 9:

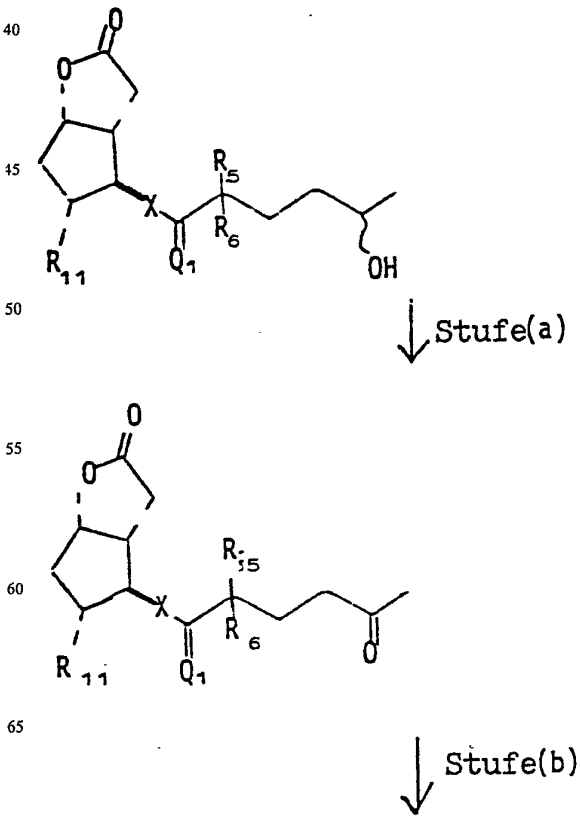
Herstellung von 19-Hydroxy-19-methyl-$PGF_{2\alpha}$ und von PGE_2.

Die im Titel genannte Verbindung 19-Hydroxy-19-methyl-$PGF_{2\alpha}$ ist die Verbindung 203 des Reaktionsschemas 41.

Die zweite im Titel genannte Verbindung ist die Verbindung 205 des Reaktionsschemas 41.

Bezüglich der durchzuführenden Reaktionen sei auf das Reaktionsschema 41 Bezug genommen.

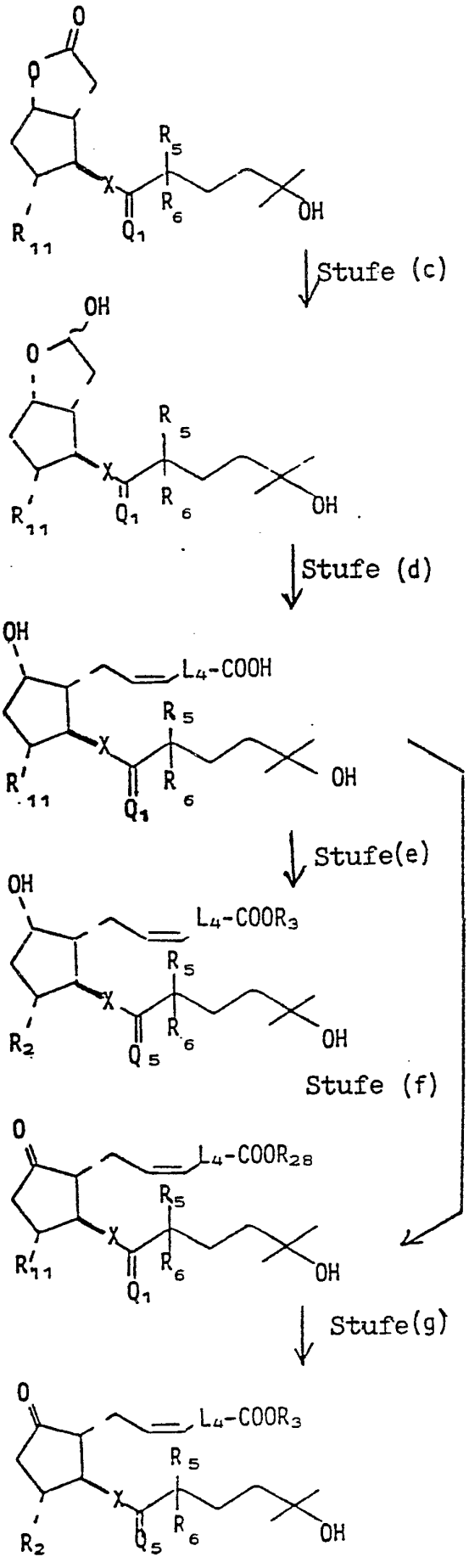
Reaktionsschema 41



198

199

Reaktionsschema 41 (Fortsetzung)



Stufe (a) des Reaktionsschemas 41

In dieser Stufe wird der 3α, 5α-Dihydroxy-2β-[(3RS)-3-hydroxy-7-oxo-trans-1-octenyl)-1α-cyclopentanessigsäure-γ-lacton-3,3'-bis-(tetrahydropyran-2-yl-äther) der Formel 199 hergestellt.

Zur Herstellung dieser Verbindung der Formel 199 werden 10,02 g des 7-Hydroxy-lactones der Formel 198 in 300 ml
200 Aceton bei einer Temperatur von −30 °C mit 14,95 ml eines 2,67-molaren Jones-Reagenses behandelt, das tropfenweise innerhalb von 10 Minuten zugesetzt wird. Die Mischung wird bei einer Temperatur im Bereich von −25 °C bis −20 °C während weiteren 18 Minuten gerührt, und dann wird die Reaktion durch Zugabe von 20 ml Isopropanol unterbrochen und man rührt während weiteren 5 Minuten. Diese Mischung wird zu 500 ml an kaltem 5-prozentigem Natriumbicarbonat und 800 ml Essigsäureäthylester zugegeben. Man trennt die organische Phase ab, extrahiert die wässrige Phase mit Äther und vereinigt die beiden organischen Materialien. Dann wäscht man die organische Phase mit 5% Natriumbicarbonat, anschliessend mit Eiswasser und dann mit Kochsalzlösung, trocknet und konzentriert. Dabei erhält man 9,93 g der
201 im Titel genannten Verbindung.

Dieses Produkt zeigt bei der Dünnschichtchromatographie auf Silicagel unter Verwendung einer Mischung von Aceton plus Methylenchlorid im Mischungsverhältnis von 1:3 einen R_f-Wert von 0,64.

Im kernmagnetischen Resonanzspektrum liegen die Peaks bei 5,50, 5,00, 4,63, 4,25–3,0, 2,13 und 3,00–1,20 δ.

Stufe (b) des Reaktionsschemas 41

In dieser Stufe wird die Verbindung der Formel 200, nämlich der 3α, 5α-Dihydroxy-2β[(3R, S)-3,7-dihydroxy-7-methyl-trans-1-octenyl]-1α-cyclopentan-essigsäure-γ-lacton-3,3'-
202 bis(tetrahydropyran-2-yl-äther) hergestellt.

0,500 g des 7-Oxo-lactones der Formel 199 in 33 ml Diäthyläther werden bei einer Temperatur von −78 °C mit 2 Äquivalenten, nämlich 0,766 ml, eines 2,9-molaren Methylmagnesiumbromides behandelt, welches tropfenweise während eines Zeitraumes von 1 Minuten zugesetzt wird. Die Mischung wird dann bei einer Temperatur von −78 °C während 30 weiteren Minuten gerührt, und dann behandelt man sie mit weiteren 2 Äquivalenten an Methylmagnesiumbromid bei ei-
203 ner Temperatur von −78 °C während 2 Stunden. Die Mischung wird zu 40 ml an einer gesättigten wässrigen Ammoniumchloridlösung zugegeben und mit Äther ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und konzentriert. Das Konzentrat wird auf einer HPLC-Säule chromatographiert, und man eluiert mit einer Mischung aus Aceton plus Methylenchlorid im Mischungsverhältnis von 1:5. Dabei erhält man 0,391 g der im Titel genannten Verbindung.

Diese zeigt bei der Dünnschichtchromatographie unter Verwendung einer Mischung aus Aceton plus Methylenchlo-
204 rid im Mischungsverhältnis von 1:3 einen R_f-Wert von 0,39.

Im kernmagnetischen Resonanzspektrum liegen die Peaks bei 5,66–5,33, 5,184,81, 4,81–4,47, 4,29–3,16, 2,97–1,29 und 1,16 δ.

Im Infrarotspektrum sind die Absorptionen bei 3550, 3000, 1770, 1460, 1430, 1350, 910, 865, 840, 765 und 735 cm^{-1}.

Im Massenspektrum liegen die Linien bei 523,3118, 439, 437, 436, 421, 395, 131 und 85.

205

Stufe (c) des Reaktionsschemas 41

In dieser Stufe wird der 3α, 5α-Dihydroxy-2β-[(3R, S)-3,7-dihydroxy-7-methyl-trans-1-octenyl)-1α-cyclopentan-acetaldehyd-γ-lactol-3,3'-bis(tetrahydropyran-2-yl-äther) der Formel 201 hergestellt.

6,98 g des 7-Hydroxy-7-methyl-lactones der Formel 200 in 100 ml Toluol werden bei −78 °C mit 25 ml eines 1,5-molaren Diisobutylaluminiumhydrides (abgekürzt als DIBAL) in Toluol reduziert. Dabei erfolgt die Zugabe des Hydrides tropfenweise während 13 Minuten. Die Mischung wird bei einer Temperatur von −78 °C während 1 Stunde gerührt, dann mit weiteren 5 ml an DIBAL behandelt, man rührt während 2 1/4 Stunden und behandelt dann nochmals mit 5 ml an DIBAL. Dann wird nochmals während 45 Minuten gerührt, und man lässt die Mischung sich dann während eines Zeitraumes von 30 Minuten auf −40 °C erwärmen und kühlt anschliessend wieder auf −78 °C und unterbricht die Reaktion durch sorgsame Zugabe einer gesättigten wässrigen Natriumsulfatlösung. Die Mischung wird dann mit 850 ml an Diäthyläther verdünnt, man rührt mit 20 g an pulverförmigem Natriumsulfat, bis die Aluminiumsalze coagulieren und filtriert dann. Das Filtrat wird konzentriert und dann auf Silicagel chromatographiert, indem man als Elutionsmittel Mischungen aus Aceton plus Methylenchlorid, beginnend mit einem Mischungsverhältnis von 1:2 und endend mit einem Mischungsverhältnis von 1:1, verwendet. Dabei erhält man 4,89 g der im Titel genannten Lactol-verbindung.

Bei der Dünnschichtchromatographie auf Silicagel unter Verwendung einer Mischung aus Aceton plus Methylenchlorid im Mischungsverhältnis von 1:2 zeigt dieses Produkt einen R_f-Wert von 0,24.

Im kernmagnetischen Resonanzspektrum liegen die Peaks bei 5,77–5,0, 4,86–4,33, 4,33–3,18, 3,11–1,27 und 1,15 δ.

Im Infrarotspektrum findet man Absorptionen bei 3500, 3000, 1750, 1730, 1470, 1450, 1440, 1370, 1340, 1200, 1120, 910, 865 und 810 cm^{-1}.

Im Massenspektrum findet man Linien bei 527,3201, 426, 336, 247, 246, 131 und 85.

Stufe (d) des Reaktionsschemas 41

In dieser Stufe werden die gemischten C-15-Epimeren des 19-Hydroxy-19-methyl-$PGF_{2\alpha}$-methylester-11,15-bis(tetrahydropyran-2-yl-äthers) der Formel 202 hergestellt.

Man stellt zunächst das Wittig-Reagens her, indem man 16,19 g an 4-Carboxybutyl-triphenylphosphonium-bromid zu dem Reaktionsprodukt aus 3,51 g Natriumhydrid und 85 ml Dimethylsulfoxid zugibt, das vorher während 1 1/2 Stunden auf eine Temperatur von 70–75 °C erwärmt worden war und dann auf etwa 25 °C abgekühlt worden war. Die Mischung wird bei einer Temperatur von etwa 25 °C während 25 Minuten gerührt und dann behandelt man sie mit 4,89 g des Lactoles der Formel 201 in 35 ml Dimethylsulfoxid. Diese Lösung des Lactoles wird tropfenweise während 15 Minuten unter Rühren zugegeben und nach der vollständigen Zugabe rührt man noch 30 Minuten weiter.

Die so erhaltene Mischung wird zu einem Liter Eiswasser zugesetzt, das 250 ml an 2-normalem Kaliumhydrogensulfat enthält, und man schüttelt dann mit Äther aus. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingeengt. Das Produkt wird mit 100 ml an Äther und 5 ml an Methanol vermischt und unter Verwendung von Diazomethan verestert. Die Lösung wird eingeengt und dann chromatographiert man auf einer HPL-Säule und eluiert mit einer Mischung aus Essigsäureäthylester plus Skellysolve B im Mischungsverhältnis von 1:1. Man erhält dabei 4,08 g der im Titel genannten Verbindung.

Bei der Dünnschichtchromatographie auf Silicagel unter Verwendung einer Mischung aus Essigsäureäthylester plus Skellysolve B im Mischungsverhältnis von 2:1 besitzt dieses Produkt einen R_f-Wert von 0,20. Wenn man die Dünnschichtchromatographie auf Silicagel unter Verwendung einer Mischung von Aceton plus Methylenchlorid im Mischungsverhältnis von 1:2 als Laufmittel durchführt, dann beträgt der R_f-Wert 0,60.

Im kernmagnetischen Resonanzspektrum zeigen sich Peaks bei 5,77–5,29, 4,89–4,60, 4,34–3,16, 3,67, 2,82–1,33 und 1,20 δ.

Im Infrarotspektrum treten Absorptionen bei 3550, 3000, 1740, 1430, 1350, 1200, 1130, 1070, 1020, 970, 900, 865 und 810 cm^{-1} auf.

Stufe (e) des Reaktionsschemas 41

In dieser Stufe erfolgt die Herstellung des 19-Hydroxy-19-methyl-$PGF_{2\alpha}$-methylesters und seines entsprechenden (15R)-Epimeren. Die zweite dieser genannten Verbindungen ist die Verbindung der Formel 203 des Reaktionsschemas 41.

0,590 g der Mischung aus den Bis(THP-äther)-Verbindungen der Formel 202, die in der Verfahrensstufe (d) erhalten wurden, werden in 33 ml einer Mischung aus Essigsäure plus Wasser plus Tetrahydrofuran im Mischungsverhältnis von 20:10:3 bei einer Temperatur von etwa 25 °C über Nacht hydrolysiert. Diese Mischung wird aus Toluol und dann aus Essigsäureäthylester konzentriert. Der Rückstand wird auf einer HPLC-Säule chromatographiert, indem man als Elutionsmittel eine Mischung aus Aceton + Methylenchlorid im Mischungsverhältnis von 3:2 anwendet. Dabei erhält man zuerst 0,129 g der im Titel genannten (15R)-Verbindung.

Wenn man eine Dünnschichtchromatographie auf Silicagel durchführt und als Laufmittel eine Mischung aus Aceton plus Methylenchlorid im Mischungsverhältnis von 3:1 einsetzt, dann weist die (15R)-Verbindung einen R_f-Wert von 0,38 auf, und die entsprechende (15S)-Verbindung einen R_f-Wert von 0,27.

Die (15S)-Verbindung zeigt im kernmagnetischen Resonanzspektrum Peaks bei 5,75–5,04, 4,32–3,03, 3,65, 2,66–1,31 und 1,17 δ.

Die (15S)-Verbindung liefert im Infrarotspektrum Absorptionen bei 3450, 3000, 1740, 1430, 1360, 1200, 1150, 965, 920 und 900 cm^{-1}.

Die (15S)-Verbindung liefert im Massenspektrum Linien bei 671,4000, 686, 596, 581, 513, 506, 491, 423, 397, 333, 307, 243 und 217.

Die (15R)-Verbindung zeigt im kernmagnetischen Resonanzspektrum, im Infrarotspektrum und im Massenspektrum Eigenschaften, die sehr ähnlich denen der (15S)-Verbindung sind.

Stufe (f) des Reaktionsschemas 41

In dieser Stufe erfolgt die Herstellung des 19-Hydroxy-19-methyl-PGE_2-methylesters und seines entsprechenden (15R)-Epimeren. Das (15R)-Epimere ist die Verbindung der Formel 205 des Reaktionsschemas 41.

0,602 g der gemischten Bis(THP-äther)-Verbindungen der Formel 202 werden mit dem Jones-Reagens oxydiert und dann unterwirft man sie einer Hydrolyse, um die THP-Schutzgruppen zu ersetzen.

Die bezüglich des Kohlenstoffatom 15 gemischten Epimeren werden voneinander durch eine Chromatographie auf einer HPLC-Säule getrennt, indem man als Elutionsmittel eine Mischung aus Aceton + Methylenchlorid im Mischungsverhältnis von 1:1 verwendet. Dabei erhält man zuerst 0,119 g der im Titel genannten (15R)-Verbindung und anschliessend 0,138 g der im Titel genannten (15S)-Verbindung.

Bei der Dünnschichtchromatographie auf Silicagel unter Verwendung einer Mischung aus Aceton + Methylenchlorid im Mischungsverhältnis von 3:1 als Laufmittel zeigt die (15R)-Verbindung einen R_f-Wert von 0,48 und die (15S)-Verbindung einen R_f-Wert von 0,36.

Die (15S)-Verbindung zeigt im kernmagnetischen Reso-

nanzspektrum Peaks bei 5,83–5,02, 4,56–3,33, 3,66, 3,04–1,34 und 1,20 δ.

Die (15S)-Verbindung besitzt im Infrarotspektrum Absorptionen bei 3450, 3000, 1740, 1430, 1360, 1300, 1230, 1150, 1070, 1000, 965, 900 und 760 cm^{-1}.

Die (15S)-Verbindung zeigt im Massenspektrum Linien bei 597, 3441, 581, 522, 507, 439, 349, 295 und 131.

Im kernmagnetischen Resonanzspektrum, in Infrarotspektrum und im Massenspektrum zeigt die (15R)-Verbindung Eigenschaften, die sehr ähnlich denjenigen der (15S)-Verbindung sind.

Präparation 10

Herstellung des 9-(Dimethyl-6-butylsilyl) -19-keto-$PGF_{2\alpha}$-bis(tetrahydropyranyläthers) und des 19-Keto-$PGF_{2\alpha}$-methylesters.

Der im Titel genannte Tetrahydropyranyläther ist die Verbindung der Formel 207 des Reaktionsschemas 42.

Der im Titel genannte Methylester ist die Verbindung der Formel 208 des Reaktionsschemas 42.

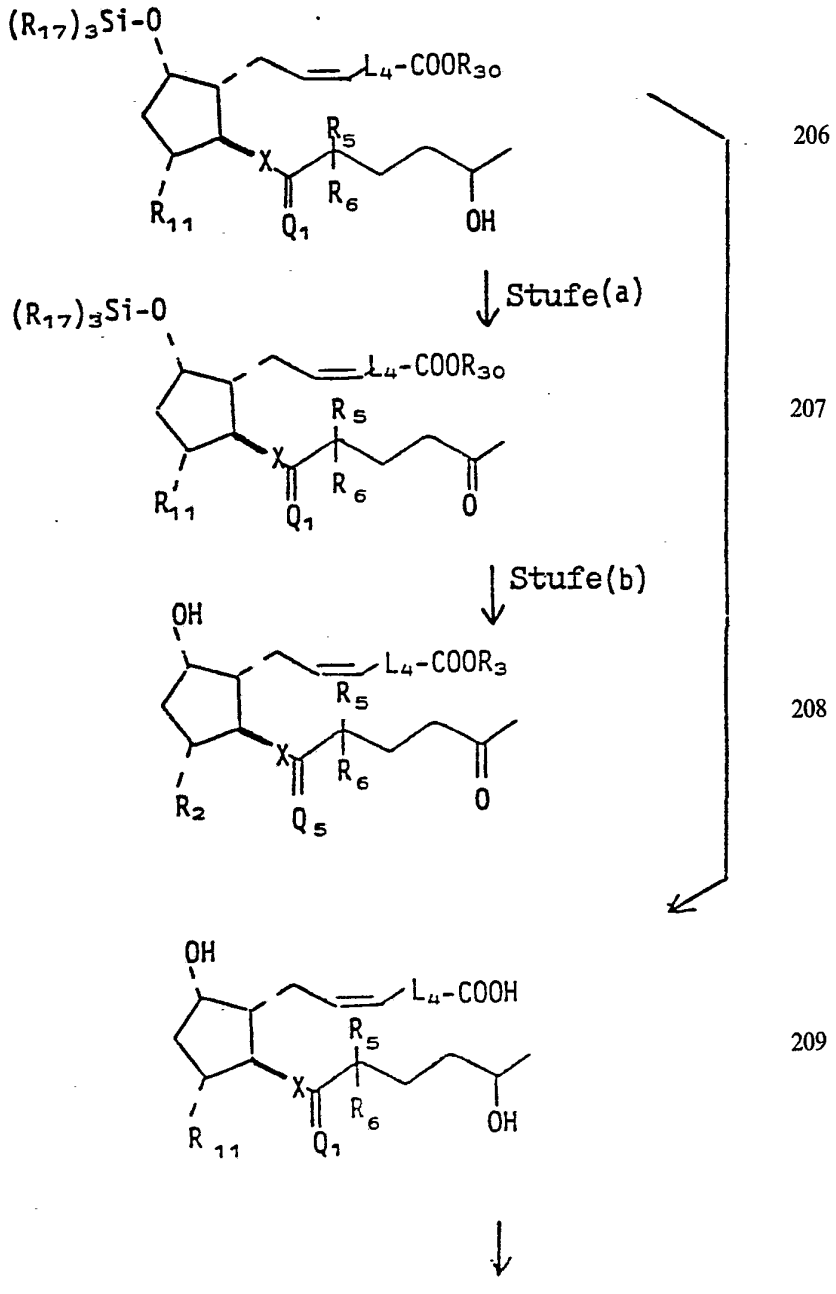
Es wird jetzt auf das Reaktionsschema 42 Bezug genommen.

Stufe (a) des Reaktionsschemas 42

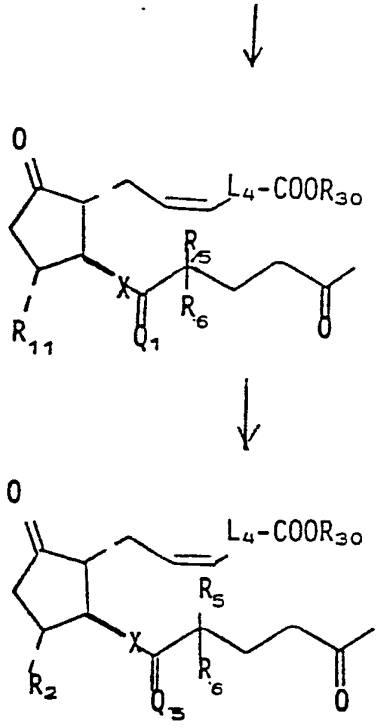
0,500 g der Verbindung der Formel 206 in 8 ml Methylenchlorid werden zum Collins-Reagens und Methylenchlorid bei einer Temperatur von 0 °C zugegeben. Das Collins-Reagens wurde aus 0,526 g an Chromsäure-anhydrid in 0,831 g Pyridin hergestellt.

Nachdem die Zugabe vollständig ist, rührt man die Mischung bei einer Temperatur von 25 °C während 1,2 Stunden und verdünnt dann mit 200 ml Äther, filtriert und konzentriert. Man erhält dabei 0,502 g eines Rückstandes, der aus der 9-Silyl-11,5-bis (THP-äther)-19-keto-verbindung der Formel 207 besteht.

Reaktionsschema 42



Reaktionsschema 42 (Fortsetzung)



210

211

Stufe (b) des Reaktionsschemas 42

Das Produkt aus der Stufe (a) wird in einer Mischung aus Tetrahydrofuran plus Essigsäure plus Wasser im Mischungsverhältnis von 3:20:10 bei einer Temperatur im Bereich von 47–50 °C während 4 Stunden hydrolysiert. Die Mischung wird konzentriert, und dann chromatographiert man, indem man mit einer Mischung aus Aceton plus Methylenchlorid im Mischungsverhältnis von 1:1 eluiert. Man erhält dabei 0,126 g der im Titel genannten Methylester-verbindung der Formel 208.

Bei der Dünnschichtchromatographie auf Silicagel unter Verwendung einer Mischung aus Aceton + Methylenchlorid im Mischungsverhältnis von 1:1 als Laufmittel besitzt diese Verbindung einen R_f-Wert von 0,33.

Im kernmagnetischen Resonanzspektrum findet man Peaks bei 5,87–5,06, 4,60–3,12, 3,65, 2,69–0,84 und 2,13 δ.

Im Infrarotspektrum liefert die Verbindung Absorptionen bei 3350, 2900, 1730, 1430, 1350, 1220, 1160 und 965 cm^{-1}.

Im Massenspektrum findet man Linien bei 598,3545, 583, 513, 508, 493, 423, 418, 217 und 187.

Stufe (c) des Reaktionsschemas 42

In dieser Stufe erfolgt die Herstellung des (15R)-19-Keto-$PGF_{2\alpha}$-methylesters der Formel 208 des Reaktionsschemas 42.

Wenn man statt des (3S)-Lacton-isomeren das entsprechende (3R)-Lacton-isomere einsetzt, dann erhält man die (15R)-19-Keto-$PGF_{2\alpha}$-methylester-verbindung der Formel 208. Diese zeigt bei der Dünnschichtchromatographie auf Silicagel unter Verwendung einer Mischung aus Methylenchlorid + Aceton im Mischungsverhältnis von 1:1 als Laufmittel einen R_f-Wert von 0,27.

Im kernmagnetischen Resonanzspektrum findet man Peaks bei 5,70–5,15, 4,10, 3,67, 3,20, 2,17 und 2,70–1,20 δ.

Im Infrarotspektrum zeigen sich Absorptionen bei 3300, 2990, 1710, 1420, 1350 und 965 cm^{-1}.

In einem Massenspektrum hoher Auflösung findet man eine Linie bei 598,3516.

Stufe (d) des Reaktionsschemas 42

In dieser Stufe erfolgt die Herstellung des 19-Keto-13,14-dihydro-$PGF_{1\alpha}$-methylesters.

Verfahrensstufe I

2,0 g an dem Ausgangsprodukt des Reaktionsschemas 42 der Formel 206, d.h. an dem 9-Dimethyl-t-butylsilyl-(19R,S)-19-hydroxy-$PGF_{2\alpha}$-11,15-bis(tetrahydropyran-2-yl-äther)-methylester werden an den Kohlenstoffatomen 5–6 und 13–14 reduziert, indem man eine katalytische Hydrierung in 75 ml Essigsäureäthylester unter Verwendung von 200 mg eines 5-prozentigen Palladium-auf-Kohle Katalysators durchführt. Dabei erhält man eine Mischung aus dem entsprechenden $PGF_{1\alpha}$-Produkt und dem entsprechenden 13,14-Dihydro-$PGF_{1\alpha}$-Produkt, und diese Mischung wird dann zu der entsprechenden 13,14-Dihydro-verbindung weiter hydriert.

Verfahrensstufe II

Unter Anwendung bekannter Oxydationsverfahren erhält man den entsprechenden 9-Silyl-11-15-bis(THP-äther)-13,14-dihydro-19-keto-$PGF_{1\alpha}$-methylester.

Anschliessend wird durch eine Hydrolyse in einer Mischung aus Tetrahydrofuran + Essigsäure + Wasser, die im Titel genannte Verbindung erhalten. Die Ergebnisse des kernmagnetischen Resonanzspektrums und der Dünnschichtchromatographie zeigen, dass die weniger polare Acetalform und auch die 19-Ketoform vorliegt.

Bei der Dünnschichtchromatographie auf Silicagel unter Verwendung des A–IX-Lösungsmittelsystems erhält man einen R_f-Wert von 0,26, sowei einen R_f-Wert von 0,54 und einen R_f-Wert von 0,67.

Beim kernmagnetischen Resonanzspektrum findet man Peaks bei 4,52–3,30, 3,62, 3,38, 3,00–0,87, 2,08 und 1,18 o.

Das Massenspektrum liefert Linien bei 512,3336, 528, 517, 497, 427, 422, 412, 369 und 217.

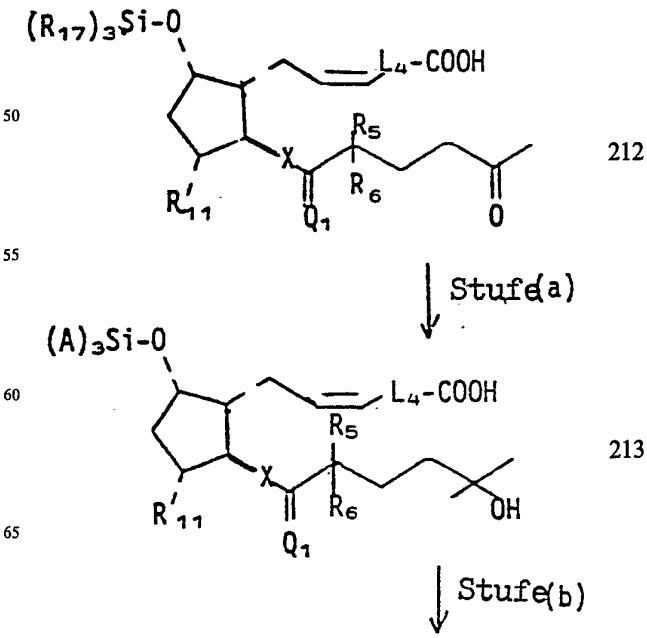
Präparation 11

Herstellung des 19-Hydroxy-19-methyl-$PGF_{2\alpha}$-methylesters.

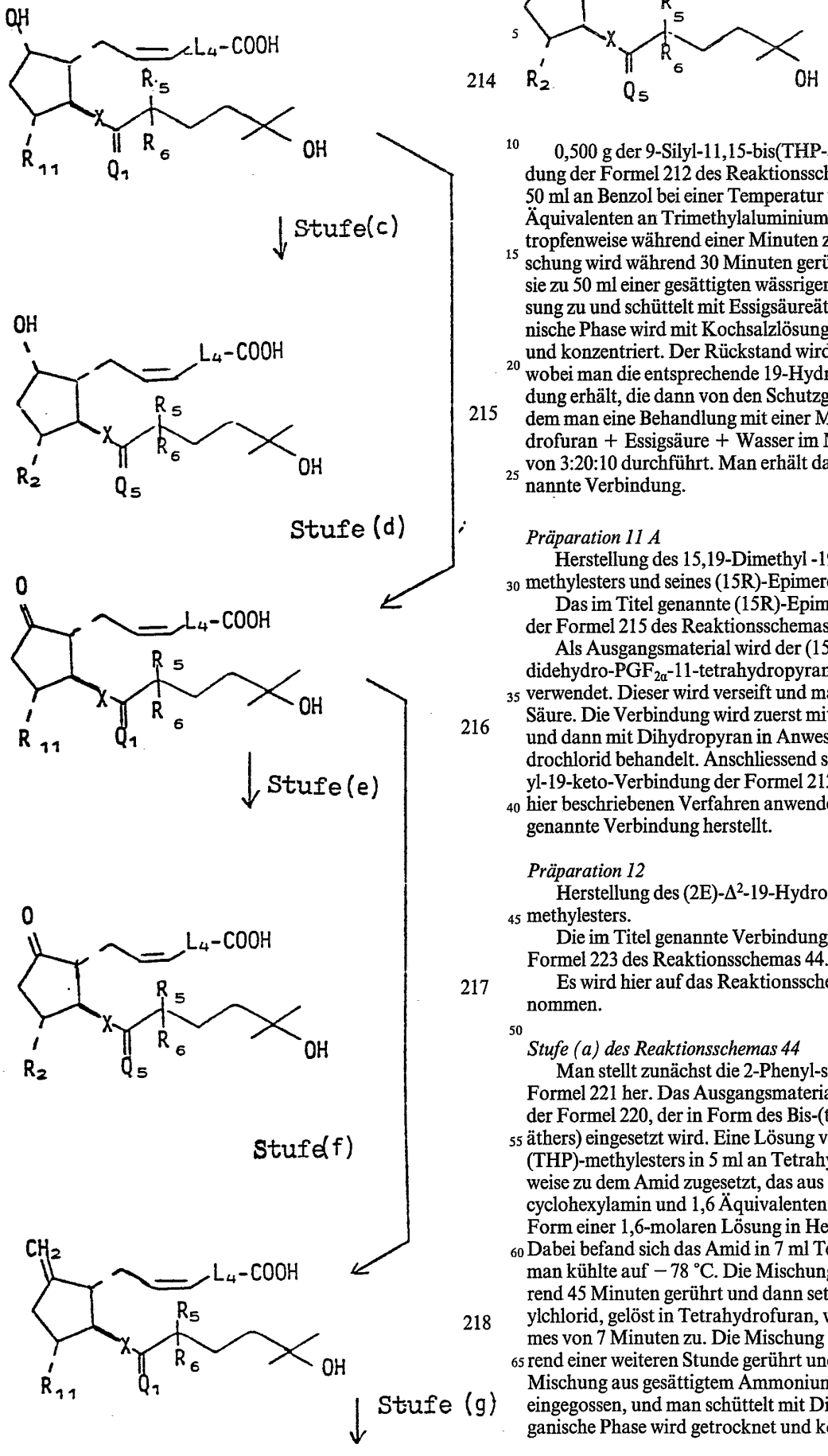
Die im Titel genannte Verbindung ist die Verbindung 215 des Reaktionsschemas 43.

Es wird jetzt auf das Reaktionsschema 43 Bezug genommen.

Reaktionsschema 43



Reaktionsschema 43 (Fortsetzung)



214

219

0,500 g der 9-Silyl-11,15-bis(THP-äther)-19-keto-Verbindung der Formel 212 des Reaktionsschemas 43 werden in 50 ml an Benzol bei einer Temperatur von etwa 25 °C mit 2,3 Äquivalenten an Trimethylaluminium behandelt, welches tropfenweise während einer Minuten zugesetzt wird. Die Mischung wird während 30 Minuten gerührt und dann gibt man sie zu 50 ml einer gesättigten wässrigen Ammoniumchloridlösung zu und schüttelt mit Essigsäureäthylester aus. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und konzentriert. Der Rückstand wird chromatographiert, wobei man die entsprechende 19-Hydroxy-19-methyl-Verbindung erhält, die dann von den Schutzgruppen befreit wird, indem man eine Behandlung mit einer Mischung aus Tetrahydrofuran + Essigsäure + Wasser im Mischungsverhältnis von 3:20:10 durchführt. Man erhält dabei die im Titel genannte Verbindung.

215

Präparation 11 A

Herstellung des 15,19-Dimethyl -19-hydroxy-$PGF_{2\alpha}$-methylesters und seines (15R)-Epimeren.

Das im Titel genannte (15R)-Epimere ist die Verbindung der Formel 215 des Reaktionsschemas 43.

Als Ausgangsmaterial wird der (15R,S)-15-Methyl-19,20-didehydro-$PGF_{2\alpha}$-11-tetrahydropyranyläther-methylester verwendet. Dieser wird verseift und man gewinnt die freie Säure. Die Verbindung wird zuerst mit dem Silylierungsmittel und dann mit Dihydropyran in Anwesenheit von Pyridinhydrochlorid behandelt. Anschliessend stellt man die 15-Methyl-19-keto-Verbindung der Formel 212 her, indem man die hier beschriebenen Verfahren anwendet und dann die im Titel genannte Verbindung herstellt.

216

Präparation 12

Herstellung des (2E)-Δ^2-19-Hydroxy-19-methyl-$PGF_{2\alpha}$-methylesters.

Die im Titel genannte Verbindung ist die Verbindung der Formel 223 des Reaktionsschemas 44.

Es wird hier auf das Reaktionsschema 44 Bezug genommen.

217

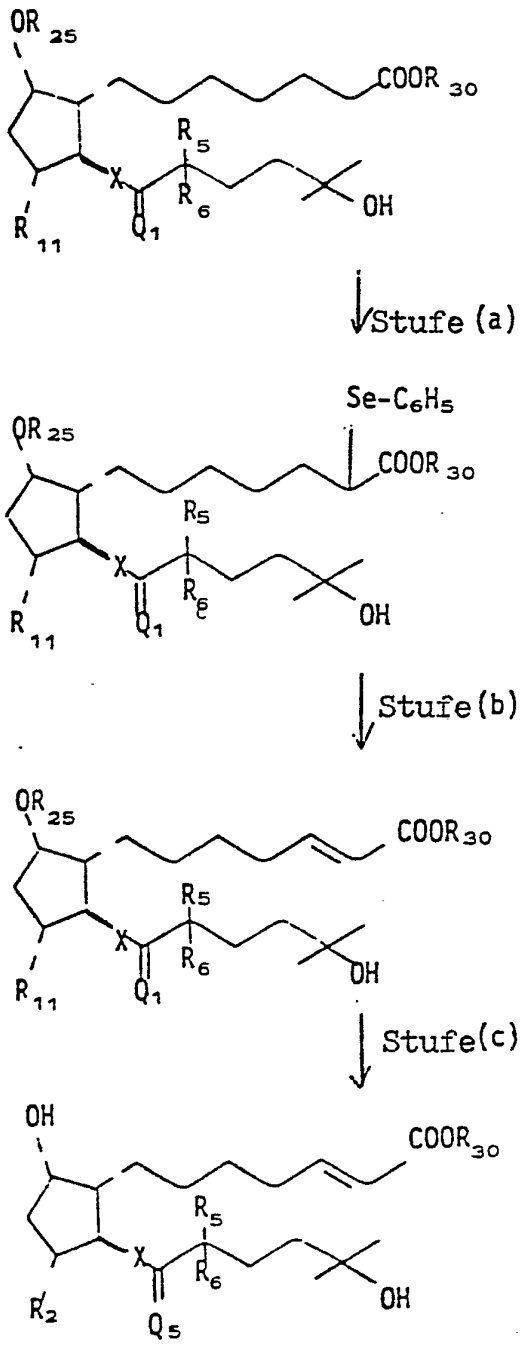
Stufe (a) des Reaktionsschemas 44

Man stellt zunächst die 2-Phenyl-selenidyl-verbindung der Formel 221 her. Das Ausgangsmaterial ist der Methylester der Formel 220, der in Form des Bis-(tetrahydropyran-2-yl-äthers) eingesetzt wird. Eine Lösung von 0,4 g dieses Bis-(THP)-methylesters in 5 ml an Tetrahydrofuran wird tropfenweise zu dem Amid zugesetzt, das aus 0,3 g an N-Isopropyl-cyclohexylamin und 1,6 Äquivalenten an n-Butyllithium in Form einer 1,6-molaren Lösung in Hexan hergestellt wurde. Dabei befand sich das Amid in 7 ml Tetrahydrofuran und man kühlte auf −78 °C. Die Mischung wird bei −78 °C während 45 Minuten gerührt und dann setzt man Phenylselenylchlorid, gelöst in Tetrahydrofuran, während eines Zeitraumes von 7 Minuten zu. Die Mischung wird bei −78 °C während einer weiteren Stunde gerührt und dann in 30 ml einer Mischung aus gesättigtem Ammoniumchlorid und Eiswasser eingegossen, und man schüttelt mit Diäthyläther aus. Die organische Phase wird getrocknet und konzentriert. Der Rück-

218

stand wird auf Silicagel chromatographiert, und man eluiert mit einer Mischung aus Essigsäureäthylester + Toluol im Mischungsverhältnis von 1:8. Dabei erhält man die Verbindung der Formel 221 des Reaktionsschemas 44.

Reaktionsschema 44



Stufe (b) des Reaktionsschemas 44

Aus den Verbindungen der Formel 221 werden die Δ^2-Verbindungen der Formel 222 durch eine oxydative Abspaltung der Selen enthaltenden Gruppierung hergestellt. Zu diesem Zweck wird das Produkt der Reaktionsstufe (a) in Methylenchlorid mit einer 10-prozentigen Wasserstoffperoxidlösung bei einer Temperatur von etwa 25 °C behandelt, indem man heftig während 1 Stunde rührt. Die organische Phase wird mit einer 5-prozentigen Natriumbicarbonatlösung, mit gesättigtem Natriumbicarbonat und mit einer Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und dann konzentriert, wobei man die Verbindung der Formel 222 des Reaktionsschemas 44 erhält.

Stufe (c) des Reaktionsschemas 44

Die im Titel genannte Verbindung der Formel 223 wird erhalten, indem man aus dem Produkt der Reaktionsstufe (b), also der Verbindung der Formel 222, die Schutzgruppen abspaltet, indem man sie bei einer Temperatur von 40 °C mit einer Mischung aus Essigsäure + Wasser + Tetrahydrofuran im Mischungsverhältnis von 20:10:3 behandelt.

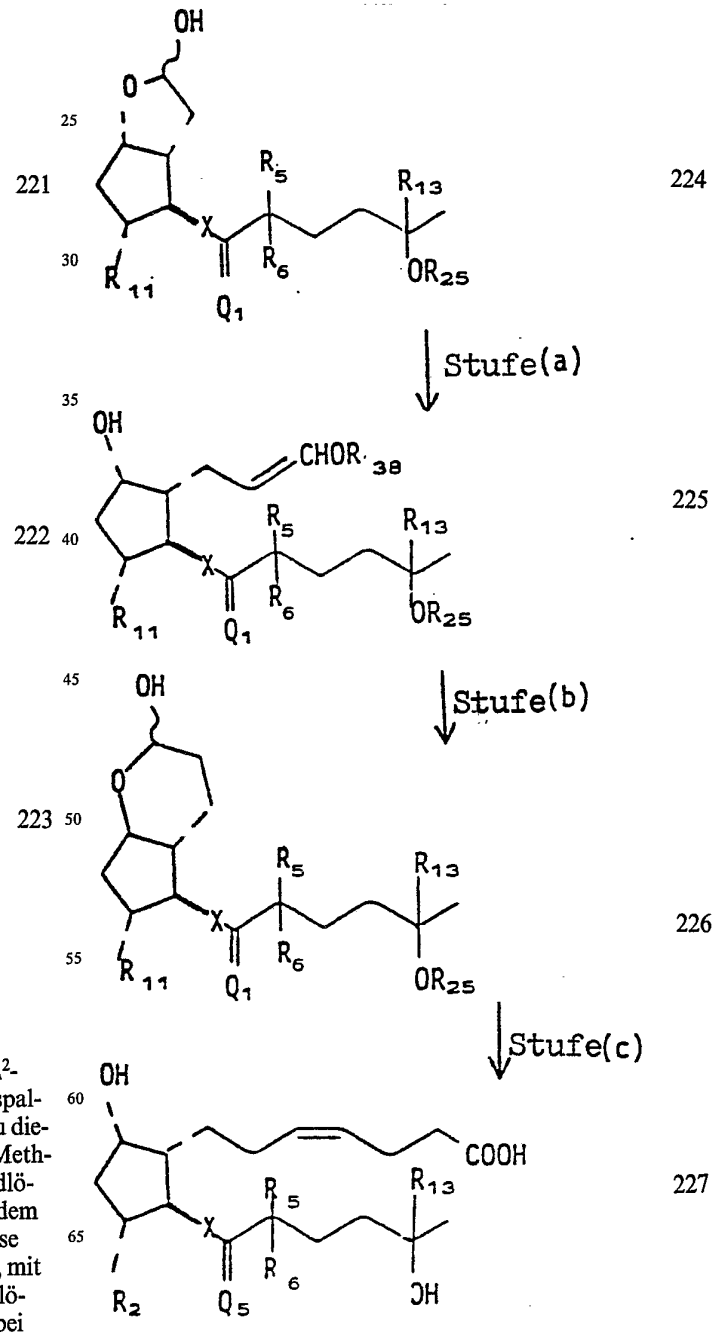
Präparation 13

Herstellung von (4Z)-Δ^4-19ε-Hydroxy-PGF-$_{1a}$.

Die im Titel genannte Verbindung ist die Verbindung der Formel 227 des Reaktionsschemas 45.

Es wird nunmehr auf das Reaktionsschema 45 Bezug genommen. Bei dem dort beschriebenen Verfahren wird zuerst ein 6-gliedriges Lactol der Formel 226 hergestellt.

Reaktionsschema 45



Stufe (a) des Reaktionsschemas 45

In der Stufe (a) dieses Reaktionsschemas wird der Enoläther der Formel 225 nach dem folgenden Verfahren hergestellt:

Eine Suspension aus 32,4 g an Methoxymethyltriphenylphosphonium-chlorid (bezüglich der Herstellung desselben sei auf die Veröffentlichung von Levine in J. Am. Chem. Soc. 80, 6150 (1958) verwiesen) in 150 ml an Tetrahydrofuran wird auf −15 °C gekühlt, und zu dieser Suspension setzt man 69,4 ml an einer 1,6-molaren Lösung von Butyllithium in 45 ml Tetrahydrofuran zu. Nach 30 Minuten wird dann eine Lösung von 10,4 g der Verbindung der Formel 224 in 90 ml Tetrahydrofuran zugesetzt. Die Verbindung der Formel 224 ist der 3α, 5α-Dihydroxy-2β-(3α, 7ξ-dihydroxy-trans-1- octenyl)-1α-cyclopentan-acetaldehyd-γ-lactol-tris(tetrahydropyranyläther), und es sei diesbezüglich auf die Veröffentlichung von J.C. Sih in «Prostaglandine» 13, 831-5 (1977) hingewiesen. Die Mischung wird 1 1/2 Stunden lang gerührt und erwärmt sich dabei auf etwa 25 °C, und anschliessend konzentriert man unter vermindertem Druck. Der entstandene Rückstand wird zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt,und die organische Phase wird getrocknet und konzentriert. Dieser Rückstand wird dann einer Chromatographie auf Silicagel unterworfen, indem man als Elutionsmittel eine Mischung aus Cyclohexan und Essigsäureäthylester im Mischungsverhältnis von 2:1 verwendet. Diejenigen Fraktionen, bei denen die Dünnschichtchromatographie zeigt, dass sie das Zwischenprodukt der Formel 225 enthalten, werden miteinander vereinigt und konzentriert, wobei man so diesen Enoläther der Formel 225 erhält.

Stufe (b) des Reaktionsschemas 45

Der so hergestellte Enoläther der Formel 225 wird in 20 ml Tetrahydrofuran mit 50 ml einer 66-prozentigen Essigsäure bei etwa 57 °C während 2 1/2 Stunden hydrolysiert. Die Mischung wird unter vermindertem Druck eingeengt. Man setzt dem Rückstand Toluol zu und konzentriert die Lösung nochmals. Schliesslich wird der Rückstand einer Chromatographie auf Silicagel unterworfen, indem man als Elutionsmittel eine Mischung aus Chloroform + Methanol im Mischungsverhältnis von 6:1 verwendet. Das Lactol der Formel 226 wird erhalten, indem man die geeigneten Fraktionen miteinander vereinigt und konzentriert.

Stufe (c) des Reaktionsschemas 45

In der Stufe (c) wird die im Titel genannte Verbindung wie folgt hergestellt:

Man stellt das 3-Carboxypropyltriphenyl-phosphoniumbromid her, indem man 156,8 g an Triphenylphosphin und 100 g an 4-Brombuttersäure in 125 ml Benzol 18 Stunden lang auf Rückfluss erhitzt. Das kristalline Produkt wird abfiltriert, mit Benzol gewaschen und aus einer Mischung von Äthanol + Essigsäurenitril + Äther umkristallisiert. Man erhält dabei 150 g des genannten Produktes, das einen Schmelzpunkt von 247–249 °C aufweist.

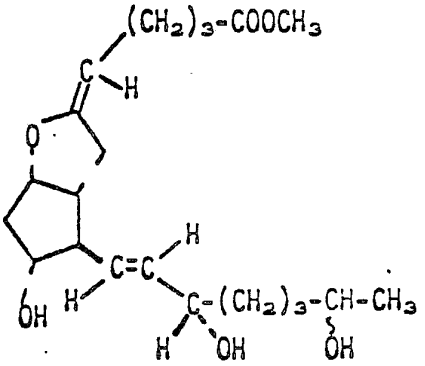
10,6 g an diesem Phosphoniumbromid werden dann zu Natrium-methylsulfinylcarbanid zugesetzt, das aus 2,08 g eines 57-prozentigen Natriumhydrides und 30 ml Dimethylsulfoxid hergestellt wurde, und das so erhaltene Wittig-Reagens wird dann mit dem Lactol der Formel 226, das in der Verfahrensstufe (b) erhalten wurde, in 20 ml Dimethylsulfoxid vermischt. Dann rührt man diese Mischung über Nacht und verdünnt mit etwa 200 ml an Benzol und wäscht mit einer Kaliumhydrogensulfatlösung. Die beiden Schichten werden mit Dichlormethan gewaschen und die organischen Phasen miteinander vereinigt, mit einer Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert. Der dabei erhaltene Rückstand wird einer Chromatographie über einem sauer gewaschenen Silicagel unterworfen, wobei als Elutionsmittel eine Mischung aus Essigsäureäthylester und isomeren Hexanen im Mischungsverhältnis von 3:1 verwendet wird. Diejenigen Fraktionen, bei denen man anhand der Dünnschichtchromatographie sieht, dass sie die im Titel genannte Verbindung enthalten, werden miteinander vereinigt und konzentriert, wobei man die im Titel genannte Verbindung erhält.

Die Herstellung von erfindungsgemässen Verbindungen wird nun anhand der folgenden Beispiele näher erläutert.

Beispiel 1

Herstellung des (5Z)-9-Desoxy-6,9α-epoxy-Δ^5- (19R,S) -19- hydroxy-PGF_1-methylesters.

Die im Titel genannte Verbindung ist die Verbindung der Formel 228.



Reaktionsstufe I

Es wird auf das Reaktionsschema 1 Bezug genommen. Man stellt zuerst die isomeren 5-Jod-verbindungen der Formel 17 her. Zu diesem Zweck wird eine Lösung aus 0,655 g des (19R,S)-19-hydroxy-$PGF_{2\alpha}$-methylesters der Formel 16, der gemäss Präparation 3 hergestellt wurde, in 14 ml Methylen-chlorid mit 14 ml einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumbicarbonat behandelt und man kühlt auf 0° bis 5 °C ab. Dann gibt man unter heftigem Rühren eine Lösung von 0,474 g Jod in 35 ml Methylen-chlorid zu. Die Mischung wird während einer Gesamtzeit von einer Stunde gerührt, wobei die Endtemperatur dann auf 10 °C gestiegen ist. Die organische Phase wird abgetrennt, mit einer 10%-igen wässrigen Natriumsulfitlösung gewaschen, getrocknet und konzentriert, wobei man 0,803 g eines Öles erhält. Dieses besteht hauptsächlich aus dem 6R,5R-Isomeren.

Stufe II

Die aus der Stufe I erhaltene Jod-verbindung wird in 32 ml Benzol mit 1,70 ml an 1,5-Diazabicyclo[4.30]-nonen-5, das als «DBN» abgekürzt wird, bei etwa 45 °C während 25 Stunden behandelt. Dann verdünnt man die Mischung mit 125 ml Benzol, welches 1% Triäthylamin enthält und wäscht mit Eiswasser und Kochsalzlösung, trocknet und konzentriert. Spuren an zurückbleibendem «DBN» werden entfernt, indem man in 150 ml an Benzol aufnimmt und mit Eiswasser wäscht. Die organische Phase wird getrocknet und konzentriert, wobei man 0,300 g der im Titel genannten Verbindung der Formel 228 erhält.

Bei einer Dünnschichtchromatographie unter Verwendung einer Mischung aus Aceton plus Hexan im Mischungsverhältnis von 3:1 als Laufmittel besitzt diese Verbindung einen Rf-Wert von 0,34.

Im kernmagnetischen Resonanzspektrum zeigen sich Peaks bei 5,52, 4,55, 4,30–3,60, 366, 2,90–1,30 und 1,13 δ.

Im Infrarotspektrum treten Absorptionen bei 3400, 2995, 1735, 1695, 1430 und 970 cm^{-1} auf.

In einem Massenspektrum mit hoher Auflösung findet man eine Linie bei 598, 3563.

Beispiel 2

Herstellung des (6R)-9-Desoxy-6,9α-epoxy- (19R,S) -19-hydroxy-PGF_1-methylesters und des entsprechenden (6S)-Isomeren.

Die im Titel zuerst genannte Verbindung ist die Verbindung der Formel 20 des Reaktionsschemas 2.

Stufe I

Eine Lösung aus 1,00 g des Δ^{19}-$PGF_{2\alpha}$-Bis(tetrahydropyranyläther)-methylesters, der nach Präparation 2 hergestellt wurde, in 23 ml Tetrahydrofuran wird tropfenweise zu einer Suspension von 1,545 g an Quecksilber-II-acetat in 23 ml Wasser und 23 ml Tetrahydrofuran gegeben. Man rührt während 2 1/2 Stunden bei einer Temperatur von etwa 25 °C. Dann kühlt man die Mischung auf 0°– 5 °C ab und behandelt mit 0,388 g an festem Natrium-borhydrid, das in kleinen Einzelportionen während eines Zeitraumes von 2 1/2 Minuten zugesetzt wird. Anschliessend wird die Mischung bei einer Temperatur von etwa 25 °C während 3 1/2 Minuten gerührt und man verdünnt mit 100 ml an Äther. Die Lösung wird von dem Quecksilber abdekantiert und abgetrennt. Die wässrige Phase wird weiter mit Äther ausgeschüttelt und die vereinigten organischen Phasen werden konzentriert. Der Rückstand wird in 300 ml Äther aufgenommen, mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und konzentriert, wobei man 1,230 g an einem Öl erhält. Dieses enthält die Bis-(THP-äther) der im Titel genannten Verbindungen.

Stufe II

Aus dem in der Stufe I gewonnenen Produkt werden die Schutzgruppen abgespaltet, indem man dieses in einer Mischung aus Essigsäure plus Wasser plus Tetrahydrofuran im Mischungsverhältnis von 20:10:3 bei einer Temperatur von etwa 45 °C während 2 1/2 Stunden behandelt. Die Mischung wird konzentriert und schliesslich einer azeotropen Destillation mit Benzol unterworfen, wobei man eine Mischung der Epimeren bezüglich des Kohlenstoffatomes 6 der Formel 20 des Reaktionsschemas 2 erhält.

Stufe III

Das so erhaltene Produkt wird einer Chromatographie nach dem HPLC-Verfahren unter Verwendung einer Säule B der Firma Merck unterworfen. Als Elutionsmittel wird eine Mischung aus Aceton plus Hexan im Mischungsverhältnis von 2:1 verwendet, um die weniger stark polare Fraktion zu eluieren. Diese ist der (6R)-9-Desoxy-6,9α-epoxy-(19R,S)-19-hydroxy-PGF_1-methylester, und man erhält 0,086 g dieses Produktes.

Bei der Dünnschichtchromatographie unter Verwendung einer Mischung aus Aceton plus Hexan im Mischungsverhältnis von 3:1 als Laufmittel besitzt dieses Material einen Rf-Wert von 0,28.

Im kernmagnetischen Resonanzspektrum zeigen sich Linien bei 5,50, 4,35–3,10, 3,67, 2,60–1,30 und 1,13 δ.

Ein Massenspektrum hoher Auflösung liefert eine Linie bei 600, 3681.

Man erhielt auch eine stärker polare Fraktion und zwar in einer Menge von 0,150 g. Diese war der (6S)-9-Desoxy-6,9α-epoxy-(19R,S)-19-hydroxy-PGF_1-methylester.

Im Massenspektrum unter Verwendung einer Mischung aus Aceton plus Hexan im Mischungsverhältnis von 3:1 als Laufmittel zeigte dieser einen Rf-Wert von 0,25.

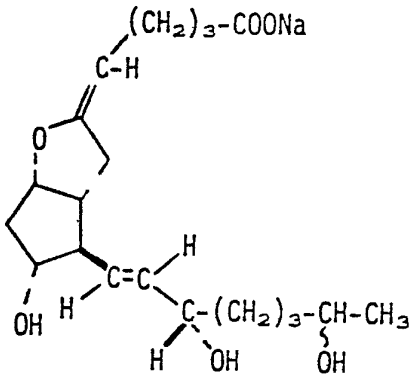
Im kernmagnetischen Resonanzspektrum traten Linien bei 5,50, 4,40, 4,25–3,30, 3,67, 2,65–1,30 und 1,13 δ auf.

Ein Massenspektrum hoher Auflösung zeigte eine Linie bei 600, 3705.

Beispiel 3

Herstellung des Natriumsalzes des (5Z)-9-Desoxy-6,9α-epoxy- Δ^5-(19R,S)-19-hydroxy-PGF_1.

Die im Titel genannte Verbindung besitzt die folgende Formel 240.



Eine Lösung aus 0,140 g des Methylesters des (5Z)-9-Desoxy -6,9α- epoxy-Δ^5- (19R,S) -19- hydroxy-PGF_1, der gemäss Beispiel 1 hergestellt wurde, in 6 ml Methanol und 4 ml Wasser wird mit 4,10 ml einer 0,1 n wässrigen Natriumhydroxidlösung bei einer Temperatur von etwa 25 °C während 25 Stunden behandelt. Die Mischung wird konzentriert und schliesslich gefriergetrocknet, wobei man die im Titel genannte Verbindung in Form eines weissen freifliessenden Feststoffes erhält. Die Ausbeute betrug 0,130 g und das Produkt besass einen Schmelzpunkt von 152–158 °C.

In einem Massenspektrum mit hoher Auflösung zeigte sich eine Linie bei 656, 3761.

Beispiel 4

Herstellung des (5Z)-9-Desoxy-6,9α-epoxy-Δ^5-(19R,S) -19-hydroxy-PGF_1-4-acetylphenylesters.

Es werden 2 Methoden zur Herstellung dieses Esters beschrieben.

Methode I

Dieses Verfahren wird über die gemischten Säure-anhydride durchgeführt.

Eine gerührte Suspension von 0,195 g des Natriumsalzes des 19-Hydroxy-PGF_2, das nach dem Verfahren gemäss Beispiel 2 hergestellt wurde, in 15 ml Methylen-chlorid und 0,120 g an Triäthylamin wird bei einer Temperatur von etwa 0 °C mit 0,0656 g an Chlorameisensäure-isobutylester in 1 ml an Methylen-chlorid behandelt. Die Mischung wird bei einer Temperatur von etwa 25 °C während 2 Stunden gerührt, und dann kühlt man wieder auf etwa 0 °C ab und behandelt mit 0,0653 g an 4-Hydroxyacetophenon in 1 ml an Methylen-chlorid, welches etwa 0,25 ml an Triäthylamin enthält. Die Mischung wird bei einer Temperatur von etwa 25 °C während 1 Stunde gerührt, dann kühlt man auf 0 °C ab und verdünnt mit 25 ml einer Mischung aus Methylen-chlorid plus Triäthylamin im Mischungsverhältnis von 95:5. Anschliessend wäscht man mit einer 5%-igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung und mit einer kalten 0,1 n Kaliumhydroxid-lösung. Die organische Phase wird dann getrocknet und konzentriert, wobei man die im Titel genannte Verbindung erhält.

Methode II

Es handelt sich hiebei um die 2-Halogen-pyridiniumsalz-methode.

Eine Lösung aus 1,04 g des Natriumsalzes des 19-Hydroxy-PGF_2, das nach dem Verfahren gemäss Beispiel 3 hergestellt wurde, in 35 ml an Dimethylformamid und 0,352 g an Triäthylamin wird mit 0,81 g an 2-Brom-1-methyl-pyridiniumjodid bei einer Temperatur von 25 °C während 1 Stunde behandelt. Bezüglich des 2-Brom-1-methyl-pyridinium-jodids sei auf die Veröffentlichung im J. Chem. Soc., Perkins Trans., 2 (1974) 790 verwiesen. Die Mischung wird dann mit 0,364 g an 4-Hydroxyacetophenon in 2 ml an Dimethylformamid und 0,4 g an Triäthylamin bei einer Temperatur von etwa 25 °C behandelt. Dann rührt man die Mischung etwa 16 Stunden lang und giesst sie in Eiswasser ein, welches 4 ml an 1 n Kaliumhydroxid enthält, und man schüttelt mit Diäthyläther aus. Die organische Phase wird mit einer kalten 0,02 n Lösung von Kaliumhydroxid gewaschen, getrocknet und konzentriert, wobei man die im Titel genannte Verbindung erhält.