

①9



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤1 Int. Cl.³: C 07 D 307/935
C 07 D 311/94
C 07 D 405/06
A 61 K 31/335



⑪

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

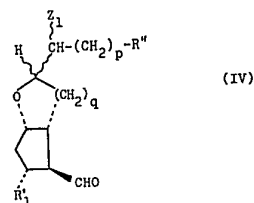
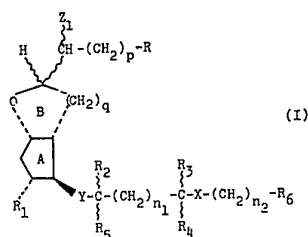
⑫ PATENTSCHRIFT A5

636 096

②1 Gesuchsnummer:	49/78	⑦3 Inhaber:	Farmitalia Carlo Erba S.p.A., Milano (IT)
②2 Anmeldungsdatum:	03.01.1978	⑦2 Erfinder:	Carmelo Gandolfi, Milano (IT) Carlo Passarotti, Gallarate/Varese (IT) Alessandro Andreoni, Cologno Monzese/Milano (IT) Angelo Fumagalli, Monza/Milano (IT) Franco Faustini, Milano (IT) Roberto Ceserani, Milano (IT) Maria Maddalena Usardi, Milano (IT)
③0 Priorität(en):	31.12.1976 IT 31041/76 14.01.1977 IT 19283/77 14.03.1977 IT 21171/77 21.03.1977 IT 21412/77 31.03.1977 IT 21863/77	⑦4 Vertreter:	A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG, Patentanwälte, Basel
②4 Patent erteilt:	13.05.1983		
④5 Patentschrift veröffentlicht:	13.05.1983		

⑤4 Bicyclische Prostaglandine, Verfahren zu ihrer Herstellung und pharmazeutische Präparate.

⑤7 Die Verbindungen entsprechen der Formel:

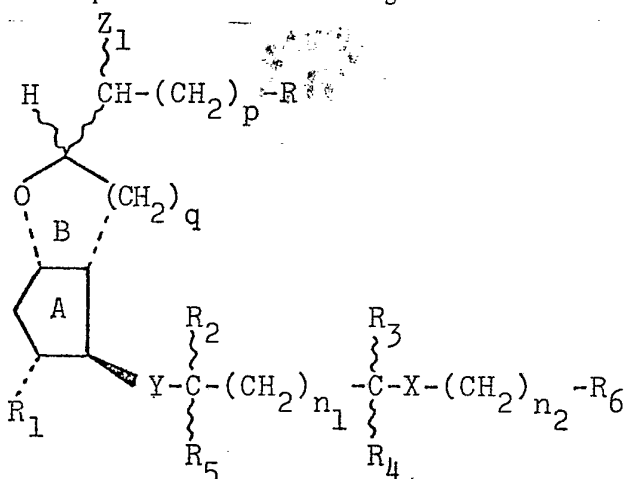


welcher verschiedene weitere Umsetzungen zur Bildung anderer Verbindungsgruppen innerhalb der Formel I folgen.

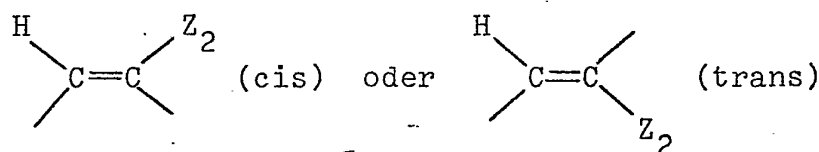
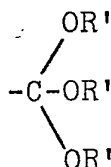
in welcher die Symbole die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben. Sie können in der Human- oder Veterinärmedizin allgemein für die gleichen therapeutischen Indikationen wie die natürlichen Prostaglandine verwendet werden; je nach der Art der Substitution erweisen sie sich weniger empfindlich gegenüber der 15-Prostaglandin-dehydrogenase und selektiver in ihrer Wirkung. Erste Verfahrensstufe bei der Herstellung ist eine Wittig-Reaktion auf eine Verbindung der Formel:

PATENTANSPRÜCHE

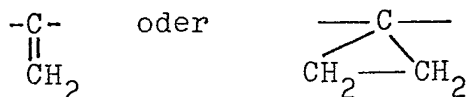
1. Therapeutisch wirksame Verbindungen der Formel



worin R (a) eine freie oder veresterte Carboxylgruppe, (b) eine Gruppe der Formel



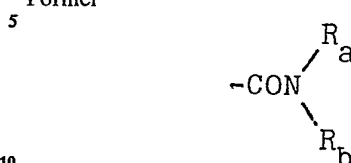
steht, wobei Z₂ Wasserstoff oder Halogen bedeutet, eines der Symbole R₂ und R₅ Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkynyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Aryl bedeutet und das andere Hydroxyl, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Aralkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im Alkoxyrest bedeutet oder R₂ und R₅ zusammen die Oxogruppe bilden, jedes der Symbole R₃ und R₄, die gleiche oder verschiedene Bedeutung haben, Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Fluor bedeutet oder R₃ und R₄ zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Gruppe der Formel



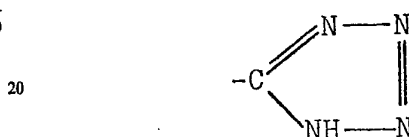
bilden, jedes der Symbole n₁ und n₂, die gleiche oder verschiedene Bedeutung haben, 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis 6 bedeutet, X Sauerstoff, Schwefel oder die Gruppe -(CH₂)_m bedeutet, wobei m 0 oder 1 bedeutet, und R₆ (a') Wasserstoff, (b') Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, (c') einen cycloaliphatischen Rest mit 3 bis 9 Kohlenstoffatomen, der unsubstituiert oder durch einen oder mehrere aus Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen gewählte Substituenten substituiert ist, (d') Aryl, das unsubstituiert oder durch einen oder mehrere aus Halogen, Halogenalkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen gewählte Substituenten substituiert ist, oder (e') einen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ring, der unsubstituiert oder durch einen oder mehrere aus Halogen, Halogenalkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffato-

2

worin jedes der Symbole R', die gleiche oder verschiedene Bedeutung haben, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet, (c) Hydroxymethyl, (d) eine Gruppe der Formel



worin R_a und R_b, die gleich oder verschieden sind, Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkanoyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten, (e) den Rest der Formel



oder (f) Cyano bedeutet, Z₁ Wasserstoff oder Halogen bedeutet, p 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis 7 bedeutet, q 1 oder 2 bedeutet, R₁ Wasserstoff, Hydroxyl, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Aralkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im Alkoxyrest oder Acyloxy bedeutet, Y für -CH₂CH₂-, -C≡C-,

30

men, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen gewählte Substituenten substituiert ist, bedeutet, und deren pharmazeutisch unbedenklichen Salze.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Z₁ Wasserstoff bedeutet.

3. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Z₁ Halogen bedeutet.

4. Verbindungen nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass Z₁ Chlor oder Brom bedeutet.

5. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R eine freie, als Salz vorliegende oder veresterte Carboxylgruppe bedeutet.

6. Verbindungen nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass R eine Gruppe der Formel -COOR_c bedeutet, wobei R_c Alkyl mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen oder Alkenyl mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen bedeutet.

7. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass p eine ganze Zahl von 1 bis 3 bedeutet.

8. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R₁ Wasserstoff oder Hydroxyl bedeutet.

9. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R₃ und R₄, die gleich oder verschieden sind, Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Fluor bedeuten.

10. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass n₁ 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis 3 bedeutet.

11. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass n₂ eine ganze Zahl von 1 bis 3 bedeutet.

12. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R₆ Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet.

13. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R₆ eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen

bedeutet, die gegebenenfalls durch Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und/oder Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist.

14. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R_6 Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen und/oder Halogenalkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und/oder Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und/oder Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist.

15. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R_6 einen monocyclischen Heterocyclus bedeutet.

16. Verbindungen nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass R_6 Tetrahydrofuryl, Tetrahydropyranyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl oder Pyridazinyl bedeutet.

17. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R_6 einen bicyclischen Heterocyclus bedeutet.

18. Verbindungen nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass R_6 2-Oxa-bicyclo-[3,3,0]-Octyl, 2-Oxa-bicyclo-[3,4,0]-nonyl, 2-Thia-bicyclo-[3,3,0]-octyl, 2-Thia-bicyclo-[3,4,0]-nonyl oder deren aromatische Analoge bedeutet.

19. Als Verbindungen nach Anspruch 1, die folgenden: 13t-6 α H-6(9 α)-Oxyd-11 α ,15R-dihydroxy-16-methyl-16-butoxy-18,19,20-tri-nor-prostensäuremethylester, das 15S-Hydroxy-epimer und die 6 β H-Diastereoisomere davon; 13t-6 β H-6(9 α)-Oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-16-cyclohexyloxy-17,18,19,20-tetra-nor-13-prostensäuremethylester und 6 β H-6(9 α)-Oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-16-cyclohexyloxy-17,18,19,20-tetra-nor-prost-13-insäuremethylester.

20. Als Verbindungen nach Anspruch 1, die folgenden: 13t-6 α H-6(9 α)-Oxyd-11 α ,15R-dihydroxy-16(SR)-fluor-17-cyclohexyl-18,19,20-tri-nor-prost-13-ensäuremethylester und das 15S-Epimer davon; 13t-6 β H-6(9 α)-Oxyd-11 α ,15R-dihydroxy-16(S,R)-fluor-17-cyclohexyl-18,19,20-tri-nor-prost-13-ensäuremethylester und dessen 15S-Epimer;

13t-6 β H-6(9 α)-Oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-16-difluor-17-cyclohexyl-18,19,20-tri-nor-prost-13-ensäuremethylester;

13t-6 β H-6(9 α)-Oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-17-cyclopentyl-18,19,20-tri-nor-prost-13-ensäuremethylester;

13t-6 β H-6(9 α)-Oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-17-cyclohexyl-18,19,20-tri-nor-prost-13-ensäuremethylester;

6 α H-6(9 α)-Oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-17-cyclohexyl-18,19,20-tri-nor-prost-13-insäure;

6 β H-6(9 α)-Oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-17-cyclohexyl-18,19,20-tri-nor-prost-13-insäure;

6 β H-6(9 α)-Oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-16-fluor-17-cyclohexyl-18,19,20-tri-nor-prost-13-insäure sowie das entsprechende 6 α H-Diastereoisomer;

11 α ,15S-Dihydroxy-17-cyclohexyl-20,19,18-tri-nor-6 α H-6(9 α)-oxyd-prost-13-insäuremethylester und

13t-11 α ,15S-Dihydroxy-6 α H-6(9 α)-oxyd-16S-fluor-17-cyclohexyl-20,19,18-tri-nor-prost-13-ensäuremethylester und dessen 6 β H-Diastereoisomer.

21. Als Verbindungen nach Anspruch 1, die folgenden:

6 β H-6(9 α)-Oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-prost-13-insäure;

6 β H-6(9 α)-Oxyd-11 α ,15R-dihydroxy-prost-13-insäure;

6 β H-6(9 α)-Oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-16S-methyl-prost-13-insäure und der entsprechende Methylester;

6 β H-6(9 α)-Oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-16S,20-dimethyl-prost-13-insäure;

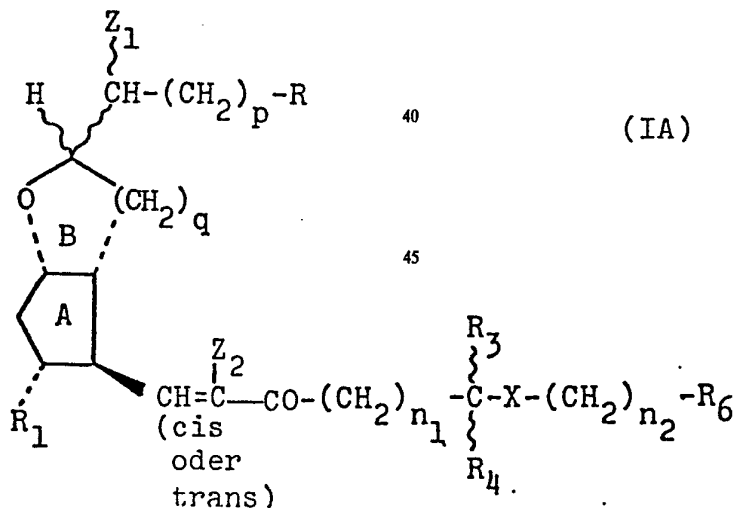
6 β H-6(9 α)-Oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-16R-methyl-prost-13-insäure;

6 β H-6(9 α)-Oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-16S-fluor-prost-13-insäure;

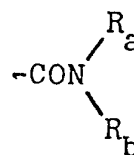
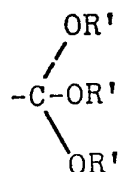
6 β H-6(9 α)-Oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-16,16-difluor-prost-13-insäure;

6 β H-6(9 α)-Oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-20-methyl-prost-13-insäure.

22. Verfahren zur Herstellung von therapeutisch wirksamen Verbindungen der Formel

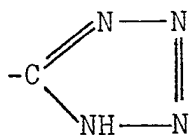


worin R (a) eine freie oder veresterte Carboxylgruppe, (b) eine Gruppe der Formel

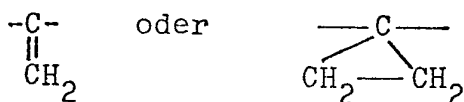


worin jedes der Symbole R' , die gleiche oder verschiedene Bedeutung haben, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet, (c) Hydroxymethyl, (d) eine Gruppe der Formel

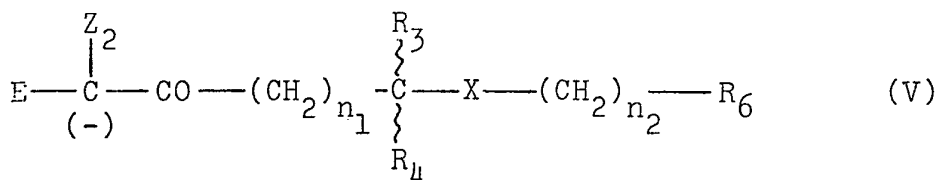
worin R_a und R_b , die gleich oder verschieden sind, Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkanoyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten, (e) den Rest der Formel



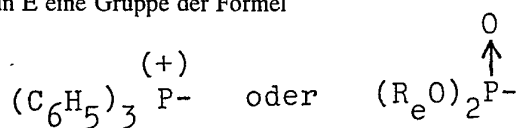
oder (f) Cyano bedeutet, Z_1 Wasserstoff oder Halogen bedeutet, p 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis 7 bedeutet, q 1 oder 2 bedeutet, R_1 Wasserstoff, Hydroxyl, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Aralkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im Alkoxyrest oder Acyloxy bedeutet, Z_2 Wasserstoff oder Halogen bedeutet, jedes der Symbole R_3 und R_4 , die gleiche oder verschiedene Bedeutung haben, Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Fluor bedeutet oder R_3 und R_4 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Gruppe der Formel



bilden, jedes der Symbole n_1 und n_2 , die gleiche oder verschiedene Bedeutung haben, 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis 6 bedeutet, X Sauerstoff, Schwefel oder die Gruppe $-(CH_2)_m$ bedeutet, wobei m 0 oder 1 bedeutet, und R_6 (a') Wasserstoff, (b') Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, (c') einen cycloaliphatischen Rest mit 3 bis 9 Kohlenstoffatomen, der unsubstituiert oder durch einen oder mehrere aus Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen gewählte Substituenten substituiert ist, (d') Aryl, das unsubstituiert oder durch einen oder mehrere aus Halogen, Halogenalkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen gewählte Substituenten substituiert ist, oder (e') einen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ring, der unsubstituiert oder durch einen oder mehrere aus Halogen, Halogenalkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen gewählte Substituenten substituiert ist, bedeutet, und deren pharmazeutisch unbedenklichen Salze,

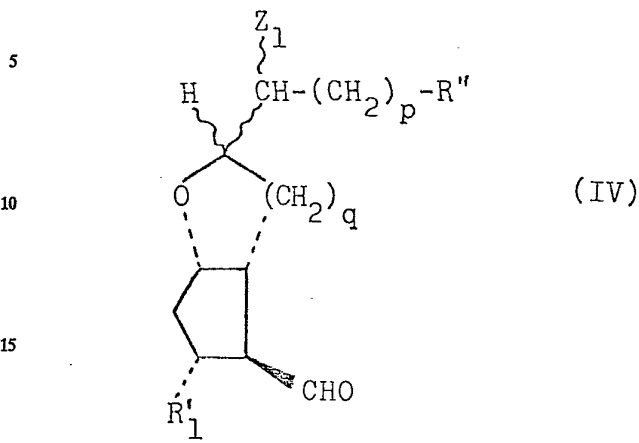


worin E eine Gruppe der Formel

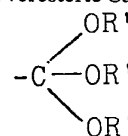


bedeutet, wobei jedes der Symbole R_e , die gleiche oder verschiedene Bedeutung haben, Alkyl oder Aryl bedeutet, umsetzt,

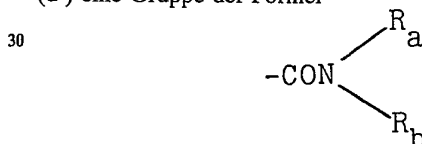
dadurch gekennzeichnet, dass man eine entsprechende Verbindung der Formel



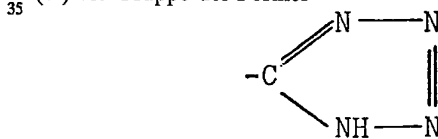
20 worin R'' (a'') eine freie oder veresterte Carboxylgruppe, (b'') eine Gruppe der Formel



25 (c'') eine Gruppe der Formel $-CH_2-R_7$, worin R_7 Hydroxyl oder eine durch Verätherung geschützte Hydroxylgruppe bedeutet, (d'') eine Gruppe der Formel



30 (e'') die Gruppe der Formel



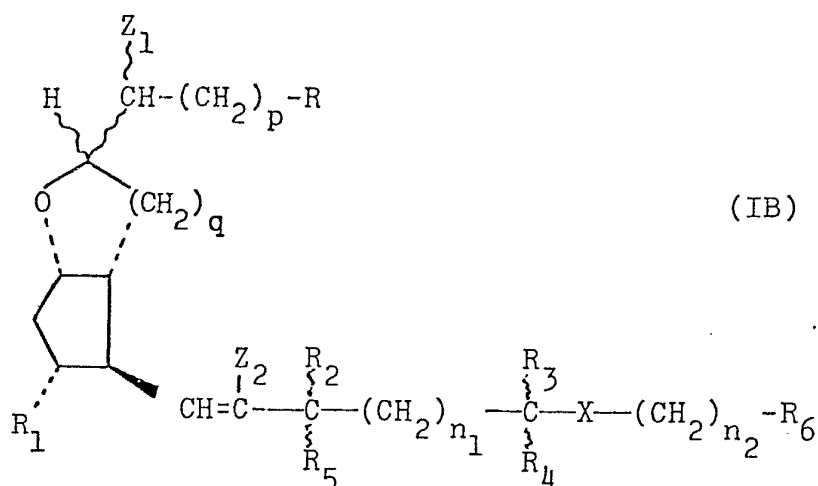
40 oder (f'') Cyano bedeutet, R'_1 Wasserstoff, Hydroxyl, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Aralkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im Alkoxyrest, Acyloxy oder eine durch Verätherung geschützte Hydroxylgruppe bedeutet, eines der Symbole R'_2 und R'_5 Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkynyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Aryl bedeutet und das andere Hydroxyl, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Aralkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im Alkoxyrest oder eine durch Verätherung geschützte Hydroxylgruppe bedeutet oder R'_2 und R'_5 zusammen die Oxo-

50 gruppe bilden, mit einer Verbindung der Formel

allfällig vorhandene Schutzgruppen abspaltet und die erhaltene Verbindung gegebenenfalls in ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz überführt.

23. Verfahren nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, dass man ein erhaltenes Isomerengemisch in die einzelnen Isomeren auf trennt.

24. Verfahren zur Herstellung von therapeutisch wirksamen Verbindungen der Formel



in welcher eines der Symbole R_2 und R_5 Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkynyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Aryl bedeutet und das andere Hydroxyl bedeutet und die anderen Symbole die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, und deren pharmazeutisch unbedenklichen Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren gemäss Anspruch 22 eine Verbindung der Formel IA herstellt und diese mit einem Grignardreagens der Formel $R''-MgHal$, worin Hal Halogen und R'' Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkynyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Aryl bedeutet, umsetzt.

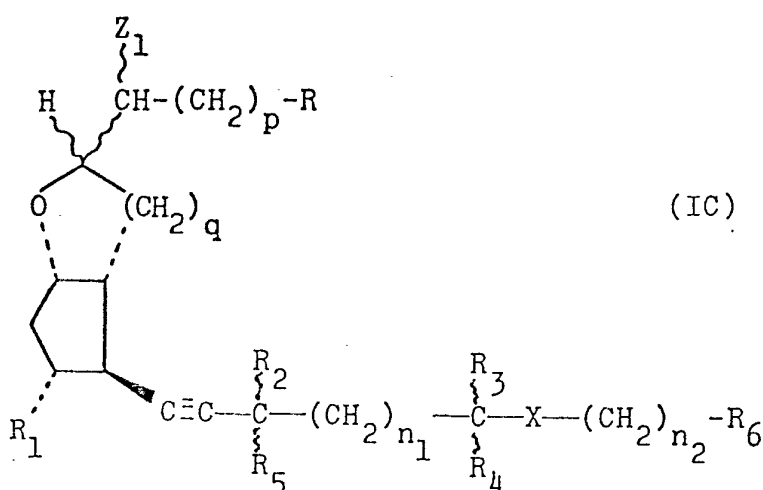
25. Verfahren zur Herstellung von therapeutisch wirksamen Verbindungen der im Anspruch 24 gegebenen Formel IB, in welcher eines der Symbole R_2 und R_5 Wasserstoff und das andere Hydroxyl bedeutet und die anderen Symbole die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, und deren pharmazeutisch unbedenklichen Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren gemäss Anspruch 22 eine Verbindung der Formel IA herstellt und diese reduziert.

26. Verfahren zur Herstellung von therapeutisch wirksamen Verbindungen der im Anspruch 1 gegebenen Formel I, in welcher eines der Symbole R_2 und R_5 Alkoxy mit 1 bis 6

Kohlenstoffatomen oder Aralkoxy bedeutet und das andere Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkynyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Aryl bedeutet und die anderen Symbole die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, und deren pharmazeutisch unbedenklichen Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren gemäss Anspruch 24 eine Verbindung der Formel IB herstellt und diese gemäss der Bedeutung von R_2 bzw. R_5 veräthert.

27. Verfahren zur Herstellung von therapeutisch wirksamen Verbindungen der im Anspruch 1 gegebenen Formel I, in welcher eines der Symbole R_2 und R_5 Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Aralkoxy und das andere Wasserstoff bedeutet und die anderen Symbole die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, und deren pharmazeutisch unbedenklichen Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren gemäss Anspruch 25 Verbindungen der Formel IB, in welcher eines der Symbole R_2 und R_5 Wasserstoff und das andere Hydroxyl bedeutet, herstellt und diese gemäss der Bedeutung von R_2 bzw. R_5 veräthert.

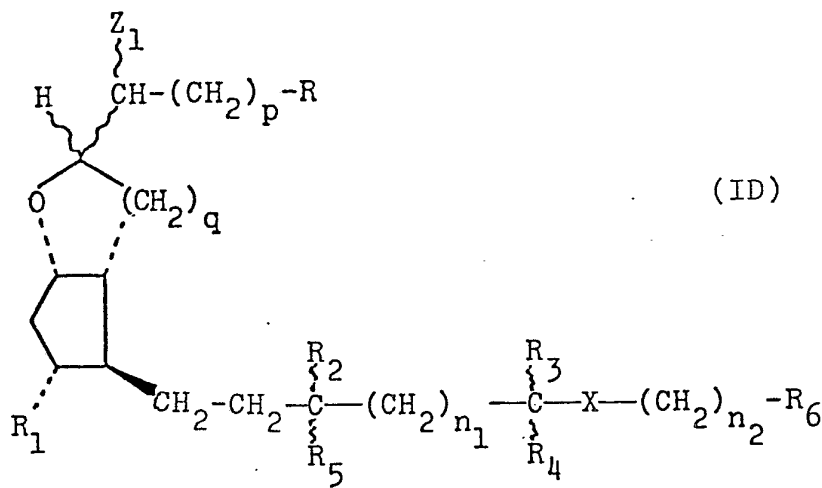
28. Verfahren zur Herstellung von therapeutisch wirksamen Verbindungen der Formel



in welcher die Symbole die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, und deren pharmazeutisch unbedenklichen Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren gemäss Anspruch 24 eine Verbindung der Formel IB, in welcher Z_1 Wasserstoff und Z_2 Halogen bedeutet, herstellt und diese unter

Verwendung eines Halogenwasserstoffabspaltungsmittels einer Halogenwasserstoffabspaltung unterwirft.

29. Verfahren zur Herstellung von therapeutisch wirksamen Verbindungen der Formel



in welcher die Symbole die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, und deren pharmazeutisch unbedenklichen Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren gemäss Anspruch 24 eine Verbindung der Formel IB, in welcher Z₂ Wasserstoff bedeutet, herstellt und diese hydriert.

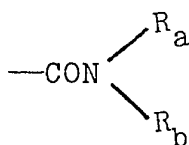
30. Verfahren zur Herstellung von therapeutisch wirksamen Verbindungen der im Anspruch 1 gegebenen Formel I, in welcher R eine veresterte Carboxylgruppe bedeutet und die anderen Symbole die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I, in welcher R eine freie Carboxylgruppe bedeutet, verestert.

31. Verfahren zur Herstellung von therapeutisch wirksamen Verbindungen der im Anspruch 1 gegebenen Formel I, in welcher R eine freie Carboxylgruppe bedeutet und die anderen Symbole die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, und deren pharmazeutisch unbedenklichen Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I, in welcher R eine veresterte Carboxylgruppe bedeutet, verseift.

32. Verfahren zur Herstellung von therapeutisch wirksamen Verbindungen der im Anspruch 1 gegebenen Formel I, in welcher R₁ Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Aralkoxy bedeutet und die anderen Symbole die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, und deren pharmazeutisch unbedenklichen Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I, in welcher R₁ Hydroxyl bedeutet, entsprechend der Bedeutung von R₁ veräthert.

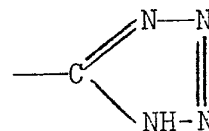
33. Verfahren zur Herstellung von therapeutisch wirksamen Verbindungen der im Anspruch 1 gegebenen Formel I, in welcher R Hydroxymethyl bedeutet und die anderen Symbole die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I, in welcher R eine freie oder veresterte Carboxylgruppe bedeutet, mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert.

34. Verfahren zur Herstellung von therapeutisch wirksamen Verbindungen der im Anspruch 1 gegebenen Formel I, in welcher R eine Gruppe der Formel



bedeutet und die anderen Symbole die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I, in welcher R eine freie oder veresterte Carboxylgruppe bedeutet, mit einem Amin der Formel HNR_aR_b behandelt, wobei im Fall der freien Carbonsäure in Gegenwart eines Kondensationsmittels gearbeitet wird.

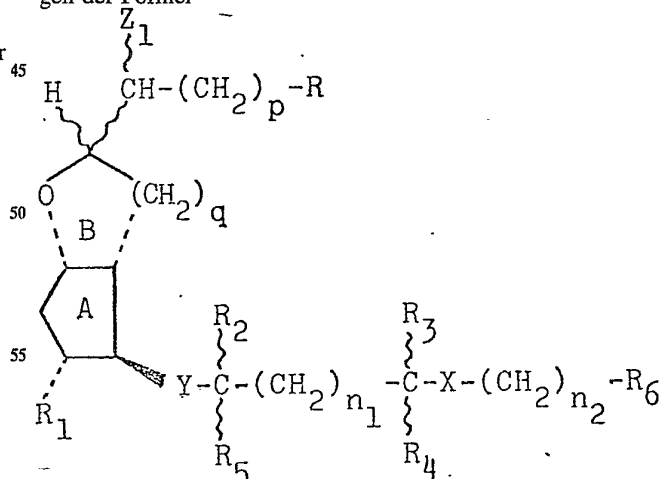
35. Verfahren zur Herstellung von therapeutisch wirksamen Verbindungen der im Anspruch 1 gegebenen Formel I, in welcher R den Rest der Formel



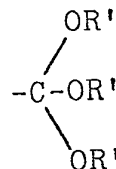
bedeutet und die anderen Symbole die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I, in welcher R eine freie Carboxylgruppe bedeutet, in ein Halogenid überführt, das Halogenid mit Ammoniak zu dem Amid umsetzt, das Amid durch Wasserabspaltung in das Nitril überführt und das Nitril mit Natriumazid und Ammoniumchlorid umsetzt.

36. Pharmazeutische Präparate, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 18 und überdies ein pharmazeutisch zulässiges Trägermittel und/oder Verdünnungsmittel enthalten.

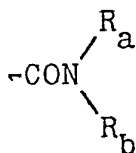
Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf neue Verbindungen der Formel



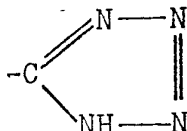
60 worin R (a) eine freie oder veresterte Carboxylgruppe, (b) eine Gruppe der Formel



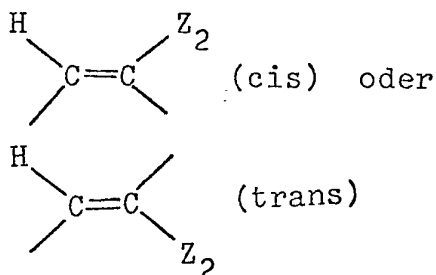
worin jedes der Symbole R' , die gleiche oder verschiedene Bedeutung haben, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet, (c) Hydroxymethyl, (d) eine Gruppe der Formel



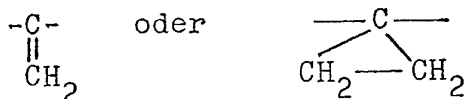
worin R_a und R_b , die gleich oder verschieden sind, Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkanoyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten, (e) den Rest der Formel



oder (f) Cyano bedeutet, Z_1 Wasserstoff oder Halogen bedeutet, p 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis 7 bedeutet, q 1 oder 2 bedeutet, R_1 Wasserstoff, Hydroxyl, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Aralkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im Alkoxyrest oder Acyloxy bedeutet, Y für $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$,



steht, wobei Z_2 Wasserstoff oder Halogen bedeutet, eines der Symbole R_2 und R_5 Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkynyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Aryl bedeutet und das andere Hydroxyl, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Aralkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im Alkoxyrest bedeutet oder R_2 und R_5 zusammen die Oxogruppe bilden, jedes der Symbole R_3 und R_4 , die gleiche oder verschiedene Bedeutung haben, Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Fluor bedeutet oder R_3 und R_4 zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Gruppe der Formel



bilden, jedes der Symbole n_1 und n_2 , die gleiche oder verschiedene Bedeutung haben, 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis 6 bedeutet, X Sauerstoff, Schwefel oder die Gruppe $-(\text{CH}_2)_m-$ bedeutet, wobei m 0 oder 1 bedeutet, und R_6 (a') Wasserstoff, (b') Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, (c') einen cycloaliphatischen Rest mit 3 bis 9 Kohlenstoffatomen, der unsubstituiert oder durch einen oder mehrere aus Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen gewählte Substituenten substituiert ist, (d') Aryl, das unsubstituiert oder durch einen oder mehrere aus Halogen, Halogenalkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen gewählte Substituenten substituiert ist, oder (e') einen gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Ring, der unsubstituiert oder durch einen oder

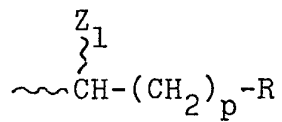
mehrere aus Halogen, Halogenalkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen gewählte Substituenten substituiert ist, bedeutet, und deren pharmazeutisch unbedenklichen Salzen.

- 5 Die Erfindung bezieht sich auch auf die optischen Antipoden, d. h. die Enantiomere, die racemischen Gemische der optischen Antipoden, die geometrischen Isomeren und deren Gemische und die Gemische der Diastereomeren der Verbindungen der Formel I.
- 10 In den Formeln in dieser Beschreibung bedeutet die punktierte Linie, dass ein an den Cyclopentanring gebundener Substituent in der α -Konfiguration vorliegt, d. h. unterhalb der Ebene des Ringes, ein an das bicyclische 2-Oxasystem gebundener Substituent in der endo-Konfiguration vorliegt und ein an die Kette
- 15 gebundener Substituent in der S-Konfiguration vorliegt; die keilförmige ausgezogene Linie bedeutet, dass ein an den Cyclopentanring gebundener Substituent in der β -Konfiguration vorliegt, d. h. oberhalb der Ebene des Ringes, ein an das bicyclische 2-Oxasystem gebundener Substituent in der exo-Konfiguration
- 20 vorliegt und ein an eine Kette gebundener Substituent in der R-Konfiguration vorliegt; die gewellte Linie bedeutet, dass ein Substituent keine definierte stereochemische Identität hat, d. h. dass ein an den Cyclopentanring gebundener Substituent sowohl in der α - als auch in der β -Konfiguration vorliegen kann, ein an das bicyclische 2-Oxasystem gebundener Substituent sowohl in der endo- als auch in der exo-Konfiguration vorliegen kann und ein an eine Kette gebundener Substituent sowohl in der S- als auch in der R-Konfiguration vorliegen kann.

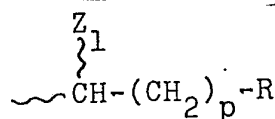
In den Verbindungen der obigen Formel I ist der Ring B vollständig an den Cyclopentanring A anelliert, und die beiden durch die punktierten Linien angegebenen Bindungen liegen beide in der α -Konfiguration bezüglich des Ringes A vor.

Die β -ständig an den Cyclopentanring A gebundene Seitenkette liegt in trans-Konfiguration bezüglich des α -ständig anellierten heterocyclischen Ringes B vor, und demzufolge ist sie ein exo-Substituent bezüglich des bicyclischen 2-Oxasystems.

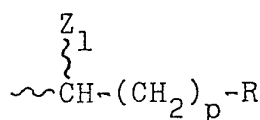
Das Kohlenstoffatom des heterocyclischen Ringes B, das die Seitenkette der Formel



45 trägt, trägt auch ein Wasserstoffatom. Wenn die Seitenkette der Formel

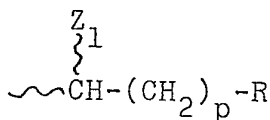


in der endo-Konfiguration bezüglich des bicyclischen 2-Oxasystems vorliegt, ist das genannte Wasserstoffatom ein exo-Substituent, und seine absolute Konfiguration wird mit β bezeichnet, während das genannte Wasserstoffatom ein endo-Substituent ist und seine absolute Konfiguration mit α bezeichnet wird, wenn die Seitenkette der Formel

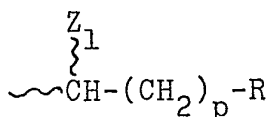


in der exo-Konfiguration vorliegt.

Die erfindungsgemässen Verbindungen, bei denen die Seitenkette der Formel



in der exo-Konfiguration vorliegt, wobei das an das gleiche Kohlenstoffatom des Ringes B gebundene Wasserstoffatom notwendigerweise die absolute α -Konfiguration hat, werden als 6 α H-6,9 α -Oxyd-prostansäurederivate (Formel I, q=1) bzw. 5 α H-5,9 α -Oxyd-prostansäurederivate (Formel I, q=2) bezeichnet (Prostaglandinnumerierung), während die Verbindungen, bei denen die Seitenkette der Formel



in der endo-Konfiguration vorliegt, wobei das an das gleiche Kohlenstoffatom des Ringes B gebundene Wasserstoffatom notwendigerweise die absolute β -Konfiguration hat, als 6 β H-6,9 α -Oxyd-prostansäurederivate (Formel I, q=1) bzw. 5 β H-5,9 α -Oxad-prostansäurederivate (Formel I, q=2) bezeichnet werden (Prostaglandinnumerierung). Man kann aber auch die 6 α H-6,9 α -Oxyd-prostansäurederivate als (2'-Oxa-bicyclo-[3,3,0]-octan-3'-exo-yl)-alkansäurederivate, die 5 α H-5,9 α -Oxyd-prostansäurederivate als (2'-Oxa-bicyclo-[4,3,0]-nonan-3'-exo-yl)-alkansäurederivate, die 6 β H-6,9 α -Oxyd-prostansäurederivate als (2'-Oxa-bicyclo-[3,3,0]-octan-3'-endo-yl)-alkansäurederivate und die 5 β H-5,9 α -Oxyd-prostansäurederivate als (2'-Oxa-bicyclo-[4,3,0]-nonan-3'-endo-yl)-alkansäurederivate bezeichnen. Die 6 α H-6,9 α -Oxyd-prostansäurederivate und die 5 α H-5,9 α -Oxyd-prostansäurederivate haben eine höhere chromatographische Beweglichkeit (d. h. einen höheren R_F -Wert) und ein weniger positives Drehungsvermögen ($[\alpha]_D$) als die entsprechenden 6 β H-6,9 α -Oxyd-derivate bzw. 5 β H-5,9 α -Oxyd-derivate.

Alle obigen Bezeichnungen beziehen sich auf die natürlichen Verbindungen; die d,l-Verbindungen sind Gemische, die äquimolare Mengen von nat-Verbindungen mit der oben angegebenen absoluten Konfiguration und von ent-Verbindungen, die Spiegelbilder der ersteren Verbindungen sind, enthalten; in den ent-Verbindungen ist die stereochemische Konfiguration bei allen Asymmetriezentren entgegengesetzt zu der Konfiguration der natürlichen Verbindungen, und dies wird durch die Vorsilbe «ent» angegeben.

Die Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Alkoxy- und Alkanoyloxygruppen sind verzweigte oder unverzweigte Gruppen.

Vorzugsweise ist R eine freie, als Salz vorliegende oder veresterte Carboxylgruppe.

Die Aralkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im Alkoxyrest ist vorzugsweise Benzoyloxy.

Die Arylgruppe ist vorzugsweise Phenyl, α -Naphthyl oder β -Naphthyl.

Die Halogenalkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ist vorzugsweise eine Trihalogenalkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, insbesondere Trifluormethyl.

Die Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ist vorzugsweise Methyl, Äthyl oder Propyl.

Die Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ist vorzugsweise Methoxy, Äthoxy oder Propoxy.

Die Alkenylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen ist vorzugsweise Vinyl.

Die Alkynylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen ist vorzugsweise Äthynyl.

Wenn R eine veresterte Carboxylgruppe darstellt, bedeutet es vorzugsweise eine Gruppe der Formel -COOR_c, worin R_c einen Alkylrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, insbesondere Methyl,

Äthyl, Propyl oder Heptyl, oder einen Alkenylrest mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen, insbesondere Allyl, bedeutet.

Z₁ bedeutet vorzugsweise Wasserstoff.

Wenn Z₁ Halogen bedeutet, ist es vorzugsweise Chlor oder Brom.

p ist vorzugsweise eine ganze Zahl von 1 bis 3.

Wenn R₁ Acyloxy bedeutet, stellt es vorzugsweise Alkanoyloxy mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen, insbesondere Alkanoyloxy mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie Acetoxy oder Propionyloxy, oder Benzoyloxy dar.

Wenn Z₂ Halogen bedeutet, ist es vorzugsweise Chlor, Brom oder Jod.

Vorzugsweise bedeuten R₃ und R₄, die gleich oder verschieden sind, Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Fluor.

n₁ bedeutet vorzugsweise 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis 3; n₂ bedeutet vorzugsweise eine ganze Zahl von 1 bis 3.

Wenn R₆ einen cycloaliphatischen Rest mit 3 bis 9 Kohlenstoffatomen darstellt, ist es vorzugsweise ein Cycloalkylrest mit 3 bis 9 Kohlenstoffatomen, z. B. Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl, oder ein Cycloalkenylrest mit 3 bis 9 Kohlenstoffatomen, z. B. Cyclopentenyl, Cyclohexenyl oder Cycloheptenyl.

Wenn R₆ einen heterocyclischen Ring darstellt, kann es entweder ein monocyclischer oder ein bicyclischer Heterocyclus sein und enthält mindestens ein Heteroatom, das aus Stickstoff, Schwefel und Sauerstoff gewählt ist.

Beispiele von bevorzugten monocyclischen Heterocyclen sind Tetrahydrofuryl, Tetrahydropyranyl, Pyrrollyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl und Pyridazinyl.

Beispiele von bevorzugten bicyclischen Heterocyclen sind 2-Oxa-bicyclo-[3,3,0]-octyl, 2-Oxa-bicyclo-[3,4,0]-nonyl, 2-Thia-bicyclo-[3,3,0]-octyl, 2-Thia-bicyclo-[3,4,0]-nonyl und deren aromatische Analoge.

Pharmazeutisch unbedenkliche Salze von Verbindungen der Formel I können z. B. mit pharmazeutisch unbedenklichen Basen gebildete Salze sein. Pharmazeutisch unbedenkliche Basen sind entweder anorganische Basen, wie z. B. Alkalimetallhydroxyde und Erdalkalimetallhydroxyde sowie Aluminiumhydroxyd und Zinkhydroxyd, oder organische Basen, z. B. organische Amine, wie z. B. Methylamin, Dimethylamin, Trimethylamin, Äthylamin, Dibutylamin, N-Methyl-N-hexylamin, Decylamin, Dodecylamin, Allylamin, Cyclopentylamin, Cyclohexylamin, Benzylamin, Dibenzylamin, α -Phenyl-äthylamin, β -Phenyl-äthylamin, Äthylendiamin, Diäthylentriamin, Morpholin, Piperidin, Pyrrolidin, Piperazin sowie die Alkylderivate der zuletzt genannten vier Basen, Monoäthanolamin, Diäthanolamin, Triäthanolamin, Äthyl-diäthanolamin, N-Methyl-äthanolamin, 2-Amino-1-butanol, 2-Amino-2-methyl-1-propanol, N-Phenyläthanolamin, Galactamin, N-Methyl-glucamin, N-Methyl-glucosamin, Ephedrin, Procain, Dehydroabietylamin, Lysin, Arginin, und andere α - oder β -Aminosäuren. Bevorzugte erfindungsgemäße Salze sind Salze von Verbindungen der Formel I, worin R eine Gruppe der Formel -COOR_d darstellt, worin R_d ein pharmazeutisch unbedenkliches Kation ist, das sich von einer der oben erwähnten Basen ableitet.

Besonders bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen sind 6 β H-6,9 α -Oxydverbindungen und 5 β H-5,9 α -Oxydverbindungen der Formel I, worin R eine freie Carboxylgruppe bedeutet und R₆ Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl bedeutet. Die Vorsilben nor-, dinor-, trinor-, tetranor- usw. werden verwendet, um Verbindungen der Formel I zu bezeichnen, bei denen die an den Cyclopentanring A gebundene Seitenkette 1, 2, 3, 4 usw. Kohlenstoffatome kürzer ist als die analoge Kette der natürlichen Prostaglandine.

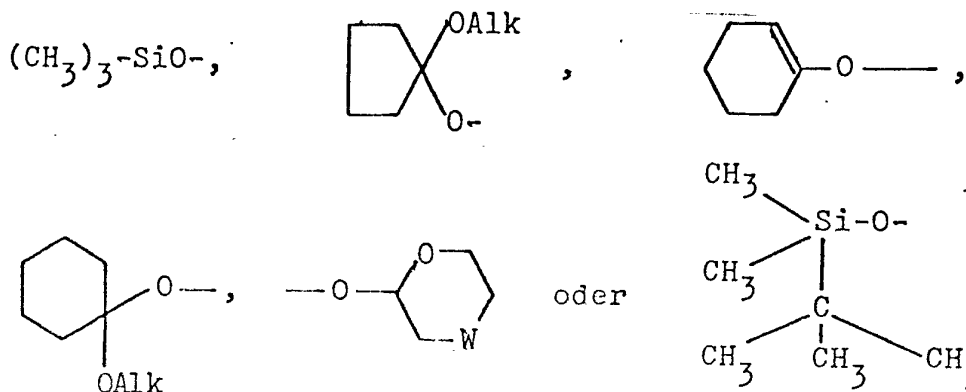
Spezifische Beispiele von bevorzugten erfindungsgemäßen Verbindungen sind die folgenden:

13t-6βH-6,9α-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-prost-13-ensäure,
 6βH-6,9α-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-prost-13-insäure,
 6βH-6,9α-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-prostansäure,
 13t-6βH-6,9α-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-15-methyl-prost-13-ensäure,
 6βH-6,9α-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-15-methyl-prost-13-insäure,
 6βH-6,9α-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-15-methyl-prostansäure,
 13t-6βH-6,9α-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-15,20-dimethyl-prost-13-ensäure,
 6βH-6,9α-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-15,20-dimethyl-prost-13-insäure,
 6βH-6,9α-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-15,20-dimethyl-prostansäure,
 13t-6βH-6,9α-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-20-methyl-prost-13-ensäure,
 6βH-6,9α-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-20-methyl-prost-13-insäure,
 6βH-6,9α-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-20-methyl-prostansäure,
 13t-6βH-6,9α-Oxyd-15S-hydroxy-prost-13-ensäure,
 6βH-6,9α-Oxyd-15S-hydroxy-prost-13-insäure,
 6βH-6,9α-Oxyd-15S-hydroxy-prostansäure,
 13t-6βH-6,9α-Oxyd-15S-hydroxy-15-methyl-prost-13-ensäure,
 6βH-6,9α-Oxyd-15S-hydroxy-15-methyl-prost-13-insäure,
 6βH-6,9α-Oxyd-15S-hydroxy-15-methyl-prostansäure,
 13t-6βH-6,9α-Oxyd-15S-hydroxy-15,20-dimethyl-prost-13-ensäure,
 6βH-6,9α-Oxyd-15S-hydroxy-15,20-dimethyl-prost-13-insäure,
 6βH-6,9α-Oxyd-15S-hydroxy-15,20-dimethyl-prostansäure,
 13t-6βH-6,9α-Oxyd-15S-hydroxy-20-methyl-prost-13-ensäure,
 6βH-6,9α-Oxyd-15S-hydroxy-20-methyl-prost-13-insäure,
 6βH-6,9α-Oxyd-15S-hydroxy-20-methyl-prostansäure,
 13t-6βH-6,9α-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-14-brom-prost-13-ensäure,
 13t-6βH-6,9α-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-14-chlor-prost-13-ensäure,
 13t-6βH-6,9α-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-14-brom-15-methyl-prost-13-ensäure,
 13t-6βH-6,9α-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-14-brom-20-methyl-prost-13-ensäure,
 13t-6βH-6,9α-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-14-brom-15,20-dimethyl-prost-13-ensäure,
 13t-6βH-6,9α-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-16,16-dimethyl-prost-13-ensäure,
 13t-6βH-6,9α-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-16-methyl-16-butoxy-20,19,18-trinor-prost-13-ensäure,
 13t-6βH-6,9α-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-16(S,R)-fluor-17-cyclohexyl-20,19,18-trinor-prost-13-ensäure und die einzelnen

16(S)- und 16(R)-Fluorisomeren,
 13t-6βH-6,9α-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-17-cyclohexyl-20,19,18-trinor-prost-13-ensäure,
 6βH-6,9α-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-17-cyclohexyl-20,19,18-trinor-prost-13-insäure,
 13t-6βH-6,9α-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-16-phenoxy-20,19,18,17-tetranor-13-ensäure und die p-Fluor-, p-Chlor-, p-Methoxy-, o-Fluor-, m-Fluor-, m-Trifluormethyl- und m-Chlor-phenoxyanalogen davon,
 13t-6βH-6,9α-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-17-(2'-tetrahydrofuryl)-20,19,18-trinor-prost-13-ensäure,
 13t-6βH-6,9α-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-17-(2'-tetrahydrothienyl)-20,19,18-trinor-prost-13-ensäure,
 13t-6βH-6,9α-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-20-äthyl-prost-13-ensäure,
 13t-6βH-6,9α-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-16-benzyloxy-20,19,18,17-tetranor-13-ensäure und die p-Fluor-, p-Chlor-, p-Methoxy-, o-Fluor-, m-Fluor-, m-Trifluormethyl- und m-Chlor-benzyloxyanalogen davon,
 13t-5βH-5,9α-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-prost-13-ensäure,
 5βH-5,9α-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-prostansäure,
 5βH-5,9α-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-prost-13-insäure,
 13t-5βH-5,9α-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-16S-methyl-prost-13-ensäure,
 13t-5βH-5,9α-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-16R-methyl-prost-13-ensäure,
 13t-6βH-6,9α-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-16S-methyl-prost-13-ensäure,
 13t-6βH-6,9α-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-16R-methyl-prost-13-ensäure,
 6βH-6,9α-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-16S-methyl-prost-13-insäure,
 6βH-6,9α-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-16R-methyl-prost-13-insäure
 sowie die 5-Brom-, 5-Jod- und 5-Chlor-Analoga aller oben aufgeführten 6βH-6,9α-Oxydderivate sowie die 4-Brom-, 4-Jod- und 4-Chlor-Analoga aller oben aufgeführten 5βH-5,9α-Oxydderivate und die 15R-Epimeren, die 15-Oxoderivate und die 6αH- und 5αH-Diastereomeren aller oben aufgeführten Verbindungen.

Die erfindungsgemässen Verbindungen werden nach den in den Ansprüchen 22 bis 35 definierten Verfahren hergestellt.

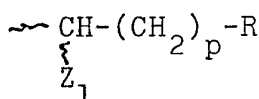
Die Schutzgruppen, d. h. Äthergruppen, sind unter milden Reaktionsbedingungen, z. B. durch saure Hydrolyse, in Hydroxylgruppen überführbar. Beispiele sind Acetaläther, Enoläther und Silyläther. Die bevorzugten Gruppen entsprechen den Formeln



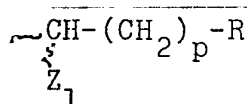
worin W Sauerstoff oder Methylen bedeutet und Alk eine Niederalkygruppe bedeutet.

Die bei der Herstellung der Ausgangsprodukte der Formel IV nachfolgend besprochene Cyclisierung einer Verbindung der

Formel VI in Gegenwart eines Halogenierungsmittels kann ein Gemisch von 4 Komponenten – d. h. Verbindungen der Formel I, worin Z₁ Halogen bedeutet – ergeben, das aus einem Paar von Diastereomeren, bei denen die Seitenkette der Formel



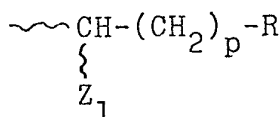
in der exo-Konfiguration vorliegt und die sich voneinander hinsichtlich der S- oder R-Konfiguration des Halogenatoms Z_1 unterscheiden, und einem Paar von Diastereomeren, bei denen die Seitenkette der Formel



in der endo-Konfiguration vorliegt und die sich voneinander hinsichtlich der S- oder R-Konfiguration des Halogenatoms Z_1 unterscheiden, bestehen.

Während die chromatographische Beweglichkeit (R_f) des endo-Isomeren sich von der chromatographischen Beweglichkeit des exo-Isomeren deutlich unterscheidet, ist der Unterschied des R_f -Wertes zwischen 2 endo-Isomeren (oder exo-Isomeren), die sich voneinander nur hinsichtlich der S- oder R-Konfiguration des Substituenten Z_1 unterscheiden, sehr gering.

Das Paar von Diastereomeren, bei denen die Kette der Formel



in der exo-Konfiguration vorliegt, kann von dem Paar von Diastereomeren, bei denen die genannte Kette in der endo-Konfiguration vorliegt, durch fraktionierte Kristallisation, z. B. aus Diäthyläther, aber vorzugsweise durch präparative Dünnschichtchromatographie, durch Säulenchromatographie oder durch Flüssigkeitschromatographie mit hoher Geschwindigkeit, getrennt werden.

Die Trennung durch präparative Dünnschichtchromatographie oder durch Säulenchromatographie wird vorzugsweise auf einem Träger aus Kieselgel oder Magnesiumsilikat mit Methylchlorid, Diäthyläther, Isopropyläther, Äthylacetat, Benzol, Methylacetat, Cyclohexan oder deren Gemischen als Eluierungslösungsmittel ausgeführt.

Die reduktive Enthalogenierung einer Verbindung der Formel I, worin Z_1 Halogen bedeutet, zu einer Verbindung der Formel I, worin Z_1 Wasserstoff bedeutet, wird durch Reduktion, z. B. mit Chromacetat oder einem Hydrid, wie Tri-(n-butyl)-zinnhydrid, oder durch katalytische Hydrierung ausgeführt.

Wenn man eine Verbindung der Formel I zu erhalten wünscht, worin Y eine Gruppe der Formel $-\text{C}\equiv\text{C}-$ oder $-\text{CH}=\text{CH}_2-$ darstellt, wird die Enthalogenierung nur durch Reduktion, z. B. mit Tri-(n-butyl)-zinnhydrid oder Chromacetat, ausgeführt.

Wenn man eine Verbindung der Formel I, worin R_2 und R_3 zusammen die Oxogruppe bedeuten, durch Enthalogenierung einer Verbindung der Formel I, worin Z_1 Halogen bedeutet, zu erhalten wünscht, sollte die Reaktionsdauer eine halbe Stunde nicht übersteigen.

Wenn die reduktive Enthalogenierung mit Chromacetat ausgeführt wird, wird dieses Reagens unter Rühren zu einer gekühlten Lösung der Verbindung der Formel I, worin Z_1 Halogen bedeutet, in einem Gemisch aus Äthanol und wässrigem Natriumhydroxyd oder Kaliumhydroxyd gegeben, und zwar unter einer Stickstoffatmosphäre. Das Reaktionsgemisch wird dann 1 bis 3 Tage lang bei Raumtemperatur gerührt, und zwar nach dem in J. Am. Chem. Soc. 76, 5499 (1954) beschriebenen Verfahren.

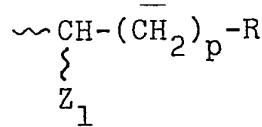
Wenn die Enthalogenierung mit Tri-(n-butyl)-zinnhydrid ausgeführt wird, werden ca. 1,2 Äquivalente des Reduktionsmittels pro Äquivalent der Verbindung der Formel I, worin Z_1 Halogen bedeutet, verwendet. Geeignete Lösungsmittel für die Reaktion

sind aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol oder Toluol; die Temperaturen liegen vorzugsweise zwischen Raumtemperatur und ca. 70°C. Vorzugsweise wird die Reaktion bei ca. 55°C in Benzol ausgeführt und dauert ca. 12 Stunden.

Die katalytische Hydrierung einer Verbindung der Formel I, worin Z_1 Halogen bedeutet, zu einer Verbindung der Formel I, worin Z_1 Wasserstoff bedeutet und Y die Gruppe $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ darstellt, kann entweder bei Raumtemperatur oder durch Erhitzen dieser Verbindung, z. B. auf 30 bis 60°C, entweder unter Atmosphärendruck oder unter Überdruck, z. B. bei 1,1 bis 2 Atmosphären, in einem Lösungsmittel, wie z. B. einem niederen aliphatischen Alkohol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol oder Toluol, in Gegenwart eines Katalysators, wie Palladium oder Platin auf Kohle oder Calciumcarbonat, und gegebenenfalls in Gegenwart eines Ammoniumsalzes, z. B. Ammoniumacetat oder Ammoniumpropionat, ausgeführt werden.

Durch die reduktive Enthalogenierung wird eine Verbindung der Formel I, worin Z_1 Halogen bedeutet, in eine Verbindung der Formel I, worin Z_1 Wasserstoff bedeutet, übergeführt und daher verliert das Kohlenstoffatom, das den Substituenten Z_1 trägt, während der Enthalogenierung seine Asymmetrie.

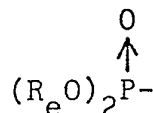
Demzufolge ist die Anzahl der möglichen Diastereomeren, die in dem Enthalogenierungsreaktionsgemisch enthalten sind, geringer als die Anzahl der Diastereomeren, die in dem Reaktionsgemisch der Cyclisierung in Gegenwart eines Halogenierungsmittels enthalten sind. Wenn die reduktive Enthalogenierung direkt mit dem Gemisch der vier Diastereomeren ausgeführt wird, die bei dem Prozess der Cyclisierung in Gegenwart eines Halogenierungsmittels erhalten wurden, wird ein Gemisch von nur zwei Diastereomeren der Formel I, worin Z_1 Wasserstoff bedeutet, erhalten, die sich voneinander durch die exo- oder endo-Konfiguration der Seitenkette der Formel $\sim\sim\text{CH}_2(\text{CH}_2)_p-\text{R}$ unterscheiden. Wenn die reduktive Enthalogenierung mit einem einzigen Paar von Diastereomeren der Formel I ausgeführt wird, bei denen die Seitenkette der Formel



worin Z_1 Halogen bedeutet, in der exo- oder in der endo-Konfiguration vorliegt und die sich voneinander hinsichtlich der S- oder R-Konfiguration von Z_1 unterscheiden, dann wird nur ein Isomer der Formel I, worin Z_1 Wasserstoff bedeutet, besteht, bei dem die Seitenkette der Formel $\sim\sim\text{CH}_2(\text{CH}_2)_p-\text{R}$ in der exo- oder in der endo-Konfiguration vorliegt.

Wenn ein Gemisch der obigen Diastereomeren erhalten wird, können die einzelnen Diastereomeren leicht durch fraktionierte Kristallisation oder durch Säulenchromatographie getrennt werden, wie oben für die Trennung der Diastereomeren, worin Z_1 Halogen bedeutet, beschrieben wurde.

Wenn E in der Verbindung der Formel V eine Gruppe der Formel



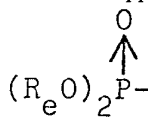
bedeutet, worin R_e Aryl bedeutet, ist dieses vorzugsweise Phenyl, und wenn R_e Alkyl bedeutet, ist es vorzugsweise Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen.

Die Reaktion zwischen einem Aldehyd der Formel IV und einer Verbindung der Formel V wird mit einem Überschuss der Verbindung der Formel V ausgeführt, z. B. mit mindestens 1,01 molaren Äquivalenten der Verbindung der Formel V pro Mol der Verbindung der Formel IV.

Es kann ein beliebiges inertes Lösungsmittel verwendet werden, wie lineare und cyclische Äther, z. B. Äthyläther, Tetrahy-

dofuran, Dioxan oder Dimethoxyäthan, aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffe, z. B. n-Heptan, n-Hexan, Benzol oder Toluol, oder halogenierte Kohlenwasserstoffe, z. B. Methylenchlorid oder Tetrachloräthan, und auch Gemische dieser Lösungsmittel. Die Reaktionstemperatur kann zwischen dem Gefrierpunkt und dem Siedepunkt des Lösungsmittels liegen.

Wenn die Reaktion mit einer Verbindung der Formel V ausgeführt wird, worin E eine Gruppe der Formel



bedeutet, ist die bevorzugte Temperatur Raumtemperatur, d. h. ca. 10 bis ca. 25°C, und wenn die Reaktion mit einer Verbindung der Formel V ausgeführt wird, worin E eine Gruppe der Formel $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}^{(\pm)}$ bedeutet, ist die bevorzugte Temperatur die Rückflusstemperatur des Lösungsmittels.

Das Produkt der Reaktion zwischen einer Verbindung der Formel IV und einer Verbindung der Formel V ist ein Gemisch aus einer Verbindung der Formel I, worin Y trans- $\text{CH}=\text{CZ}_2$ - bedeutet, und einer Verbindung der Formel I, worin Y cis- $\text{CH}=\text{CZ}_2$ - bedeutet, und zwar in einem Verhältnis zwischen annähernd 90:10 und 95:5.

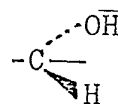
Die Verbindung der Formel I, worin Y trans- $\text{CH}=\text{CZ}_2$ - bedeutet, kann aus dem Gemisch durch Kristallisation mit einem geeigneten Lösungsmittel abgetrennt werden, während die Verbindung der Formel I, worin Y cis- $\text{CH}=\text{CZ}_2$ - bedeutet, durch Einengen der Mutterlauge und anschließende chromatographische Trennung des Rückstandes entweder durch Säulenchromatographie oder durch präparative Dünnschichtchromatographie unter Verwendung von Kieselgel oder Magnesiumsilikat als Träger und z. B. Methylenchlorid, Diäthyläther, Isopropyläther, Äthylacetat, Benzol oder Cyclohexan oder deren Gemischen als Eluierungslösungsmittel erhalten werden kann.

Die Entfernung der gegebenenfalls vorhandenen Schutzgruppen kann durch milde saure Hydrolyse erfolgen, z. B. mit einer Mono- oder Poly-carbonsäure, wie Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Zitronensäure oder Weinsäure, und in einem Lösungsmittel, das Wasser, Aceton, Tetrahydrofuran, Dimethoxyäthan oder ein niedriger aliphatischer Alkohol sein kann, oder mit einer Sulfonsäure, z. B. p-Toluolsulfonsäure, in einem Lösungsmittel, wie einem niedriger aliphatischen Alkohol, z. B. trockenem Methanol oder trockenem Äthanol, oder mit einem Polystyrol-sulfonsäure-harz, ausgeführt werden. Z. B. wird eine 0,1-normale bis 0,25-normale Poly-carbonsäure, wie Oxalsäure oder Zitronensäure, in Gegenwart eines zweckmässig niedrigsiedenden Lösungsmittels, das mit Wasser mischbar ist und am Ende der Reaktion leicht im Vakuum entfernt werden kann, verwendet.

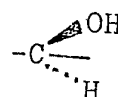
Die fakultative Reduktion einer Verbindung der Formel I, worin R_2 und R_5 zusammen die Oxogruppe bilden und Y eine Gruppe der Formel $-\text{CH}=\text{CZ}_2$ - bedeutet, zu einer Verbindung der Formel I, worin Y eine Gruppe der Formel $-\text{CH}=\text{CZ}_2$ - bedeutet und eines der Symbole R_2 und R_5 Wasserstoff und das andere Hydroxyl bedeutet, einerseits und die fakultative Überführung einer Verbindung der Formel I, worin R_2 und R_5 zusammen die Oxogruppe bilden und Y eine Gruppe der Formel $-\text{CH}=\text{CZ}_2$ - bedeutet; in eine Verbindung der Formel I, worin Y eine Gruppe der Formel $-\text{CH}=\text{CZ}_2$ - bedeutet und eines der Symbole R_2 und R_5 Hydroxyl bedeutet und das andere Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkynyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Aryl bedeutet, andererseits müssen als verschiedene Anwendungen einer einzigen Reaktion angesehen werden, die eine polare 1,2-Addition an die Carbonylgruppe darstellt.

Die fakultative Reduktion einer erhaltenen Verbindung der Formel I, worin R_2 und R_5 zusammen die Oxogruppe bilden und

Y eine Gruppe der Formel $-\text{CH}=\text{CZ}_2$ - bedeutet, zu einer Verbindung der Formel I, worin Y eine Gruppe der Formel $-\text{CH}=\text{CZ}_2$ - bedeutet und worin eines der Symbole R_2 und R_5 Wasserstoff bedeutet und das andere Hydroxyl bedeutet, wird vorzugsweise mit Alkalimetall- oder Erdalkalimetallborhydriden, vorzugsweise Natrium-, Lithium-, Calcium-, Magnesium- oder Zinkborhydrid, ausgeführt, wobei man 0,5 bis 6 Mol des Reduktionsmittels pro Mol der Verbindung der Formel I verwendet. Die Reduktion kann entweder in wässrigen oder in wasserfreien inerten Lösungsmitteln, wie linearen oder cyclischen Äthern, z. B. Äthyläther, Tetrahydrofuran, Dimethoxyäthan oder Dioxan, oder aliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoffen, z. B. n-Heptan oder Benzol, oder halogenierten Kohlenwasserstoffen, z. B. Methylenchlorid, oder hydroxylierten Lösungsmitteln, z. B. Äthanol, Methanol oder Isopropanol, oder Gemischen dieser Lösungsmittel ausgeführt werden. Die Reaktionstemperatur kann zwischen annähernd 40°C und dem Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels liegen, aber die bevorzugten Temperaturen liegen im Bereich von ca. -20 bis ca. +25°C. Diese Reduktion führt zu einem Gemisch der beiden epimeren Alkohole, nämlich des S-Alkohols der Teilformel



und des R-Alkohols der Teilformel



aus dem die einzelnen Epimeren gewünschtenfalls durch fraktionierte Kristallisation, z. B. mit Diäthyläther, n-Hexan, n-Heptan oder Cyclohexan, vorzugsweise aber durch Chromatographie auf Kieselgel- oder Magnesiumsilikatsäulen oder durch präparative Dünnschichtchromatographie mit z. B. Kieselgel, wobei man z. B. mit Methylenchlorid, Äthyläther, Isopropyläther, Äthylacetat, Methylacetat, Benzol, Cyclohexan oder Gemischen dieser Lösungsmittel eluiert, oder durch Flüssigkeitschromatographie mit hoher Geschwindigkeit, abgetrennt werden können.

Die fakultative Überführung einer Verbindung der Formel I, worin R_2 und R_5 zusammen die Oxogruppe bilden und Y eine Gruppe der Formel $-\text{CH}=\text{CZ}_2$ - bedeutet, in eine Verbindung der Formel I, worin eines der Symbole R_2 und R_5 Hydroxyl bedeutet und das andere Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkynyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Aryl bedeutet und Y eine Gruppe der Formel $-\text{CH}=\text{CZ}_2$ - bedeutet, kann durch Behandlung mit einem Grignardreagens der Formel $\text{R}'''\text{-MgHal}$, worin Hal Halogen, vorzugsweise Brom oder Jod, bedeutet und R''' Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Aryl, vorzugsweise Methyl, Vinyl, Äthynyl oder Phenyl, bedeutet, ausgeführt werden. Die Grignardreaktion wird mit 1,05 bis 2 Mol des Magnesiumderivates pro Mol Keton ausgeführt, wobei man in wasserfreien Lösungsmitteln, die lineare oder cyclische Äther, z. B., Äthyläther, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethoxyäthan, oder aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffe, z. B. n-Heptan, n-Hexan, Benzol oder Toluol, sein können, bei Temperaturen von annähernd -70°C bis zum Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels arbeitet. Die bevorzugten Temperaturen liegen im Bereich zwischen -60 und +10°C.

Die fakultative Verätherung einer Verbindung der Formel I, worin Y eine Gruppe der Formel $-\text{CH}=\text{CZ}_2$ - bedeutet und eines der Symbole R_2 und R_5 Hydroxyl bedeutet und das andere Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkynyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Aryl bedeutet, zu einer Verbindung der Formel I, worin Y

eine Gruppe der Formel $-\text{CH}=\text{CZ}_2$ bedeutet und eines der Symbole R_2 und R_5 Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Aralkoxy bedeutet und das andere Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkinyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Aryl bedeutet, kann z. B. durch Umsetzung mit einem gegebenenfalls arylsubstituierten Diazoalkan in Gegenwart eines Katalysators, wie Fluoroborsäure oder Bortrifluorid, und in einem organischen Lösungsmittel, wie Dichlormethan, oder durch Reaktion der freien oder als Salz vorliegenden Hydroxylgruppe mit einem Alkyl- oder Aralkylhalogenid in Gegenwart einer Base, wie Silberoxyd, und in einem Lösungsmittel, wie Dimethylsulfoxyd oder Dimethylformamid, ausgeführt werden.

Die fakultative Hydrierung einer Verbindung der Formel I, worin Y eine Gruppe der Formel $-\text{CH}=\text{CZ}_2$ bedeutet, worin Z_2 Wasserstoff bedeutet, zu einer Verbindung der Formel I, worin Y die Gruppe $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ bedeutet, wird z. B. katalytisch, vorzugsweise in einem alkoholischen Lösungsmittel, in Gegenwart von Platin oder Palladium auf Kohle als Katalysator bei Temperaturen von ca. -40°C bis zur Rückflusstemperatur des Lösungsmittels ausgeführt. Wenn man Verbindungen der Formel I zu erhalten wünscht, worin Z_1 Halogen bedeutet und Y die Gruppe $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ bedeutet, wird die Hydrierung vorzugsweise bei Temperaturen im Bereich von ca. -40 bis ca. -20°C ausgeführt.

Die fakultative Halogenwasserstoffabspaltung aus einer Verbindung der Formel I, worin Z_1 Wasserstoff bedeutet und Y eine Gruppe der Formel $-\text{CH}=\text{CZ}_2$ bedeutet, worin Z_2 Halogen bedeutet, zu der entsprechenden Verbindung der Formel I, worin Z_1 Wasserstoff bedeutet und Y die Gruppe $-\text{C}\equiv\text{C}-$ bedeutet, kann unter Verwendung eines Halogenwasserstoffabspaltungsmittels ausgeführt werden, das vorzugsweise ein Dimethylsulfinylcarbanion der Formel $\text{CH}_3\text{SOCH}_2^{(-)}$, Diazabicycloundecen, Diazabicyclononen oder ein Amid oder ein Alkoholat eines Alkalimetalles ist. Pro Mol der Verbindung der Formel I, worin Y eine Gruppe der Formel $-\text{CH}=\text{CZ}_2$ bedeutet, worin Z_2 Halogen bedeutet, können 1,5 bis 1,8 molare Äquivalente des basischen Halogenwasserstoffabspaltungsmittels verwendet werden.

Diese Halogenwasserstoffabspaltung wird vorzugsweise in Abwesenheit von atmosphärischem Sauerstoff in einem inerten Lösungsmittel, wie Dimethylsulfoxyd, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäureamid, einem linearen oder cyclischen Äther, z. B. Dimethoxyäthan, Tetrahydrofuran oder Dioxan, einem aromatischen Kohlenwasserstoff, z. B. Benzol oder Toluol, oder flüssigem Ammoniak oder einem Gemisch dieser Lösungsmittel ausgeführt. Die Reaktionstemperatur kann zwischen dem Verflüssigungspunkt des Ammoniaks und annähernd 100°C liegen, aber die bevorzugte Temperatur ist Raumtemperatur.

Je nach dem Lösungsmittel, der Reaktionstemperatur und dem angewandten Molverhältnis zwischen dem Reagens und der Verbindung kann die Reaktionsdauer einige Minuten bis mehrere Stunden betragen.

Die fakultative Reduktion einer Verbindung der Formel I, worin R_2 und R_5 zusammen die Oxogruppe bilden und Y für $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ oder $-\text{C}\equiv\text{C}-$ steht, zu einer Verbindung der Formel I, worin eines der Symbole R_2 und R_5 Wasserstoff bedeutet und das andere Hydroxyl bedeutet und Y für $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ oder $-\text{C}\equiv\text{C}-$ steht, kann wie oben für die analoge Reduktion einer Verbindung der Formel I, worin R_2 und R_5 zusammen die Oxogruppe bilden und Y eine Gruppe der Formel $-\text{CH}=\text{CZ}_2$ bedeutet, beschrieben ausgeführt werden.

Die fakultative Überführung einer Verbindung der Formel I, worin R_2 und R_5 zusammen die Oxogruppe bildet und Y für $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ oder $-\text{C}\equiv\text{C}-$ steht, in eine Verbindung der Formel I, worin eines der Symbole R_2 und R_5 Hydroxyl bedeutet und das andere Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 6

Kohlenstoffatomen, Alkinyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Aryl bedeutet, kann unter den oben für die analoge Überführung von Verbindungen der Formel I, worin Y eine Gruppe der Formel $-\text{CH}=\text{CZ}_2$ bedeutet, beschriebenen Reaktionsbedingungen ausgeführt werden.

Auch die fakultative Verätherung einer Verbindung der Formel I, worin eines der Symbole R_2 und R_5 Hydroxyl bedeutet und das andere Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkinyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Aryl bedeutet und Y für $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ oder $-\text{C}\equiv\text{C}-$ steht, kann so ausgeführt werden, wie dies oben für die Verätherung einer Verbindung der Formel I, worin eines der Symbole R_2 und R_5 Hydroxyl bedeutet und das andere Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkinyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Aryl bedeutet und Y eine Gruppe der Formel $-\text{CH}=\text{CZ}_2$ bedeutet, beschrieben wurde.

Die fakultative Überführung einer Verbindung der Formel I in eine andere Verbindung der Formel I sowie die Bildung eines Salzes einer Verbindung der Formel I, die Herstellung einer freien Verbindung aus einem Salz und die Abtrennung der Isomeren aus einem Gemisch können nach bekannten Verfahren ausgeführt werden.

So kann z. B. eine Verbindung der Formel I, worin eines der Symbole R_2 und R_5 Wasserstoff bedeutet und das andere Hydroxyl bedeutet, durch Oxydation in eine Verbindung der Formel I übergeführt werden, worin R_2 und R_5 zusammen die Oxogruppe bilden. Die Oxydation kann durch Behandlung mit einem Überschuss von aktiviertem Mangandioxyd in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise einem halogenierten Lösungsmittel, wie Dichlormethan oder Chloroform, bei Raumtemperatur während einer Reaktionsdauer zwischen mehreren Stunden und einem oder mehreren Tagen ausgeführt werden. Die Oxydation kann auch durch Umsetzung mit 1,1 bis 1,2 molaren Äquivalenten Dichlordicyanobenzochinon in einem inerten Lösungsmittel, wie Dioxan, Tetrahydrofuran, Benzol oder einem Gemisch dieser Lösungsmittel, bei Temperaturen im Bereich von ca. 40°C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels ausgeführt werden.

Eine Verbindung der Formel I, worin R eine freie Carboxylgruppe bedeutet, kann nach bekannten Verfahren in eine Verbindung der Formel I, worin R eine veresterte Carboxylgruppe, z. B. eine Carbalkoxygruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen im Alkoxyrest, übergeführt werden; z. B. durch Umsetzung mit dem entsprechenden Alkohol, z. B. einem aliphatischen Alkohol mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, in Gegenwart eines sauren Katalysators, z. B. p-Toluolsulfonsäure, und auch durch Behandlung mit einem Diazoalkan.

Die fakultative Überführung einer Verbindung der Formel I, worin R_1 Hydroxyl bedeutet, in eine Verbindung der Formel I, worin R_1 Acyloxy bedeutet, kann in herkömmlicher Weise ausgeführt werden, z. B. durch Behandlung mit einem Anhydrid oder einem Halogenid, wie einem Chlorid, der entsprechenden Carbonsäure in Gegenwart einer Base. Wenn eines der Symbole R_2 und R_5 Hydroxyl bedeutet, kann diese Hydroxylgruppe vor der Acylierung durch eine der oben erwähnten bekannten Schutzgruppen geschützt werden.

Die fakultative Überführung einer Verbindung der Formel I, worin R eine veresterte Carboxylgruppe bedeutet, in eine Verbindung der Formel I, worin R eine freie Carboxylgruppe bedeutet, kann nach den üblichen Verseifungsverfahren ausgeführt werden, z. B. durch Behandlung mit einem Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydroxyd in wässriger oder alkoholisch-wässriger Lösung und anschliessendes Ansäuern. Bei einer Verbindung der Formel I, worin R eine veresterte Carboxylgruppe bedeutet und R_1 Acyloxy bedeutet, kann die fakultative Verseifung gewünschtenfalls durch Umesterung selektiv bezüglich der veresterten Carboxylgruppe ausgeführt werden, d. h. durch Umsetzung der Verbindung mit dem gleichen Alkohol, der die

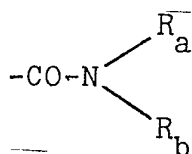
Carboxylgruppen verestert, und in Gegenwart einer Base, wie eines Alkalimetall- oder Erdalkalimetallalkoholats oder von Kaliumcarbonat.

Die fakultative Überführung einer Verbindung der Formel I, worin R_1 Hydroxyl bedeutet, in eine Verbindung der Formel I, worin R_1 Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Aralkoxy bedeutet, kann nach den üblichen Verätherungsverfahren ausgeführt werden, wie sie z. B. oben für die Verätherung einer Verbindung der Formel I, worin eines der Symbole R_2 und R_5 Hydroxyl bedeutet, beschrieben wurden.

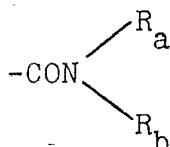
Wenn man nur eine von mehreren vorhandenen Hydroxylfunktionen zu veräthern wünscht, ist es nützlich, die Hydroxylgruppen, die man nicht zu veräthern wünscht, vor der Verätherung z. B. mit den oben erwähnten bekannten Schutzgruppen zu schützen, worauf diese am Ende der Verätherung mittels der bereits oben beschriebenen Verfahren entfernt werden.

Die fakultative Überführung einer Verbindung der Formel I, worin R eine freie oder veresterte Carboxylgruppe bedeutet, in eine Verbindung der Formel I, worin R Hydroxymethyl bedeutet, kann z. B. ausgeführt werden, indem man den Ester mit Lithiumaluminiumhydrid in Äthyläther oder Tetrahydrofuran bei Rückflusstemperatur reduziert.

Die fakultative Überführung einer Verbindung der Formel I, worin R eine freie Carboxylgruppe bedeutet, in eine Verbindung der Formel I, worin R eine Gruppe der Formel

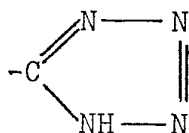


bedeutet, kann durch Behandlung mit einem Amin der Formel NHR_aR_b in Gegenwart eines Kondensationsmittels, z. B. eines Carbodiimids, wie Dicyclohexylcarbodiimid, ausgeführt werden, und die fakultative Überführung einer Verbindung der Formel I, worin R eine veresterte Carboxylgruppe bedeutet, in eine Verbindung der Formel I, worin R eine Gruppe der Formel



bedeutet, kann durch Behandlung mit einem Amin der Formel NHR_aR_b in einem geeigneten organischen Lösungsmittel bei Rückflusstemperatur während 2 bis 3 Stunden ausgeführt werden.

Die fakultative Überführung einer Verbindung der Formel I, worin R eine freie Carboxylgruppe bedeutet, in eine Verbindung der Formel I, worin R die Gruppe der Formel



bedeutet, kann ausgeführt werden, indem man die Carboxylgruppe in das entsprechende Halogenid, vorzugsweise Chlorid, überführt, z. B. durch Umsetzung mit Thionylchlorid oder Oxalylchlorid in Dioxan oder Dichloräthan bei Rückflusstemperatur, worauf man das Halogenid z. B. mit Ammoniak zu dem Amid umsetzt, dieses durch Wasserabspaltung in das Nitril überführt, z. B. mit p-Toluolsulfonylchlorid in Pyridin bei annähernd 90 bis 100°C. und schliesslich das Nitril mit Natriumazid und Ammoniumchlorid in Dimethylformamid bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und 100°C umsetzt. Vorzugsweise werden aber die oben beschriebenen Überführungen der

Carboxylgruppe in eine Gruppe der Formel

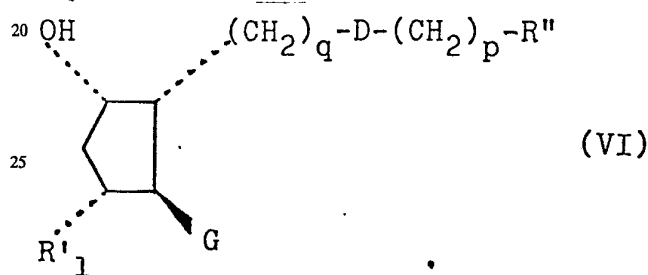


mit den Ausgangsmaterialien ausgeführt, z. B. mit den Verbindungen der Formel II und VI.

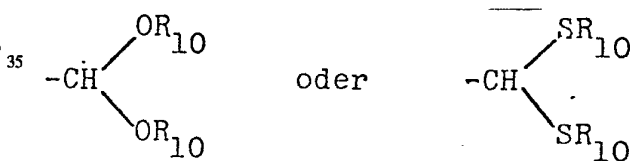
Die fakultative Salzbildung aus einer Verbindung der Formel I kann in herkömmlicher Weise ausgeführt werden.

Auch die fakultative Abtrennung der optisch aktiven Verbindungen aus einem racemischen Gemisch sowie die fakultative Abtrennung der Diastereomeren oder der geometrischen Isomeren aus ihren Gemischen können nach herkömmlichen Verfahren ausgeführt werden.

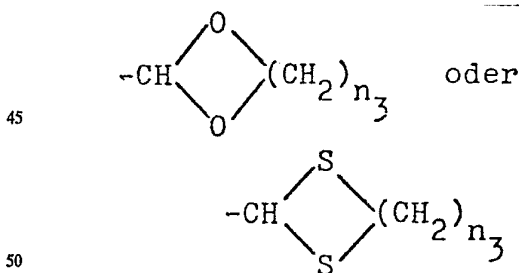
Die Verbindungen der Formel IV, worin Z_1 Halogen bedeutet, können durch Cyclisierung einer Verbindung der Formel



worin D cis- oder trans-Vinylen bedeutet und G eine geschützte Aldehydgruppe oder eine geschützte Hydroxymethylgruppe, vorzugsweise eine Gruppe der Formel



worin R_{10} , Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, eine Gruppe der Formel



worin n_3 eine ganze Zahl von 2 bis 4, vorzugsweise 2 oder 3 bedeutet, oder eine Gruppe der Formel $-CH_2-O-CH_2-C_6H_5$ oder $-CH_2-O-CH_2SCH_3$, bedeutet, in Gegenwart eines Halogenierungsmittels und anschliessende Entfernung der Schutzgruppen und selektive Oxydation der gegebenenfalls erhaltenen Hydroxymethylgruppe zur Formylgruppe hergestellt werden. Die Cyclisierung der Verbindung der Formel VI in Gegenwart eines Halogenierungsmittels kann durch Umsetzung mit einer stöchiometrischen Menge oder einem kleinen Überschuss eines Halogenierungsmittels in einem inerten Lösungsmittel, und zwar in Gegenwart oder in Abwesenheit einer Base, ausgeführt werden.

Bevorzugte Halogenierungsmittel sind z. B. Jod, Brom, Chlor, Bromdioxan, Brompyridin, Br_2 -Pyridin-HBr, KJ_3 , Pyrrolidondihydrotribromid, ein N-Halogenamid, wie N-Chlor-succinimid, N-Brom-succinimid oder N-Jod-succinimid, ein Kuprihalogenid wie Kupfer(II)-chlorid oder Kupfer(II)-bromid, ein gemischtes Halogenid, wie JCl oder JBr, ein Gemisch eines Alkalimetallchlorides mit einem Alkalimetallchlorat, ein Gemisch eines

Alkalimetallbromides mit einem Alkalimetallbromat oder ein Gemisch eines Alkalimetalljodides mit einem Alkalimetallbromat.

Geeignete Lösungsmittel sind z. B. halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff oder Methylenchlorid, aliphatische Kohlenwasserstoffe, wie n-Hexan oder n-Heptan, cycloaliphatische Kohlenwasserstoffe, wie Cyclohexan, aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol oder Pyridin, cyclische oder lineare Äther, wie Dioxan, Tetrahydrofuran, Diäthyläther und Dimethoxyäthan, sowie Gemische davon.

Bevorzugte Lösungsmittel sind die halogenierten Kohlenwasserstoffe, z. B. Methylenchlorid, da gewöhnlich sowohl die Verbindung der Formel VI als auch das Halogenierungsmittel in diesen Lösungsmitteln löslich sind.

Eine stöchiometrische Menge einer Base ist erforderlich, wenn während der Cyclisierungsreaktion in Gegenwart eines Halogenierungsmittels eine Halogenwasserstoffsäure gebildet wird. Eine solche Base kann eine anorganische Base, z. B. ein Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-oxyd, -carbonat oder -bicarbonat, wie Calciumoxyd, Calciumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumbicarbonat oder Natriumcarbonat, eine organische Base, wie ein tertiäres Amin, z. B. Triäthylamin, eine aromatische Base, wie Pyridin oder ein alkylsubstituiertes Pyridin, oder ein anionisches Ionenaustauscherharz sein.

Die Cyclisierungsreaktion in Gegenwart eines Halogenierungsmittels wird vorzugsweise bei Temperaturen im Bereich von ca. -70 bis ca. $+100^{\circ}\text{C}$ ausgeführt; vorzugsweise erfolgt die Umsetzung bei Raumtemperatur.

Die Reaktionsdauern liegen im Bereich von einigen Minuten bis mehreren Tagen, übersteigen aber gewöhnlich nicht 2 h; oft genügen einige Minuten, um die Reaktion zu Ende zu führen.

Wenn in der Verbindung der Formel VI neben der in dem Substituenten D enthaltenen Doppelbindung andere Mehrfachbindungen vorhanden sind, können diese Mehrfachbindungen während der Cyclisierungsreaktion in Gegenwart eines Halogenierungsmittels Halogen addieren. Das addierte Halogen kann leicht entfernt werden, wobei man die ursprünglichen Mehrfachbindungen zurückerhält, indem man das Reaktionsprodukt mit einem Alkalimetall, oder Erdalkalimetalljodid in einem geeigneten Lösungsmittel, wie z. B. Aceton, bei Temperaturen im Bereich von Raumtemperatur bis zur Rückflusstemperatur, vorzugsweise aber bei Raumtemperatur, behandelt. Die Reaktionsdauern können im Bereich von ca. 2 bis 3 h bis ca. 2 bis 3 Tagen liegen.

Die Entfernung der Schutzgruppe von den Aldehyd- oder Alkoholfunktionen kann durch milde saure Hydrolyse unter den gleichen Bedingungen, wie sie bereits für die Entfernung der Schutzgruppen (d. h. Äthergruppen) von den Hydroxylfunktionen beschrieben wurden, ausgeführt werden. Die selektive Oxydation der Hydroxymethylgruppe zur Formylgruppe kann in herkömmlicher Weise ausgeführt werden, z. B. durch Behandlung mit einem Überschuss von mindestens 3 Mol Dicyclohexylcarbodiimid pro Mol primärem Alkohol in einem Gemisch aus Benzol und Dimethylsulfoxyd und in Gegenwart eines sauren

Katalysators, z. B. Pyridintrifluoracetat oder Phosphorsäure.

Die Verbindungen der Formel IV, worin Z_1 Wasserstoff bedeutet, können entweder durch Enthalogenieierung einer Verbindung der Formel IV, worin Z_1 Halogen bedeutet, nach dem oben für die Überführung einer Verbindung der Formel I, worin Z_1 Halogen bedeutet, in eine Verbindung der Formel I, worin Z_1 Wasserstoff bedeutet, beschriebenen Verfahren oder durch ein Verfahren, das die Cyclisierung einer Verbindung der Formel VI in Gegenwart einer Quelle von Mercuriionen und die anschließende Reduktion der erhaltenen Verbindung umfasst, hergestellt werden.

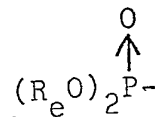
Als Quelle von Mercuriionen können Verbindungen der Formel $\text{Hg}^{(+)}Z_2^{(-)}$ verwendet werden, worin $Z^{(-)}$ der anionische Rest einer Säure ist. $Z^{(-)}$ bedeutet vorzugsweise $\text{Cl}^{(-)}$, $\text{Br}^{(-)}$, $\text{I}^{(-)}$, $\text{R}_8\text{-COO}^{(-)}$, wobei R_8 eine gegebenenfalls halogensubstituierte Alkylgruppe mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl, bedeutet, oder $\text{R}_9\text{-C}_6\text{H}_4\text{-COO}^{(-)}$, worin R_9 z. B. Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Halogen, wie Brom, oder Trifluormethyl bedeutet. Vorzugsweise steht $Z^{(-)}$ für $\text{Cl}^{(-)}$, $\text{Br}^{(-)}$, $\text{CH}_3\text{COO}^{(-)}$, $\text{CF}_3\text{COO}^{(-)}$ oder $\text{C}_6\text{H}_5\text{-COO}^{(-)}$.

Die Abtrennung der Diastereomeren aus ihrem Gemisch, die nach bekannten Verfahren, z. B. den bereits oben beschriebenen Verfahren, ausgeführt werden kann, kann in diesem Zeitpunkt oder gewünschtenfalls nach der Reduktion erfolgen.

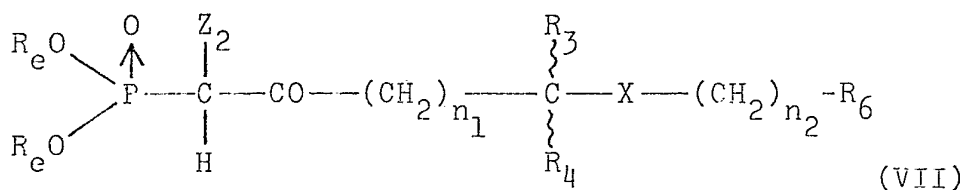
Die oben erwähnte Reduktion kann durch Behandlung mit gemischten Hydriden, wie Alkalimetallborhydriden, z. B. Natrium-, Kalium- oder Lithiumborhydrid, oder mit Erdalkalimetallborhydriden, z. B. Calcium- oder Magnesiumborhydrid, in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, Dimethoxyäthan oder einem niederen aliphatischen Alkohol, z. B. Methanol oder Äthanol, oder mit Tri(n-butyl)-zinnhydrid in Benzol oder Toluol, vorzugsweise Benzol, oder auch durch Behandlung mit Hydrazinhydrat in einem niederen aliphatischen Alkohol, z. B. Methanol oder Äthanol, als Lösungsmittel bei Temperaturen von Raumtemperatur bis zur Rückflusstemperatur des verwendeten Lösungsmittels ausgeführt werden.

Während der obigen Reduktion verliert das Kohlenstoffatom, das den Substituenten Z_1 trägt, seine Asymmetrie, weshalb die Anzahl der möglichen Diastereomeren, die am Ende des Reduktionsprozesses in dem Reaktionsgemisch enthalten sind, die Hälfte der Anzahl der Diastereomeren, die in dem Ausgangsmaterial enthalten sind, und zwar analog den obigen Angaben hinsichtlich der Enthalogenieierung einer Verbindung der Formel I, worin Z_1 Halogen bedeutet, ausmacht.

Die Verbindungen der Formel V, worin E eine Gruppe der Formel



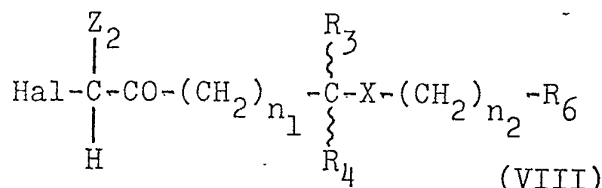
bedeutet, können durch Behandlung eines Phosphonats der Formel



mit mindestens einem Äquivalent einer Base, die vorzugsweise ein Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydrid, z. B. Natrium-, Kalium-, Lithium- oder Calciumhydrid, ein Alkalimetallalkoholat, z. B. Natrium- oder Kalium-tert.-butylat, ein Alkalimetall-

oder Erdalkalimetallamid, z. B. Natriumamid, oder ein Alkalimetall- oder Erdalkalimetallderivat eines Carbonsäureamids, z. B. Natriumacetamid oder Natriumsuccinimid, ist, hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel V, worin E eine Gruppe der Formel $(C_6H_5)_3P^{(+)}$ bedeutet, können durch Umsetzung einer Verbindung der Formel



worin Hal ein Halogenatom bedeutet, mit 1 bis 1,2 molaren Äquivalenten Triphenylphosphin in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie Benzol, Acetonitril oder Diäthyläther, und Behandlung des so erhaltenen Triphenylphosphoniumhalogenides mit einer äquivalenten Menge einer anorganischen Base, wie Natriumhydroxyd, Kaliumhydroxyd, Natriumcarbonat oder Natriumbicarbonat, hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel VI können z. B. nach den Angaben in Tetrahedron Letters No. 42, 4307–4310 (1972) hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel VII, worin Z_2 Halogen bedeutet, können durch Halogenierung einer Verbindung der Formel VII, worin Z_2 Wasserstoff bedeutet, in herkömmlicher Weise erhalten werden, wobei man im wesentlichen wie bei der Halogenierung von β -Ketoestern arbeitet.

Die Verbindungen der Formel VII, worin Z_2 Wasserstoff bedeutet, können nach bekannten Verfahren hergestellt werden, z. B. nach E. J. Corey et al, J. Am. Chem. Soc. 90, 3247 (1968) und E. J. Corey und G. K. Kwiatkowski, J. Am. Chem. Soc. 88, 5654 (1966).

Die Verbindungen der Formel VIII sind bekannte Verbindungen oder können nach bekannten Verfahren hergestellt werden.

Die erfindungsgemässen Verbindungen können im allgemeinen in der Human- oder Veterinärmedizin für die gleichen therapeutischen Indikationen verwendet werden wie die natürlichen Prostaglandine.

Insbesondere haben diejenigen Verbindungen, die in der 13,14-Stellung eine Acetylenbindung statt einer Äthylenbindung haben, und diejenigen Verbindungen, die einfach oder zweifach substituiert sind, z. B. durch Methyl- und Fluorsubstituenten, den Vorteil einer überlegenen Beständigkeit gegen Abbau durch die 15-PG-Dehydrogenase-Enzyme, die natürliche Verbindungen schnell inaktivieren, sowie einer selektiveren therapeutischen Wirkung, wie im folgenden erläutert wird.

Um ein erstes biologisches Wirkungsspektrum zu erhalten, d. h. um festzustellen, ob die erfindungsgemässen Verbindungen eine ähnliche Aktivität wie PG oder Thromboxan (TXA_2) oder PGX haben, wurden sie zuerst durch Kaskaden-Perfusion nach der Methode von Piper und Vane, Nature 223, 29 (1969) getestet. Um die Empfindlichkeit der biologischen Wertbestimmung zu erhöhen, wird ein Gemisch von Antagonisten [Gilmore et al, Nature 218, 1135 (1968)] zu der Krebs-Henseleit-Lösung gegeben, und es werden auch 4 $\mu\text{g/ml}$ Indomethacin zugesetzt, um die endogene Biosynthese von Prostaglandinen zu verhindern.

Es wird angenommen, dass die Kontraktion des Rattenkolons (RC), von isolierten Streifen aus dem Rattenmagen (RSS) und der Rinderkoronararterie (BCA), sowie die Erschlaffung der Kaninchen-Mesenterialarterie (RbMA) eine prostaglandinähnliche Aktivität darstellen. Ein Hinweis auf TXA_2 -ähnliche Aktivität ist die Konzentration von RbMA; sie muss in vitro durch eine agglutinierende Wirkung auf die Blutplättchen bestätigt werden, da auch $\text{PGF}_{2\alpha}$ -ähnliche Verbindungen ebenfalls RbMA kontrahieren, und zwar im Gegensatz zu PGE. Ein Hinweis auf die PGX-ähnliche Aktivität ist die Erschlaffung von BCA; sie wird durch eine antiagglutinierende Wirkung auf die Blutplättchen in vitro bestätigt.

Synthetisches PGE_2 sowie biosynthetisches TXA_2 und biosynthetisches PGX werden als Standardverbindungen verwendet. Sie sind in einem Konzentrationsbereich von 1 bis 5 $\mu\text{g/ml}$ wirksam.

Die erfindungsgemässen Verbindungen wurden kurz vor dem Testen in einigen Tropfen Äthanol gelöst; die Vorratslösung wurde in 0,1-molarem Tris-Puffer vom pH = 9,0 (1 mg/ml) hergestellt und mit Krebs-Henseleit-Lösung auf die erforderliche Konzentration verdünnt.

Die Verbindung 13-trans-11 α ,15S-Dihydroxy-6 β H-6,9 α -oxyd-prostensäure wurde als Stammverbindung angenommen und wird im folgenden 6 β H-6,9 α -Oxyd genannt; die diastereomere 13-trans-11 α ,15S-Dihydroxy-6 α H-6,9 α -oxyd-prostensäure wird entsprechend als 6 α H-6,9 α -Oxyd bezeichnet. Die chemischen Namen der anderen getesteten Verbindungen beziehen sich ebenfalls auf die Bezeichnungen der Stammverbindungen. Die Verbindungen wurden bei Konzentrationen von bis zu 100 ng/ml getestet.

Die erhaltenen Resultate zeigten, dass im allgemeinen die 6 β H-Diastereomeren, z. B. die Verbindungen 6 β H-6,9 α -Oxyd, dl-6 β H-5-Brom-6,9 α -oxyd, 6 β H-6,9 α -Oxyd-16-m- CF_3 -phenoxy- ω -tetranor und 6 β H-6,9 α -Oxyd-16-m-chlor-phenoxy- ω -tetranor BCA-relaxierende Aktivität und daher PGX-ähnliche Aktivität haben.

Von den 6 β H-Derivaten zeigte nur die Verbindung dl-6 β H-6,9 α -Oxyd-16-methyl-16-butoxy- ω -tetranor eine BCA-kontrahierende Aktivität. Die 6 α H-Derivate, z. B. die Verbindungen 6 α H-6,9 α -Oxyd, dl-6 α H-5-Brom-6,9 α -oxyd, dl-6 α H-6,9 α -Oxyd-16-methyl-16-butoxy- ω -tetranor, 6 α H-6,9 α -Oxyd-16-m- CF_3 -phenoxy- ω -tetranor und 6 α H-6,9 α -Oxyd-16-m-chlorphenoxy- ω -tetranor, zeigten ebenfalls BCA-kontrahierende Aktivität.

Im allgemeinen tritt bei der exo-Konfiguration BCA-Kontraktion auf. Ferner haben die erfindungsgemässen Verbindungen hypotensive Aktivität bei Menschen und Säugetieren wie die natürliche Verbindung PGX. Jedoch haben sie im Vergleich zu PGX den grossen Vorteil einer höheren chemischen Beständigkeit und können in pharmazeutischen Formulierungen verwendet werden.

Die hypotensive Aktivität wurde durch den Perfusionstest bewiesen. Während der Perfusion der Rattenhinterpfote durch die linke Femoralarterie unter einem konstanten Perfusionsdruck verursachten sowohl die 6 β H- als auch die 6 α H-6,9 α -Oxydverbindungen eine Senkung der Werte des durchschnittlichen Perfusionsdrucks bei allen Dosierungen im Bereich von 0,05 bis 1 μg (auf –42,5 % für 6 β H und –32 % für 6 α H). Überdies wurde der Blutdruck, sowohl systolisch als auch diastolisch, bei Dosen von 0,05 $\mu\text{g/kg}$ bis zu 5 $\mu\text{g/kg}$ gesenkt (ca. –45 %).

Wegen ihrer hypotensiven und vasodilatierenden Aktivität sind die erfindungsgemässen Verbindungen brauchbar für die Behandlung von Gangrän der unteren Gliedmassen. Für diese therapeutische Anwendung sind sie, wie gefunden wurde, wirksamer als PGE_1 und PGE_2 . Sie sind auch brauchbar bei Störungen des peripheren Gefässsystems und daher für die Vorbeugung gegen und die Behandlung von Erkrankungen, wie Phlebitis, Hepatorenalsyndrom, Ductus arteriosus, nicht-obstruktive Mesenterialschämie, Arteritis und ischämischer Ulcus cruris.

Unter den erfindungsgemässen Verbindungen haben besonders die 6 β H-Derivate auch eine hohe antiagglutinierende Aktivität. Unter den 6 β H-Verbindungen sind die wichtigeren in der Reihenfolge der zunehmenden Wirksamkeit die Verbindungen dl-6 β H-5-Brom-6,9 α -oxyd, 6 β H-6,9 α -Oxyd-16-m- CF_3 -phenoxy- ω -tetranor, dl-6 β H-6,9 α -Oxyd und 6 β H-6,9 α -Oxyd.

Unter Verwendung von blutplättchenreichem Plasma (PRP) von gesunden menschlichen Donatoren, die während mindestens einer Woche keinerlei Arzneimittel eingenommen hatten, und durch Überwachen der Blutplättchenagglutination durch konti-

nuierliche Registrierung der Lichtdurchlässigkeit in einem Born-Aggregometer [Born G. V. R., Nature (London) 194, 927 (1962)] wurde nachgewiesen, dass die Verbindungen 6 β H-6,9 α -Oxyd, dl-6 β H-5-Brom-6,9 α -oxyd, 6 β H-6,9 α -Oxyd-16-m-CF₃-phenoxy- ω -tetranor und 6 β H-6,9 α -Oxyd-16-m-chlor-phenoxy- ω -tetranor die Blutplättchen antiagglutinierenden Eigenschaften des biosynthetischen PGX nachahmen.

Die untersuchten Verbindungen wurden vor der Zugabe der agglutinierenden Mittel bei 37° C 2 bis 3 min lang in dem PRP bebrütet; die agglutinierenden Mittel waren Arachidonsäure (0,4 10 mMol), ADP (10 μ Mol), Kollagen (38 μ Mol) oder Adrenalin (15 μ Mol). Das Verhältnis der Wirkung der Verbindung zu der Wirkung von biosynthetischem PGX beträgt z. B. für die durch Arachidonsäure herbeigeführte Agglutination 1:10 und für die durch ADP herbeigeführte Agglutination 1:100.

Eine sehr interessante Zunahme der antiagglutinierenden Wirkung tritt bei 20-Methylsubstitution sowohl bei der 6 β H- als auch bei der 6 α H-6,9 α -Oxyd-Stammverbindung ein. In ähnlicher Weise sind die 6 β H-5-Brom-20-methyl-, 6 β H-5,14-Dibrom-, 6 β H-13,14-Didehydro-20-methyl- und schliesslich 6 β H-5-Brom-13,14-didehydroverbindungen und ihre 6 β H-5-Jodisomeren (aber nicht die 6 α H-5-Jodisomeren) sehr wirksam als antiagglutinierende Mittel.

Die erfindungsgemässen Verbindungen sind daher bei Menschen und Säugetieren besonders brauchbar für die Hemmung der Blutplättchenagglutination, für die Verhinderung der Hemmung der Thrombusbildung und für die Herabsetzung der Klebrigkeit der Blutplättchen. Daher sind sie brauchbar bei der Behandlung von und Vorbeugung gegen Thrombosen und Myocardinfarkten, bei der Behandlung der Atherosklerose und allgemein bei allen Syndromen, die ätiologisch auf Störungen des Fetthaushalts oder Hyperlipidämie beruhen oder damit verbunden sind, sowie bei der Behandlung von geriatrischen Patienten zur Vorbeugung gegen temporäre zerebrale Ischämie und bei der Langzeitbehandlung von Myocardinfarkten.

Wenn die erfindungsgemässen Verbindungen als antiagglutinierende Mittel verabreicht werden, erfolgt die Verabreichung auf üblichem Wege, nämlich oral, intravenös, subkutan oder intramuskulär. In Notfällen erfolgt die Verabreichung vorzugsweise intravenös in Dosen, die von 0,005 bis ca. 10 mg pro kg und Tag variieren können. Die genaue Dosis hängt von dem Zustand des Patienten, seinem Gewicht, seinem Alter und der Art der Verabreichung ab.

Die erfindungsgemässen Verbindungen wurden auch sowohl in vitro als auch in vivo auf ihre oxytocische Aktivität untersucht, wobei PGF_{2 α} als Standard verwendet wurde.

Z. B. waren die Verbindungen 6 α H-6,9 α -Oxyd-16-m-chlor-phenoxy- ω -tetranor und 6 β H-6,9 α -Oxyd-16-m-CF₃-phenoxy- ω -tetranor in vitro in bezug auf den Uterus der mit Östrogen behandelten Ratte 1,3- bzw. 3,1-mal so wirksam wie PGF_{2 α} . Bei dem Test in vivo, bei dem der intrauterine Druck des ovarioto-mierten Kaninchens gemessen wurde, waren die gleichen Verbindungen 5,9- bzw. 8,25-mal so wirksam wie PGF_{2 α} (siehe die folgende Tabelle).

Tabelle

	in vitro		in vivo
	Uterus	Ileum	
PGF _{2α}	1	1	1
6 α H-6,9 α -Oxyd-16-m-chlor-phenoxy- ω -tetranor	1,3	0,05	5,9
6 β H-6,9 α -Oxyd-16-m-CG ₃ -phenoxy- ω -tetranor	3,1	0,1	8,25

Die Tabelle zeigt, dass die Verbindungen eine grössere Wirkung auf den Uterus als auf den Magen-Darm-Trakt haben.

Diese Verbindungen, die für die Einleitung der Wehen zur Austreibung von toten Föten bei Frauen und weiblichen Tieren brauchbar sind, haben nicht die unerwünschten Nebenwirkungen von natürlichen Prostaglandinen, wie Erbrechen und Durchfall.

Zu diesem Zweck können die erfindungsgemässen Verbindungen durch intravenöse Infusion bei einer Dosis von ca. 0,01 μ g/kg und Minute bis zum Ende der Wehen verabreicht werden. Bei der gleichen Dosierung erweitern die erfindungsgemässen Verbindungen den Gebärmutterhals, wodurch sie die therapeutische Abtreibung erleichtern; in dieser Situation werden sie vorzugsweise in Form von Vaginaltabletten oder Suppositorien verabreicht.

Die erfindungsgemässen Verbindungen, insbesondere die 15 Verbindungen dl-6 β H-6,9 α -Oxyd-16-m-chlor-phenoxy- ω -tetranor, haben auch luteolytische Aktivität und sind daher brauchbar für die Empfängnisverhütung.

Die 6 β H-6,9 α -Oxyde und ihre 6 α H-Isomeren wurden auch auf ihre Wirkung auf den Magen-Darm-Trakt untersucht, um festzustellen, ob sie (a) eine Schutzwirkung auf die Zellen gegen durch nichtsteroidale Antiphlogistika verursachte Schädigungen haben; (b) die nach der Methode von Togagi-Okabe [Japan J. Pharmac. 18, 9 (1968)] herbeigeführte Ulcera zu verhindern vermögen; bzw. (c) eine antisekretorische Aktivität nach Shay et al, Gastroenter. 26, 906 (1954) haben.

Die Zellschutzwirkung ist ein gemeinsames Merkmal aller Verbindungen. Z. B. ist bei subkutaner Verabreichung das 6 β H-6,9 α -Oxyd als Mittel gegen die Magensaftsekretion etwas wirksamer (1,5- bis 2-mal) als das Standard-PGE₂.

Im allgemeinen wird die Zellschutzaktivität der 6 β H-Verbindungen verdoppelt, wenn eine Acetylenbindung in der 13,14-Stellung vorhanden ist; sie wird vervierfacht, wenn eine 16-Alkylgruppe, gewöhnlich Methyl, in der 16(S)-Konfiguration vorliegt.

Die Stammverbindung 6 β H-6,9 α -Oxyd ist als Substanz mit Vorbeugungswirkung gegen Ulcera mindestens gleich wirksam wie PGE₂; falls eine 13,14-Acetylenbindung, eine 16(S)- oder 16(R)-Methylgruppe bzw. eine 16(S)- oder 16(R)-Fluoratom vorhanden ist, wird das Wirkungsverhältnis stark erhöht (bis zu 30-mal).

Ferner tritt eine signifikante orale antisekretorische Aktivität auf, wenn eine Methylgruppe in der 15-Stellung der Stammverbindung 6 β H-6,9 α -Oxyd oder 2 Alkylsubstituenten in 16-Stellung vorhanden sind, wie bei dem 6 β H-6,9 α -Oxyd-16-methyl-16-butoxy- ω -tetranor-derivat.

Für diesen Zweck werden die Verbindungen vorzugsweise durch intravenöse Injektion oder Infusion, subkutan oder intramuskulär verabreicht. Die Dosierungen bei der intravenösen Infusion variieren von ca. 0,1 μ g bis ca. 500 μ g pro kg Körpergewicht und Minute. Die tägliche Gesamtdosis bei Injektion oder Infusion liegt in der Grössenordnung von 0,1 bis 20 mg pro kg, wobei die genaue Dosis von dem Alter, dem Gewicht und dem Zustand des Patienten oder Tieres, der bzw. das behandelt wird, und von der Art der Verabreichung abhängt.

Ausserdem sind die Verbindungen auch brauchbar für die Behandlung von obstruktiven Erkrankungen der Luftwege, wie Bronchialasthma, da sie eine beträchtliche bronchodilatierende Aktivität haben.

Für die Behandlung von obstruktiven Störungen der Luftwege, z. B. Bronchialasthma, können die erfindungsgemässen Verbindungen auf verschiedene Weise verabreicht werden: oral in Form von Tabletten, Kapseln, beschichteten Tabletten oder in flüssiger Form als Tropfen oder Sirupe; rektal als Suppositorien; intravenös, intramuskulär oder subkutan; durch Inhalation, als Aerosole oder Lösungen für den Zerstäuber; oder durch Insufflation in gepulverter Form.

Dosierungen in der Grössenordnung von 0,01 bis 4 mg pro kg können 1- bis 4-mal täglich verabreicht werden, wobei die genaue

Dosis von dem Alter, dem Gewicht und dem Zustand des Patienten und der Art der Verabreichung abhängt. Für die Verabreichung als Antiasthmatikum können die erfindungsgemässen Verbindungen mit anderen Antiasthmatika, wie sympatikomimetischen Arzneimitteln, wie Isoproterenol, Ephedrin usw., Xanthinderivaten, wie Theophyllin und Aminophyllin, oder Corticosteroiden kombiniert werden.

Die Dosierungen bei der Verwendung als hypotensive und vasodilatierende Mittel sind etwa gleich wie diejenigen, die für die antiagglutinierende Wirkung angewandt werden.

Wie bereits erwähnt wurde, können die erfindungsgemässen Verbindungen an Menschen oder Tiere in den verschiedensten Darreichungsformen verabreicht werden, z. B. oral in Form von Tabletten, Kapseln oder Flüssigkeiten, rektal in Form von Suppositorien, parenteral, subkutan oder intramuskulär, wobei die intravenöse Verabreichung in Notfällen bevorzugt wird, durch Inhalation in Form von Aerosolen oder Lösungen für Zerstäuber, in Form von sterilen Implantaten für die längere Wirkung oder intravaginal in Form von z. B. Bougies. Die pharmazeutischen oder veterinären Mittel, welche die erfindungsgemässen Verbindungen enthalten, können in herkömmlicher Weise hergestellt werden und herkömmliche Träger und/oder Verdünnungsmittel enthalten.

Für die intravenöse Injektion oder Infusion werden z. B. sterile wässrige isotonische Lösungen bevorzugt. Für die subkutane oder intramuskuläre Injektion können sterile Lösungen oder Suspensionen in wässrigen oder nicht wässrigen Medien verwendet werden; für Gewebeimplantate wird eine sterile Tablette oder Silikonkautschukkapsel, welche die Verbindung enthält oder damit imprägniert ist, verwendet.

Herkömmliche Träger oder Verdünnungsmittel sind z. B. Wasser, Gelatine, Lactose, Dextrose, Saccharose, Mannit, Sorbit, Cellulose, Talkum, Stearinsäure, Calcium- oder Magnesiumstearat, Glycol, Stärke, Gummiarabikum, Tragantgummi, Alginsäure oder Alginate, Lecithin, Polysorbate, pflanzliche Öle usw.

Für die Verabreichung mittels eines Zerstäubers kann eine Suspension oder Lösung der erfindungsgemässen Verbindung, vorzugsweise in Form eines Salzes, wie des Natriumsalzes, in Wasser verwendet werden. Das pharmazeutische Präparat kann aber auch in Form einer Suspension oder einer Lösung der erfindungsgemässen Verbindung in einem der üblichen verflüssigten Treibmittel, wie Dichlordifluormethan oder Dichlortetrafluoräthan, vorliegen, die aus einem Druckbehälter, wie einer Aerosolbombe, verabreicht wird. Wenn die Verbindung in dem Treibmittel nicht löslich ist, kann es erforderlich sein, ein Lösungsmittel, wie Äthanol oder Dipropylenglycol, und/oder ein oberflächenaktives Mittel zu der pharmazeutischen Formulierung zuzusetzen.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung, wobei die Abkürzungen «THF», «DME», «DMSO», «THP» und «Et₂O» Tetrahydrofuran, Dimethoxyäthan, Dimethylsulfoxyd, Tetrahydropyranyl bzw. Äthyläther bedeuten.

Herstellung der Ausgangsprodukte

Beispiel 1

Eine Lösung von 1,0 g des 4-p-Phenylbenzoesäureesters von dl-5β-Hydroxymethyl-2α,4α-dihydroxy-cyclopentan-1α-essigsäure-γ-lacton in 8 ml eines Gemisches aus Benzol und Dimethylsulfoxyd (75/25) wird unter Rühren mit 0,89 g Dicyclohexylcarbodiimid versetzt. Bei Raumtemperatur werden 1,42 ml einer Pyridiniumtrifluoracetatlösung zugesetzt, die aus 1 ml Trifluoressigsäure und 2 ml Pyridin hergestellt und mit einem Gemisch aus Benzol und Dimethylsulfoxyd (75/25) auf 25 ml gebracht worden ist. Nach 3 h werden 19 ml Benzol zugesetzt, worauf das Gemisch tropfenweise mit einer Lösung von 0,3 g Oxalsäure-dihydrat in 3,8 ml Wasser behandelt wird. Nach ca. viertelstündigem Rühren

wird das Gemisch filtriert und die organische Phase mit Wasser neutral gewaschen, auf 2 ml eingengt und dann mit 5 ml Isopropyläther verdünnt. Das Produkt wird durch Filtrieren isoliert und aus Isopropyläther kristallisiert, wobei 0,8 g des 4-p-Phenylbenzoesäureesters von dl-5β-Formyl-2α,4α-dihydroxy-cyclopentan-1α-essigsäure-γ-lacton vom Schmelzpunkt 129 bis 131°C erhalten werden. Eine Lösung von 800 mg dieser Verbindung in 2,8 ml wasserfreiem Methanol wird mit 0,62 ml Orthoameisensäuremethylester und 18 mg p-Toluolsulfonsäure-monohydrat behandelt. Nach 1 h wird 0,01 ml Pyridin zugesetzt und die Lösung zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in Äthylacetat gelöst; die Lösung wird mit 0,1-normalem Natriumhydroxyd und dann mit gesättigtem Natriumchlorid neutral gewaschen. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand aus Methanol kristallisiert, wobei man 800 mg des 4-p-Phenylbenzoesäureesters von dl-5β-Dimethoxymethyl-2α,4α-dihydroxy-cyclopentan-1α-essigsäure-γ-lacton vom Schmelzpunkt 108 bis 110°C erhält.

60 mg Kaliumcarbonat werden zu einer Lösung dieses Produktes in 5,6 ml wasserfreiem Methanol zugesetzt. Nach 4stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung filtriert; sie wird dann auf ein kleines Volumen eingengt und mit einer gesättigten Natriumdihydrogenphosphatlösung angesäuert. Das Methanol wird entfernt und der Rückstand in Äthylacetat aufgenommen. Die erhaltene Lösung wird mit gesättigtem Natriumchlorid neutral gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingedampft, wobei man 480 mg dl-5β-Dimethoxymethyl-2α,4α-dihydroxycyclopentan-1α-essigsäure-γ-lacton erhält.

Eine Lösung dieses Produktes in 4 ml Methylenchlorid wird mit 0,32 ml 2,3-Dihydropyran und 4,8 mg p-Toluolsulfonsäure behandelt. Nach 4 h bei Raumtemperatur wird Pyridin zugesetzt und die Lösung unter vermindertem Druck eingedampft. Das rohe Reaktionsprodukt wird über 5 g Kieselgel filtriert, wobei ein Gemisch aus Cyclohexan und Äthyläther (50:50) als Eluierungsmittel verwendet wird; man erhält 380 mg dl-5β-Dimethoxymethyl-2α,4α-dihydroxy-cyclopentan-1α-essigsäure-γ-lacton-4-tetrahydropyranyläther. Ausgehend von einem 4-Ester des 5β-Dimethoxymethyl-2α,4α-dihydroxy-cyclopentan-1α-essigsäure-γ-lactons (z. B. der 4-p-Phenylbenzoesäureester vom Schmelzpunkt 128 bis 130°C [α]_D = -85°) oder von einem 4-Ester des 5α-Methoxymethyl-2β,4β-dihydroxy-cyclopentan-1β-essigsäure-γ-lactons (z. B. der 4-p-Phenylbenzoesäureester vom Schmelzpunkt 127 bis 129°C, [α] = +84,5°) wurde das gleiche Verfahren angewendet, um die folgenden Verbindungen herzustellen: 5β-Dimethoxymethyl-2α,4α-dihydroxy-cyclopentan-1α-essigsäure-γ-lacton-4-tetrahydropyranyläther und 5α-Dimethoxymethyl-2β,4β-dihydroxycyclopentan-1β-essigsäure-γ-lacton-4-tetrahydropyranyläther. Wenn 1,4-Diox-2-en anstelle von 2,3-Dihydropyran verwendet wird, werden die entsprechenden 4-Dioxanylätherderivate erhalten.

55

Beispiel 2

Eine Lösung von 216 mg 5β-Dimethoxymethyl-2α,4α-dihydroxy-cyclopentan-1α-essigsäure-γ-lacton, [α]_D = -16°, [α]_{365°} = -48° (C = 1,0, Chloroform) in 1,6 ml Dimethylformamid wird mit 0,3 ml Triäthylamin und dann mit 291 mg Dimethyl-tert.-butylchlorsilan behandelt. Nach 1 h wird das Gemisch mit 8,3 ml Wasser verdünnt und mit Hexan extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet, wobei 310 mg 5β-Dimethoxymethyl-2α,4α-dihydroxy-cyclopentan-1α-essigsäure-γ-lacton-4-dimethyl-tert.-butylsilyläther erhalten werden.

Beispiel 3

Eine Lösung von 1 g des 4-p-Phenylbenzoesäureesters von dl-5 β -Hydroxymethyl-2 α ,4 α -dihydroxy-cyclopentan-1 α -propansäure- δ -lacton in 8 ml eines Gemisches aus Benzol und Dimethylsulfoxyd (75/25) wird mit 0,86 g Dicyclohexylcarbodiimid und dann mit 1,37 ml frisch hergestellter Pyridiniumtrifluoracetatlösung (siehe Beispiel 1) versetzt. Nach 3 h werden 18 ml Benzol zugegeben; danach wird eine Lösung von 0,29 g Oxalsäuredihydrat in 3,7 ml Wasser zugetropft. Nach viertelstündigem Rühren wird der Dicyclohexylharnstoff durch Filtration entfernt und die organische Phase mit Wasser neutral gewaschen. Die organische Phase wird dann auf ein Volumen von annähernd 2 ml eingeeengt und mit Isopropyläther versetzt. Man erhält 0,793 g des 4-p-Phenylbenzoesäureesters von dl-5 β -Formyl-2 α ,4 α -dihydroxy-cyclopentan-1 α -propionsäure- δ -lacton.

Eine Lösung von 780 mg dieser Verbindung in 2,7 ml wasserfreiem Methanol wird mit 0,59 ml Orthoameisensäuremethylester und 17,3 mg p-Toluolsulfonsäure behandelt. Nach annähernd 1 h wird 0,01 ml Pyridin zugesetzt und die Lösung zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in Äthylacetat aufgenommen; die organische Phase wird mit 1-normalem Natriumhydroxyd und dann mit gesättigtem Natriumchlorid neutral gewaschen. Durch Eindampfen zur Trockene erhält man 769 mg des 4-p-Phenylbenzoesäureesters von dl-5 β -Dimethoxymethyl-2 α ,4 α -dihydroxy-cyclopentan-1 α -propionsäure- δ -lacton. Dieses wird dann in 5,4 ml wasserfreiem Methanol gelöst und mit 75 mg Kaliumcarbonat versetzt. Nach 4stündigem Rühren bei Raumtemperatur und Filtrieren wird die Lösung eingeeengt und mit einer gesättigten Natriumdihydrogenphosphatlösung angesäuert. Das Methanol wird verdampft und die wässrige Phase mit Äthylacetat behandelt; die organische Phase wird dann mit gesättigter Natriumchloridlösung neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft, wobei man rohes dl-5 β -Dimethoxymethyl-2 α ,4 α -dihydroxy-cyclopentan-1 α -propionsäure- δ -lacton erhält. Eine Lösung dieses Produktes in 4 ml Methylenchlorid wird mit 0,3 ml 2,3-Dihydropyran und 4,5 mg p-Toluolsulfonsäure behandelt. Nach 4 h bei Raumtemperatur wird 0,01 ml Pyridin zugesetzt und die Lösung zur Trockene eingedampft. Das Reaktionsprodukt wird über Kieselgel mit einem Gemisch aus Cyclohexan und Äthyläther (50/50) als Eluierungsmittel gereinigt, wobei man 480 mg dl-5 β -Dimethoxymethyl-2 α ,4 α -dihydroxy-cyclopentan-1 α -propionsäure- δ -lacton-4-tetrahydropyranyläther erhält.

Aus einem 4-Ester des 5 β -Hydroxymethyl-2 α ,4 α -dihydroxy-cyclopentan-1 α -propionsäure- δ -lactons und aus einem 4-Ester des 5 α -Hydroxymethyl-2 β ,4 β -dihydroxy-cyclopentan-1 β -propionsäure- δ -lactons (z. B. dem 4-p-Phenylbenzoesäureester) wurden unter Anwendung der gleichen Verfahrensweise die folgenden Verbindungen erhalten: 5 β -Dimethoxymethyl-2 α ,4 α -dihydroxy-cyclopentan-1 α -propionsäure- δ -lacton-4-tetrahydropyranyläther und 5 α -Dimethoxymethyl-2 β ,4 β -dihydroxy-cyclopentan-1 β -propionsäure- δ -lacton-4-tetrahydropyranyläther.

Wenn man 1,4-Diox-2-en anstelle von 2,3-Dihydropyran verwendet, werden die entsprechenden 4-Dioxanylätherderivate erhalten.

Beispiel 4

Eine Lösung von 1 g 5 β -Formyl-2 α -hydroxy-cyclopentan-1 α -essigsäure- γ -lacton in 6,5 ml wasserfreiem Methanol wird mit 1,74 ml Orthoameisensäuremethylester und 52 mg p-Toluolsulfonsäure behandelt. Nach annähernd 1 h werden 0,04 ml Pyridin zugesetzt, worauf die Lösung zur Trockene eingedampft wird. Der Rückstand wird in Äthylacetat aufgenommen und die Lösung mit 1-normalem Natriumhydroxyd und dann mit gesättigtem Natriumchlorid neutral gewaschen. Durch Eindampfen im Vakuum erhält man 1 g 5 α -Dimethoxymethyl-2 α -hydroxy-cyclopentan-1 α -essigsäure- γ -lacton, $[\alpha] = -16^\circ$.

Nach dem gleichen Verfahren erhielt man 5 β -Dimethoxymethyl-2 α -hydroxy-cyclopentan-1 α -propionsäure- δ -lacton und seine dl-Derivate aus 5 β -Formyl-2 α -hydroxy-cyclopentan-1 α -propionsäure- δ -lacton.

Beispiel 5

Eine Lösung von 960 mg dl-5 β -Dimethoxymethyl-2 α ,4 α -dihydroxy-cyclopentan-1 α -essigsäure- γ -lacton-4-tetrahydropyranyläther in 16 ml Toluol, die auf -70°C abgekühlt ist, wird im Verlauf von 30 min mit 8,5 ml einer 0,5-normalen Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol versetzt. Nach weiterem halbstündigem Rühren bei -70°C werden 10 ml einer 2-molaren Lösung von Isopropanol in Toluol zugetropft. Die Lösung wird auf 0°C erwärmt und mit 3 ml einer 30%igen Natriumdihydrogenphosphatlösung behandelt. Nach 1stündigem Rühren werden 12 g wasserfreies Natriumsulfat zugesetzt. Durch Filtrieren und Verdampfen des Lösungsmittels erhält man 900 mg dl-5 β -Dimethoxymethyl-2 α ,4 α -dihydroxy-cyclopentan-1 α -äthanol- γ -lactol-4-tetrahydropyranyläther.

Beispiel 6

Nach dem Verfahren von Beispiel 5 wird eine Lösung von 400 mg 5 β -Dimethoxymethyl-2 α ,4 α -dihydroxy-cyclopentan-1 α -essigsäure- γ -lacton-4-dimethyl-tert.-butylsilyläther in 11 ml Toluol, die auf -70°C gekühlt ist, tropfenweise mit 5,9 ml einer 0,5-normalen Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol behandelt, wobei 0,43 g 5 β -Dimethoxymethyl-2 α ,4 α -dihydroxy-cyclopentan-1 α -äthanol- γ -lactol-4-dimethyl-tert.-butylsilyläther erhalten werden.

Beispiel 7

Unter einer Stickstoffatmosphäre wird eine Lösung von 628 mg 5 β -Dimethoxymethyl-2 α ,4 α -dihydroxy-cyclopentan-1 α -propionsäure- δ -lacton-4-tetrahydropyranyläther in 11 ml Toluol, die auf -70°C gekühlt ist, tropfenweise mit 5,9 ml einer 0,5-molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol behandelt. Nach 30 min bei -70°C werden 10,9 ml einer 2-molaren Lösung von Isopropanol in Toluol zugetropft. Man lässt die Temperatur auf 0°C steigen und setzt 2 ml 30%iges Natriumdihydrogenphosphat zu. Nach 1stündigem Rühren werden 8,3 g wasserfreies Natriumsulfat zugesetzt, worauf das Gemisch filtriert wird. Durch Eindampfen der organischen Phase im Vakuum erhält man 620 mg 5 β -Dimethoxymethyl-2 α ,4 α -dihydroxy-cyclopentan-1 α -propanal- δ -lactol-4-tetrahydropyranyläther.

Beispiel 8

Unter Anwendung eines in den Beispielen 5, 6 und 7 dargelegten Verfahrens werden ein 4-Acetal (4-Tetrahydropyranyläther bzw. 4-Dioxanyläther) bzw. der 4-Dimethylbutylsilyläther der folgenden Verbindungen hergestellt: 5 β -Dimethoxymethyl-2 α ,4 α -dihydroxy-cyclopentan-1 α -äthanol- γ -lactol in der dl- und optisch aktiven Form (oder nat-Form), 5 α -Dimethoxymethyl-2 β ,4 β -dihydroxy-cyclopentan-1 β -äthanol- γ -lactol (oder ent-Form), 5 β -Dimethoxymethyl-2 α ,4 α -dihydroxy-cyclopentan-1 α -propanal- δ -lactol in der dl- und optisch aktiven Form (oder nat-Form), 5 α -Dimethoxymethyl-2 β ,4 β -dihydroxy-cyclopentan-1 β -propanal- δ -lactol (oder ent-Form).

Beispiel 9

0,29 ml absolutes Äthanol in 3,5 ml Toluol werden tropfenweise zu einer Lösung von 5×10^{-3} Mol Natrium-(2-methoxyäthoxy)-aluminiumhydrid (1,4 ml einer 70%igen Lösung in Benzol, die mit 5 ml Toluol verdünnt sind), die auf 0°C gekühlt ist, gegeben. 8,2 ml der so hergestellten Alanatlösung werden bei -30°C zu 0,98 g dl-5 β -Benzyloxymethyl-2 α -hydroxy-cyclopentan-1 α -propionsäure- δ -lacton in 22 ml Toluol gegeben. Nach 45 min wird das überschüssige Reagens mit 6 ml einer 0,5-molaren

Lösung von Isopropanol in Toluol abgeschreckt. Das Gemisch wird auf 0° C erwärmt, mit 4 ml 30%igem Natriumdihydrogenphosphat versetzt und das resultierende Gemisch 2 h lang gerührt. Die anorganischen Salze werden durch Filtration entfernt, worauf die Lösung zur Trockene eingedampft wird und 0,94 g dl-5β-Benzylloxymethyl-2α-hydroxy-cyclopentan-1α-propanal-δ-lactol ergibt.

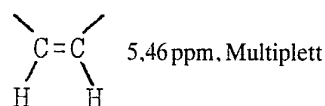
Unter Anwendung des oben beschriebenen Verfahrens oder Verfahrens nach einem der Beispiele 4 bis 7 werden die folgenden Verbindungen aus den entsprechenden γ-Lactonen hergestellt:

5β-Benzylloxymethyl-2α-hydroxy-cyclopentan-1α-äthanal-γ-lactol,
5β-Benzylloxymethyl-2α-hydroxy-cyclopentan-1α-propanal-δ-lactol,
5β-Dimethoxymethyl-2α-hydroxy-cyclopentan-1α-äthanal-γ-lactol,
5β-Dimethoxymethyl-2α-hydroxy-cyclopentan-1α-propanal-δ-lactol.

Beispiel 10

Unter Rühren und Aussenkühlung, um die Reaktionstemperatur auf 20 bis 22° C zu halten, wird eine Lösung von 1,05 g Kalium-tert.-butylat in 10 ml Dimethylsulfoxyd zu einer Lösung von 1,8 g 4-Carboxybutyl-triphenylphosphoniumbromid und 0,38 g 5β-Dimethoxymethyl-2α,4α-dihydroxy-cyclopentan-1α-äthanal-γ-lactol-4-tetrahydropyranyläther zugetropft. Nach der Zugabe wird das Gemisch 1 h lang auf Raumtemperatur gehalten und dann mit 16 ml Eiswasser verdünnt. Die wässrige Phase wird mit 5×8 ml Äther und 5×6 ml eines Gemisches aus Äther und Benzol (70:30) extrahiert; die organischen Phasen werden nach erneuter Extraktion mit 2×10 ml 0,5-molarem Natriumhydroxyd verworfen. Die vereinigten alkalischen wässrigen Phasen werden mit 30%igem Natriumdihydrogenphosphat auf pH = 4,8 angesäuert und dann mit 5×15 ml eines Gemisches aus Äthyläther und Pentan (1:1) extrahiert; nach Trocknen über Natriumsulfat und Entfernung des Lösungsmittels erhält man aus den vereinigten organischen Phasen 0,45 g 5-cis-7-(2'α,4'α-Dihydroxy-5'β-dimethoxymethyl-cyclopent-1'α-yl)-hept-5-ensäure-4'-tetrahydropyranyläther. Dieser wird durch Behandlung mit Diazomethan in Äther seinerseits in den entsprechenden Methylester übergeführt. Eine Analysenprobe wird hergestellt, indem man 100 mg des rohen Produktes auf 1 g Kieselgel adsorbiert und mit einem Gemisch aus Benzol und Äthyläther (85:15) eluiert.

Magnetisches Kernresonanzspektrum:



Beispiel 11

Unter einer wasserfreien Stickstoffatmosphäre wird eine Suspension von 0,39 g einer 75%igen Dispersion von Natriumhydrid in Öl in 13,5 ml Dimethylsulfoxyd 3,5 h lang auf 60 bis 65° C erhitzt; nach Abkühlen auf Raumtemperatur setzt man der Reihe nach die folgenden Substanzen zu, während man das Reaktionsgemisch auf 20 bis 22° C hält: 2,66 g 3-Carboxypropyl-triphenylphosphoniumbromid in 6 ml Dimethylsulfoxyd und 0,6 g 5β-Dimethoxymethyl-2α,4α-dihydroxy-cyclopentan-1α-propanal-δ-lactol-4-tetrahydropyranyläther in 3 ml Dimethylsulfoxyd. Das Gemisch wird 3 h lang gerührt und dann mit 35 ml Wasser verdünnt. Die wässrige Phase wird mit 5×12 ml Äthyläther und 7×12 ml eines Gemisches aus Äthyläther und Benzol (70:30) extrahiert; die vereinigten organischen Extrakte werden nach erneuter Extraktion mit 2×15 ml 0,5-normalem Natriumhydroxyd verworfen. Die vereinigten alkalischen wässrigen Extrakte werden mit 30%igem wässrigem Natriumdihydrogenphosphat

bis pH = 4,3 angesäuert und mit einem Gemisch aus Äthyläther und Pentan (1:1) extrahiert, wobei man nach Neutralwaschen, Trocknen über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels 0,71 g 4-cis-7-(2'α,4'α-Dihydroxy-5'β-dimethoxymethylcyclopent-1'α-yl)-hept-4-ensäure erhält. Durch Behandlung mit Diazomethan wird der entsprechende Methylester gebildet.

Beispiel 12

Die Methylester der folgenden Säuren wurden aus Lactolen, die nach den Verfahrensweisen der Beispiele 4 bis 8 hergestellt waren, durch Behandlung mit einem Wittigreagens (hergestellt aus 4-Carboxybutyl-triphenylphosphoniumbromid oder 3-Carboxypropyl-triphenylphosphoniumbromid) und anschließende Veresterung mit Diazomethan in der optisch aktiven oder di-
15 Form hergestellt:
4-cis-7-(2'α-Hydroxy-5'β-benzylloxymethyl-cyclopent-1'α-yl)-hept-4-ensäure,
4-cis-7-(2'α-Hydroxy-5'β-dimethoxymethyl-cyclopent-1'α-yl)-hept-4-ensäure,
20 5-cis-7-(2'α-Hydroxy-5'β-dimethoxymethyl-cyclopent-1'α-yl)-hept-5-ensäure,
5-cis-7-(2'α-Hydroxy-5'β-benzylloxymethyl-cyclopent-1'α-yl)-hept-5-ensäure,
5-cis-7-(2'α,4'α-Dihydroxy-5'β-dimethoxymethyl-cyclopent-1'α-yl)-hept-5-ensäure und ihre 4'-Dioxanyl-, 4'-Tetrahydropyran-
25 ranyl- und 4'-Dimethyl-tert.-butylsilyläther,
4-cis-7-(2'α,4'α-Dihydroxy-5'β-dimethoxymethyl-cyclopent-1'α-yl)-hept-4-ensäure und ihre 4'-Dioxanyl-, 4-Tetrahydropyran-
ranyl- und 4'-Dimethyl-tert.-butylsilyläther,
30 4-cis-6-(2'α,4'α-Dihydroxy-5'β-dimethoxymethyl-cyclopent-1'α-yl)-hex-4-ensäure und ihr 4'-Tetrahydropyranyläther,
5-cis-8-(2'α,4'α-Dihydroxy-5'β-dimethoxymethyl-cyclopent-1'α-yl)-oct-5-ensäure und ihr 4'-Tetrahydropyranyläther.

Beispiel 13

Eine Lösung von 1,06 g des Methylesters von 5-cis-7-(2'α,4'α-Dihydroxy-5'β-dimethoxymethyl-cyclopent-1'α-yl)-hept-5-ensäure-4'-tetrahydropyranyläther in 5 ml Methanol wird zu 0,84 g Mercuriacetat in Methanol gegeben. Nach 30 min bei Raum-
40 temperatur wird unter Rühren und Aussenkühlung eine Lösung von 250 mg Natriumborhydrid in 2 ml Wasser zugesetzt. Nach 20minütigem Rühren wird das Gemisch mit wässrigem Mononatriumphosphat bis pH = 6,5 angesäuert. Das Methanol wird im Vakuum entfernt und der Rückstand in einem Gemisch aus
45 Wasser und Äthyläther aufgenommen. Die organische Phase ergibt nach Entfernung des Lösungsmittels 1,02 g 5-(6'-exo-Dimethoxymethyl-7'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-[3,3,0]-octan-3'ξ-yl)-pentansäure-methylester-7'-tetrahydropyranyl-
äther.

Beispiel 14

Eine Lösung von 1,59 g 4-cis-7-(2'α,4'α-Dihydroxy-5'β-dimethoxymethyl-cyclopent-1'α-yl)-hept-4-ensäure-methylester-4'-tetrahydropyranyläther in 6 ml Tetrahydrofuran wird zu einer
55 Lösung von 1,26 g Mercuriacetat in 4 ml Wasser, die mit 4 ml Tetrahydrofuran verdünnt ist, gegeben. Das Gemisch wird 90 min lang gerührt, bis die Ausfällung beendet ist. Dann werden 180 mg Natriumborhydrid in 2,5 ml Wasser zugesetzt, worauf das resultierende Gemisch 30 min lang gerührt wird. Die Lösung
60 wird von dem Niederschlag abdekantiert, der dann mit Tetrahydrofuran gewaschen wird. Die dekantierte wässrig-organische Lösung wird unter vermindertem Druck eingengt und der Rückstand mit Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser neutral gewaschen; nach
65 Entfernung des Lösungsmittels erhält man 0,98 g 4-(7'-exo-Dimethoxymethyl-8'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-[3,4,0]-nonan-3'ξ-yl)-butansäure-methylester-8'-tetrahydropyranyl-
äther.

Beispiel 15

Ausgehend von Estern, die wie in den Beispielen 9 bis 11 beschrieben, hergestellt sind, werden die folgenden bicyclischen Derivate durch Umsetzung mit einem Mercurisalz und anschließende reduktive Entfernung des Quecksilbers in der in den Beispielen 13 und 14 beschriebenen Weise erhalten:

5-(6'-exo-Benzylloxymethyl-2'-oxa-bicyclo-[3,3,0]-octan-3'-yl)-pentansäure-methylester,
 5-(6'-exo-Dimethoxymethyl-2'-oxa-bicyclo-[3,3,0]-octan-3'-yl)-pentansäure-methylester,
 4-(7'-exo-Benzylloxymethyl-2'-oxa-bicyclo-[3,4,0]-nonan-3'-yl)-butansäure-methylester,
 4-(7'-exo-Dimethoxymethyl-2'-oxa-bicyclo-[3,4,0]-nonan-3'-yl)-butansäure-methylester,
 ein 7'-Acetaläther (Tetrahydropyranyläther, Dioxanyläther) und der 7'-Dimethyl-tert.-butylsilyläther von 5-(6'-exo-Dimethoxymethyl-7'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-[3,3,0]-octan-3'-yl)-pentansäure-methylester,
 ein 8'-Acetaläther (Tetrahydropyranyläther, Dioxanyläther) und der 8'-Dimethyl-tert.-butylsilyläther von 4-(7'-exo-Dimethoxymethyl-8'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-[3,4,0]-nonan-3'-yl)-butansäure-methylester,
 4-(6'-exo-Dimethoxymethyl-7'-endo-hydroxy-2'-oxy-bicyclo-[3,3,0]-octan-3'-yl)-butansäure-methylester-7'-tetrahydropyranyläther,
 5-(7'-exo-Dimethoxymethyl-8'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-[3,4,0]-nonan-3'-yl)-pentansäure-methylester-8'-tetrahydropyranyläther.

Alle diese Verbindungen werden in der d,l-, nat- und ent-Form erhalten.

Beispiel 16

Eine Lösung von 0,48 g Brom in 5 ml Methylenchlorid wird unter Rühren zu einer Lösung von 0,27 g Pyridin und 1,2 g 5-cis-7-(2',4',4'-Dihydroxy-5'-β-dimethoxymethyl-cyclopent-1'-α-yl)-hept-5-ensäure-methylester-4'-tetrahydropyranyläther in 6 ml Methylenchlorid, die auf 0°C gekühlt ist, zugetropft. Nach der Zugabe wird 10 min lang weiter gerührt. Die organische Phase wird mit 5 ml einer Pufferlösung von pH = 7, die 10 % Natriumthiosulfat enthält, und dann mit Wasser neutral gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat erhält man durch Entfernen des Lösungsmittels 1,38 g 5-Brom-5-(6'-exo-dimethoxymethyl-7'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-[3,3,0]-octan-3'-yl)-pentansäure-methylester-7'-tetrahydropyranyläther.

Beispiel 17

1,24 g N-Jodsuccinimid werden zu einer Lösung von 2 g 5-cis-7-(2',4',4'-Dihydroxy-5'-β-dimethoxymethyl-cyclopent-1'-α-yl)-hept-5-ensäure-methylester-4'-tetrahydropyranyläther in 15 ml Tetrachlorkohlenstoff zugegeben. Das Gemisch wird 3 h lang gerührt und dann mit 30 ml Äthyläther versetzt. Die organische Phase wird mit 1-normalem Natriumthiosulfat und dann mit Wasser neutral gewaschen. Durch Entfernen des Lösungsmittels erhält man 2,48 g 5-Jod-5-(6'-exo-dimethoxymethyl-7'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-[3,3,0]-octan-3'-yl)-pentansäure-methylester-7'-tetrahydropyranyläther.

Beispiel 18

422 mg N-Bromsuccinimid werden unter Rühren zu einer Lösung von 0,78 g 4-cis-7-(2',4',4'-Dihydroxy-5'-β-dimethoxymethyl-cyclopent-1'-α-yl)-hept-4-ensäure-methylester-4-tetrahydropyranyläther in 11 ml Tetrachlorkohlenstoff gegeben. Nach 4stündigem Rühren wird Äthyläther zugesetzt; die Lösung wird dann mit Wasser, 1-normalem Natriumthiosulfat und Wasser neutral gewaschen. Durch Eindampfen zur Trockene erhält man 0,98 g 4-Brom-4-(7'-exo-dimethoxymethyl-8'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-[3,4,0]-nonan-3'-yl)-butansäure-methylester-8'-tetrahydropyranyläther.

Beispiel 19

Eine Suspension von 0,25 g trockenem Calciumcarbonat in einer Lösung von 346 mg 5-cis-7-(2'-α-Hydroxy-5'-β-benzyloxymethyl-cyclopent-1'-α-yl)-hept-5-ensäure-methylester in 10 ml Tetrachlorkohlenstoff, die auf 0 bis 5°C gekühlt ist, wird unter Rühren mit einer Lösung von 75 mg Chlor in 3 ml Tetrachlorkohlenstoff versetzt. Nach 2stündigem Rühren werden die anorganischen Salze durch Filtration entfernt. Die Lösung wird mit einer 7%igen wässrigen Lösung von Kaliumjodid und Natriumthiosulfat und dann mit Wasser neutral gewaschen. Der beim Eindampfen zur Trockene erhaltene Rückstand wird auf Kieselgel adsorbiert und mit einem Gemisch aus Cyclohexan und Äthyläther (80:20) eluiert, wobei man 0,27 g 5-Chlor-5-(6'-exo-benzyloxymethyl-2'-oxa-bicyclo-[3,3,0]-octan-3'-yl)-pentansäure-methylester erhält.

Beispiel 20

Eine Lösung von 0,39 g 5-cis-7-(2',4',4'-Dihydroxy-5'-β-dimethoxymethyl-cyclopent-1'-α-yl)-hept-5-ensäure-methylester-4'-dioxanyläther und 98 mg Pyridin in 10 ml Dichlormethan wird auf -40°C abgekühlt. Dann wird im Verlauf von 30 min eine Lösung von 81 mg Chlor in 6 ml Dichlormethan zugegeben. Nach 10minütigem Rühren wird das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt. Die organische Phase wird mit einer 7%igen Lösung von Kaliumjodid und Natriumthiosulfat und dann mit Wasser neutral gewaschen. Durch Entfernen des Lösungsmittels erhält man 0,39 g 5-Chlor-5-(6'-exo-dimethoxymethyl-7'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-[3,3,0]-octan-3'-yl)-pentansäure-methylester-4'-dioxanyläther.

Beispiel 21

280 mg Jod in Tetrachlorkohlenstoff werden zu einer Lösung von 0,39 g 4-cis-7-(2',4',4'-Dihydroxy-5'-β-dimethoxymethyl-cyclopent-1'-α-yl)-hept-4-ensäure-methylester-4'-tetrahydropyranyläther und 82 mg Pyridin in 10 ml Tetrachlorkohlenstoff gegeben. Man rührt weiter, bis die Farbe verschwindet; danach werden 30 ml Äthyläther zugesetzt. Die organische Phase wird mit Wasser, dann mit einer 7%igen Lösung von Kaliumjodid und Natriumthiosulfat und schliesslich mit Wasser neutral gewaschen. Durch Entfernen des Lösungsmittels erhält man 0,48 g 4-Jod-4-(7'-exo-dimethoxymethyl-8'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-[3,4,0]-nonan-3'-yl)-butansäure-methylester-8'-tetrahydropyranyläther.

Beispiel 22

Eine Lösung von 0,34 g 5-cis-7-(2'-α-Hydroxy-5'-β-benzyloxymethyl-cyclopent-1'-α-yl)-hept-5-ensäure-methylester in 6 ml Methanol wird unter Rühren mit einer Lösung von 0,325 g Mercuriacetat in einem Gemisch aus 1 ml Wasser und 9,6 ml Methanol versetzt. Das Gemisch wird 15 min lang gerührt, im Vakuum auf 3 ml eingengt und dann zu 5 ml einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gegeben. Der Niederschlag wird darauf mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und zur Trockene eingedampft und ergibt 0,52 g rohen 5-Chlormercurio-5-(6'-exo-benzyloxymethyl-2'-oxa-bicyclo-[3,3,0]-octan-3'-yl)-pentansäure-methylester. Eine Lösung dieses Produktes in 10 ml Methylenchlorid wird mit 80 mg Pyridin in 2 ml Methylenchlorid behandelt und dann unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 150 mg Brom in Methylenchlorid versetzt. Nach 20minütigem Rühren bei Raumtemperatur wird die organische Phase mit Wasser, dann mit 7%igem Kaliumjodid und Natriumthiosulfat und schliesslich mit Wasser neutral gewaschen. Durch Eindampfen zur Trockene erhält man 0,34 g 5-Brom-5-(6'-exo-benzyloxymethyl-2'-oxa-bicyclo-[3,3,0]-octan-3'-yl)-pentansäure-methylester. Massenspektrum: M⁺ 424, 426 m/e; M⁺—HBr 344 m/e; M⁺—CHBr(CH₂)₃CO₂CH₃ = 231 m/e.

Beispiel 23

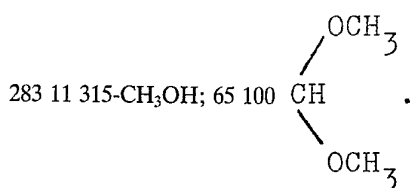
10,5 mg p-Toluolsulfonsäure-monohydrat werden zu einer Lösung von 0,26 g 5-Jod-5-(6'-exo-dimethoxymethyl-7'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-[3,3,0]-octan-3'-yl)-pentansäuremethylester-7'-tetrahydropyranyläther gegeben, und das resultierende Gemisch wird 30 min lang bei Raumtemperatur aufbewahrt. Dann werden 10 mg Pyridin zugesetzt, worauf die Lösung zur Trockene eingedampft wird. Der Rückstand wird in einem Gemisch aus Äthyläther und Wasser aufgenommen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel aus der organischen Phase verdampft, wobei man 0,23 g rohen 5-Jod-5-(6'-exo-dimethoxymethyl-7'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-[3,3,0]-octan-3'-yl)-pentansäuremethylester erhält. Bei der chromatographischen Trennung über Kieselgel mit einem Gemisch aus Methylchlorid und Äthyläther (75:25) als Eluierungsmittel erhält man 84 mg 5-Jod-5-(6'-exo-dimethoxymethyl-7'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-[3,3,0]-octan-3'-endo-yl)-pentansäuremethylester und 55 mg des 3'-exo-Isomeren.

Bei der Wiedergabe der spektrometrischen Daten wird die Prostaglandinnumerierung angewendet; somit können die obigen Diastereomeren folgendermassen benannt werden: das endo-Diastereomer: 6 β H-6,9 α -Oxyd-11 α -hydroxy-12 β -dimethoxy-formylacetal- ω (20 $\rightarrow$ 13)tetranor-prostansäure-methylester; und das exo-Diastereomer: 6 α H-6,9 α -Oxyd-11 α -hydroxy-12 β -dimethoxy-formylacetal- ω (20 $\rightarrow$ 13)tetranor-prostansäure-methylester.

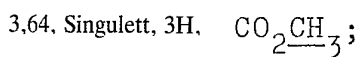
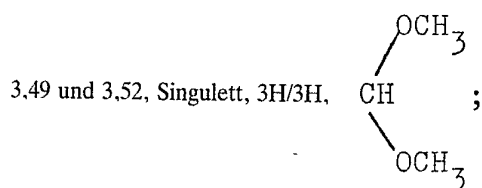
Analysendaten:

endo-Diastereomer: bei der Dünnschichtchromatographie polarer, ein Fleck.

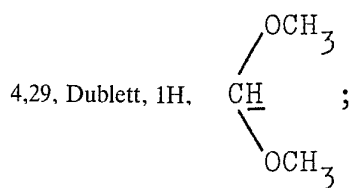
Massenspektrum: (m/e; % Intensität des Fragmentes): 422 0,002 M⁺; 412 4 M⁺—CH₂O; 315/314 3 M⁺—J₂/HJ;



Magnetisches Kernresonanzspektrum: (Lösungsmittel CDCl₃, Tetramethylensulfon als innerer Standard), ppm.



4,00, Multipllett, 3H (Protonen an den Kohlenstoffatomen 5, 9 und 11);



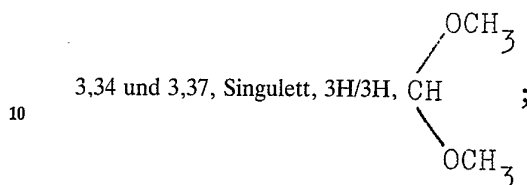
4,60, Multipllett, 1H, 6 β -Proton;

¹³C-Resonanzspektrum: (bei 20 MHz in C₆D₆-Lösung, Tetramethylensulfon als innerer Standard), ppm: 172,9; 36,5; 33,1; 25,6; 41,8; 81,0; 38,1; 55,5; 83,1; 41,5; 74,2; 44,6; 108,0; 52,2; 54,1; 51,0.

exo-Diastereomer: bei der Dünnschichtchromatographie weniger polar, ein Fleck.

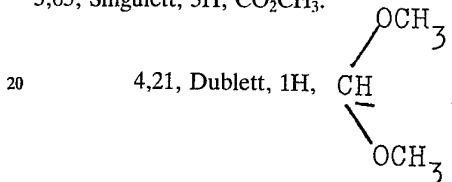
Massenspektrum: 442 0,012 M⁺, 366 3 M⁺—CH₂CH(OCH₃)₂; 315 4 M⁺—J; 283 10 M⁺—J—CH₃OH; 75 100 CH(OCH₃)₂⁺.

5 Magnetisches Kernresonanzspektrum, ppm:



3,5 und 4,1, Multipllett, 1H und 2H, Protonen an den Kohlenstoffatomen 5, 9 und 11, ungewisse Zuordnung;

3,65, Singulett, 3H, CO₂CH₃;



4,35, Multipllett, 1H, 6 α -Proton.

25 ¹³C-Resonanzspektrum, ppm:

173,0; 37,0; 33,1; 25,5; 40,1; 84,4; 39,7; 57,2; 83,7; 40,5; 75,9; 44,0; 107,3; 54,0; 53,8; 51,1.

Beispiel 24

30 Eine Lösung von 980 mg 4-Brom-4-(7'-exo-dimethoxymethyl-8'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-[3,4,0]-nonan-3'-yl)-butansäuremethylester-8'-tetrahydropyranyläther in 6 ml wasserfreiem Methanol wird bei Raumtemperatur 30 min lang mit 48 mg p-Toluolsulfonsäure behandelt. 2%iges wässriges Natriumbicarbonat wird zugesetzt und das Gemisch mit Äthyläther extrahiert. Aus der organischen Phase erhält man nach Neutralwaschen und Verdampfen des Lösungsmittels 0,68 g eines rohen Produktes, das nach Reinigung über Kieselgel mit einem Gemisch aus Methylchlorid und Äthyläther (80:20) als Eluierungsmittel 0,30 g 4-Brom-4-(7'-exo-dimethoxymethyl-8'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-[3,4,0]-nonan-3'-exo-yl)-butansäuremethylester und 0,29 g des 3'-endo-Isomeren liefert.

Beispiel 25

45 Ausgehend von Säuren, die nach dem Verfahren von Beispiel 11 hergestellt sind, stellt man durch Cyclisierung in Gegenwart eines Halogenierungsmittels in der in einem der Beispiele 16 bis 22 beschriebenen Weise die folgenden bicyclischen Halogenverbindungen her: 5-Chlor-5-(6'-exo-dimethoxymethyl-7'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-[3,3,0]-octan-3'-yl)-pentansäuremethylester-7'-tetrahydropyranyläther (und -7'-dioxanyläther sowie -7'-dimethylbutylsilyläther), 4-Chlor-4-(7'-exo-dimethoxymethyl-8'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-[3,4,0]-nonan-3'-yl)-butansäuremethylester-8'-tetrahydropyranyläther (und -8'-dioxanyläther sowie -8'-dimethylbutylsilyläther), 5-Chlor-5-(6'-exo-dimethoxymethyl-2'-oxa-bicyclo-[3,3,0]-octan-3'-yl)-pentansäuremethylester, 5-Chlor-5-(6'-exo-benzyloxymethyl-2'-oxa-bicyclo-[3,3,0]-octan-3'-yl)-pentansäuremethylester, 4-Chlor-4-(7'-exo-dimethoxymethyl-2'-oxa-bicyclo-[3,4,0]-nonan-3'-yl)-butansäuremethylester, 4-Chlor-4-(7'-exo-benzyloxymethyl-2'-oxa-bicyclo-[3,4,0]-nonan-3'-yl)-butansäuremethylester, 5-Brom-5-(6'-exo-dimethoxymethyl-7'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-[3,3,0]-octan-3'-yl)-pentansäuremethylester-7'-tetrahydropyranyläther (und -7'-dioxanyläther sowie -7'-dimethylbutylsilyläther).

4-Brom-4-(7'-exo-dimethoxymethyl-8'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-[3,4,0]-nonan-3'-yl)-butansäure-methylester-8'-tetrahydropyranyläther (und -8'-dioxanyläther sowie -8'-dimethylbutylsilyläther),

5-Brom-5-(6'-exo-dimethoxymethyl-2'-oxa-bicyclo-[3,3,0]-octan-3'-yl)-pentansäure-methylester,

5-Brom-5-(6'-exo-benzyloxymethyl-2'-oxa-bicyclo-[3,3,0]-octan-3'-yl)-pentansäure-methylester,

4-Brom-4-(7'-exo-dimethoxymethyl-2'-oxa-bicyclo-[3,4,0]-nonan-3'-yl)-butansäure-methylester,

4-Brom-4-(7'-exo-benzyloxymethyl-2'-oxa-bicyclo-[3,4,0]-nonan-3'-yl)-butansäure-methylester,

5-Jod-5-(6'-exo-dimethoxymethyl-7'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-[3,3,0]-octan-3'-yl)-pentansäure-methylester-7'-tetrahydropyranyläther (und -7'-dioxanyläther sowie -7'-dimethylbutylsilyläther),

4-Jod-4-(7'-exo-dimethoxymethyl-8'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-[3,4,0]-nonan-3'-yl)-butansäure-methylester-8'-tetrahydropyranyläther (und -8'-dioxanyläther sowie -8'-dimethylbutylsilyläther),

5-Jod-5-(6'-exo-dimethoxymethyl-2'-oxa-bicyclo-[3,3,0]-octan-3'-yl)-pentansäure-methylester,

5-Jod-5-(6'-exo-benzyloxymethyl-2'-oxa-bicyclo-[3,3,0]-octan-3'-yl)-pentansäure-methylester,

4-Jod-4-(7'-exo-benzyloxymethyl-2'-oxa-bicyclo-[3,4,0]-nonan-3'-yl)-butansäure-methylester,

4-Jod-4-(7'-exo-dimethoxymethyl-2'-oxa-bicyclo-[3,4,0]-nonan-3'-yl)-butansäure-methylester.

Beispiel 26

Durch selektive Acetalspaltung oder Silylätherspaltung der in Beispiel 25 beschriebenen Äther nach den in den Beispielen 23 und 24 beschriebenen Verfahrensweisen erhält man die 3'-Oxiran-hydroxyd-Formylacetalderivate, die bei der Trennung die folgenden Isomeren liefern:

5-Chlor-5-(6'-exo-dimethoxymethyl-7'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-[3,3,0]-octan-3'-yl)-pentansäure-methylester und seine einzelnen 3'-exo- und 3'-endo-Isomeren,

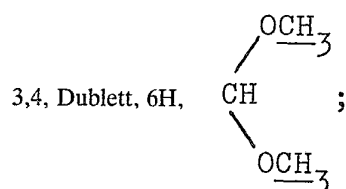
4-Chlor-4-(7'-exo-dimethoxymethyl-8'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-[3,4,0]-nonan-3'-yl)-butansäure-methylester und seine einzelnen 3'-exo- und 3'-endo-Isomeren,

5-Brom-5-(6'-exo-dimethoxymethyl-7'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-[3,3,0]-octan-3'-yl)-pentansäure-methylester und seine einzelnen 3'-exo- und 3'-endo-Isomeren:

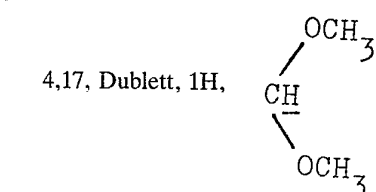
endo-Isomer:

Bei der Dünnschichtchromatographie auf Kieselsäure polarer, ein Fleck.

Magnetisches Kernresonanzspektrum (CDCl₃), ppm:



3,4, Dublett, 6H,



3,65, Singulett, 3H,

4,00, Multipllett, 4H (Protonen an den Kohlenstoffatomen 4, 5, 9 und 11);

4,17, Dublett, 1H,

4,5, Multipllett, 1H, 6 β -Proton.

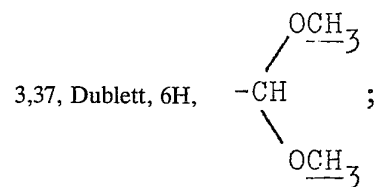
¹³C-Resonanzspektrum, ppm:

173,0; 35,0; 33,3; 23,6; 59,4; 80,6; 36,4; 55,6; 83,3; 41,6; 74,3; 44,5; 108,0; 54,4; 54,2; 51,1.

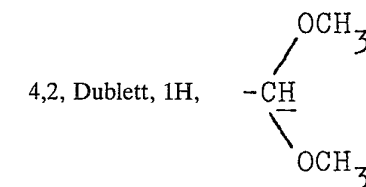
exo-Isomer:

Bei der Dünnschichtchromatographie über Kieselsäure weniger polar, ein Fleck.

Magnetisches Kernresonanzspektrum (CDCl₃), ppm:



3,37, Dublett, 6H,



3,66, Singulett, 3H,

4,00, Multipllett, 4H, Protonen an den Kohlenstoffatomen 4, 5, 9 und 11;

4,32, Multipllett, 1H, 6 α -Proton.

¹³C-Resonanzspektrum, ppm:

173,0; 35,5; 33,3; 23,6; 57,7; 84,2; 38,2; 57,9; 83,6; 40,5; 76,0; 43,9; 107,2; 53,8; 53,8; 51,0.

4-Brom-4-(7'-exo-dimethoxymethyl-8'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-[3,4,0]-nonan-3'-yl)-butansäure-methylester und seine einzelnen 3'-exo- und 3'-endo-Isomeren,

5-Jod-5-(6'-exo-dimethoxymethyl-7'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-[3,3,0]-octan-3'-yl)-pentansäure-methylester und seine einzelnen 3'-exo- und 3'-endo-Isomeren,

4-Jod-4-(7'-exo-dimethoxymethyl-8'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-[3,4,0]-nonan-3'-yl)-butansäure-methylester und seine einzelnen 3'-exo- und 3'-endo-Isomeren.

Beispiel 27

Unter Rühren unter Stickstoff wird eine Lösung von 2,8 g 5-Jod-5-(6'-exo-dimethoxymethyl-7'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-[3,3,0]-octan-3'-yl)-pentansäure-methylester-7'-tetrahydropyranyläther in 30 ml Benzol mit einer Lösung von 2,8 g Tributylzinnhydrid in 8 ml Benzol behandelt. Das Gemisch wird 8 h lang auf 55°C und dann über Nacht auf Raumtemperatur gehalten. Die Benzolschicht wird mit 2×10 ml einer 5%igen Natriumbicarbonatlösung und dann mit Wasser neutral gewaschen. Der beim Verdampfen des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wird auf 10 g Kieselgel adsorbiert und mit Benzol sowie mit einem Gemisch aus Benzol und Äthyläther (85:15) eluiert, wobei man 1,94 g 5-(6'-exo-Dimethoxymethyl-7'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-[3,3,0]-octan-3'-yl)-pentansäure-methylester-7'-tetrahydropyranyläther erhält.

Beispiel 28

60 mg p-Toluolsulfonsäure werden zu einer Lösung von 1,98 g 5-(6'-exo-Dimethoxymethyl-7'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-[3,3,0]-octan-3'-yl)-pentansäure-methylester-7'-tetrahydropyranyläther in 10 ml wasserfreiem Methanol gegeben. Nach 30 min bei Raumtemperatur wird das Gemisch zu 20 ml 20%igem wässrigem Natriumbicarbonat gegeben. Das Gemisch wird mit Äthyläther extrahiert; nach Trocknen über Natriumsulfat werden die vereinigten Ätherextrakte zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird auf 100 g Kieselgel adsorbiert und mit einem

Gemisch aus Methylchlorid und Äthyläther (94:6) eluiert, wobei man 0,64 g 5-(6'-exo-Dimethoxymethyl-7'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-[3,3,0]-octan-3'-exo-yl)-pentansäure-methylester, 0,52 g des 3'-endo-Isomeren und 0,12 g des 3'-yl-Gemisches erhält.

endo-Isomer:

Magnetisches Kernresonanzspektrum (CDCl₃), ppm:
4,6, Multiplett, 1H, 6β-Proton.

Bei der Dünnschichtchromatographie polarer.

exo-Isomer:

Magnetisches Kernresonanzspektrum (CDCl₃), ppm:
4,3, Multiplett, 1H, 6β-Proton.

Bei der Dünnschichtchromatographie weniger polar.

0,32 g des 3'-endo-Isomeren werden in 0,8 ml Pyridin gelöst und bei Raumtemperatur 8 h lang mit 0,3 ml Essigsäureanhydrid behandelt. Das Gemisch wird dann in Eiswasser gegossen und nach Ansäuern bis pH = 4,2 mit Äthyläther extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden neutral gewaschen und eingedampft und ergeben 0,315 g 5-(6'-exo-Dimethoxymethyl-7'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-[3,3,0]-octan-3'-exo-yl)-pentansäure-methylester-7'-essigsäureester.

Beispiel 29

Eine Lösung von 1,32 g 4-(7'-exo-Dimethoxymethyl-8'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-[3,4,0]-nonan-3'-yl)-butansäure-methylester-8'-tert.-butylmethylsilyläther in 10 ml wasserfreiem Methanol wird bei Raumtemperatur 2 h lang mit 55 mg p-Toluolsulfonsäure behandelt. 0,1 ml Pyridin wird zugesetzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand in einem Gemisch aus Wasser und Äthyläther aufgenommen. Die organische Phase ergibt nach Entfernen des Lösungsmittels 1,1 g des rohen 8'-Hydroxy-3'-yl-derivates. Durch Chromatographie dieser Substanz über Kieselgel mit einem Gemisch aus Benzol und Äthyläther (80:20) als Eluierungsmittel erhält man 0,42 g 4-(7'-exo-Dimethoxymethyl-8'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-[3,4,0]-nonan-3'-endo-yl)-butansäure-methylester und 0,34 g des 3'-exo-yl-Isomeren.

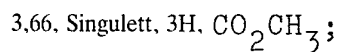
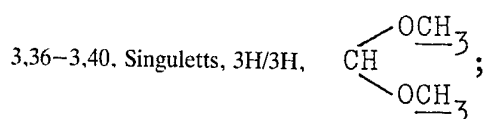
Beispiel 30

Unter Anwendung der Verfahrensweise der Beispiele 28 und 29 erhält man durch Methanolyse der in Beispiel 15 beschriebenen Äther (Acetale oder Silyläther) die entsprechenden freien Alkohole.

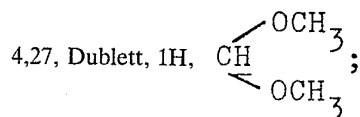
Beispiel 31

Nach der Acetylierung von 0,2 g 5-Jod-5-(6'-exo-dimethoxymethyl-7'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-[3,3,0]-octan-3'-endo-yl)-pentansäure-methylester mittels 0,6 ml Pyridin und 0,3 ml Essigsäureanhydrid erhält man 0,21 g des entsprechenden 7'-Acetoxyderivats.

Magnetisches Kernresonanzspektrum (CDCl₃), ppm:
2,03, Singulett, 3H,



4,00, Multiplett, 2H, Protonen an den Kohlenstoffatomen 5 und 9;



5 4,6, Multiplett, 1H, 6βH;

5,0, Multiplett, 1H, Proton am Kohlenstoffatom 11.

(Die spektrometrischen Daten für das Acetat des 6αH-Isomers sind die folgenden: 2,03; 3,34–3,38; 3,66, s+m, 4H, CO₂CH₃, für das eine der an den Kohlenstoffatomen 5 und 9 vorhandenen Protonen 4,1, Multiplett, 1H und für das andere der an den Kohlenstoffatomen 5 und 9 vorhandenen Protonen 4,2, 4,4, Multiplett, 1H, 6βH, 5,1). Eine Lösung des 5-Jod-3'-endoacetats in 5 ml Benzol wird mit 0,4 g Tributylzinnhydrid während 10 h bei 50°C behandelt. Nach dem Waschen der Benzolphase mit 10 5%iger Natriumbicarbonatlösung und Wasser und dem Verdampfen des Lösungsmittels und der Reinigung über 10 g Kieselgel mit einer Mischung von Benzol und Äthyläther im Mischungsverhältnis 80:20 als Eluierungsmittel erhält man 0,105 g 5-(6'-exo-Dimethoxymethyl-7'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-[3,3,0]-octan-3'-endo-yl)-pentansäure-methylester-7'-acetat. Dieses Produkt ist in jeder Hinsicht mit einer nach dem Verfahren gemäss Beispiel 28 erhaltenen Probe identisch.

Beispiel 32

25 Man arbeitet nach der Methode gemäss Beispielen 27 und 31, wobei man die Reduktion eines der nach den Angaben in Beispielen 16 bis 26 erhaltenen Halogenderivates mittels Tributylzinnhydrid reduziert. Auf diese Weise erhält man die entsprechenden Derivate, in denen das Halogenatom durch das Wasserstoffatom ersetzt ist. Diese Verbindungen sind in jeder Hinsicht mit den nach den Methoden gemäss Beispielen 15, 28, 29 und 30 erhaltenen Verbindungen identisch.

Beispiel 33

35 5,4 mg Hydrochinon und eine Lösung von 1,63 g Oxalsäure in 48 ml Wasser werden einer Lösung von 4 g 5-(6'-exo-Dimethoxymethyl-7'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-[3,3,0]-octan-3'-yl)-pentansäure-methylester in 180 ml Aceton zugegeben. Nach Behandeln des Reaktionsgemisches während 12 h bei 40°C wird 40 das Aceton bei vermindertem Druck entfernt und das Gemisch dreimal mit jeweils 25 ml Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit einer 10%igen Ammoniumsulfatlösung neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels erhält man 3,21 g 5-(6'-exo-Formyl-7'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-[3,3,0]-octan-3'-yl)-pentansäure-methylester. Die 6'-exo-Formyl-3'-endo- und 6'-exo-Formyl-3'-exo-derivate werden aus den entsprechenden einzelnen Isomeren gewonnen.

Beispiel 34

50 Arbeitet man nach der Methode gemäss Beispiel 33 und geht man von den entsprechenden Bicyclo-[3,3,0]-octan-6'-exo-dimethoxymethyl- und Bicyclo-[3,4,0]-nonan-7'-exo-dimethoxymethyl-derivaten aus, so lassen sich die folgenden Verbindungen in 55 Form von 3'-exo- und 3'-endo- bzw. 3'-yl-Isomeren herstellen: 5-(6'-exo-Formyl-2'-oxa-bicyclo-[3,3,0]-octan-3'-yl)-pentansäure-methylester; 4-(7'-exo-Formyl-2'-oxa-bicyclo-[3,4,0]-nonan-3'-yl)-butansäure-methylester; 60 5-(6'-exo-Formyl-7'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-[3,3,0]-octan-3'-yl)-pentansäure-methylester; 4-(7'-exo-Formyl-8'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-[3,4,0]-nonan-3'-yl)-butansäure-methylester; 5-Chlor-5-(6'-exo-formyl-2'-oxa-bicyclo-[3,3,0]-octan-3'-yl)-pentansäure-methylester; 65 4-Chlor-4-(7'-exo-formyl-2'-oxa-bicyclo-[3,4,0]-nonan-3'-yl)-butansäure-methylester; 5-Chlor-5-(6'-exo-formyl-7'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-

[3,3,0]-octan-3'-yl)-pentansäure-methylester;
 4-Chlor-4-(7'-exo-formyl-8'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-
 [3,4,0]-nonan-3'-yl)-butansäure-methylester;
 5-Brom-5-(6'-exo-formyl-2'-oxa-bicyclo-[3,3,0]-octan-3'-yl)-
 pentansäure-methylester;
 4-Brom-4-(7'-exo-formyl-2'-oxa-bicyclo-[3,4,0]-nonan-3'-yl)-
 butansäure-methylester;
 5-Brom-5-(6'-exo-formyl-7'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-
 [3,3,0]-octan-3'-yl)-pentansäure-methylester;
 4-Brom-4-(7'-exo-formyl-8'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-
 [3,4,0]-nonan-3'-yl)-butansäure-methylester;
 5-Jod-5-(6'-exo-formyl-2'-oxa-bicyclo-[3,3,0]-octan-3'-yl)-pen-
 tansäure-methylester;
 4-Jod-4-(7'-exo-formyl-2'-oxa-bicyclo-[3,4,0]-nonan-3'-yl)-bu-
 tansäure-methylester;
 5-Jod-5-(6'-exo-formyl-7'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-[3,3,0]-
 octan-3'-yl)-pentansäure-methylester;
 4-Jod-4-(7'-exo-formyl-8'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-[3,4,0]-
 nonan-3'-yl)-butansäure-methylester;
 5-(6'-exo-Formyl-7'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-[3,3,0]-octan-
 3'-yl)-pentansäure-methylester-7'-acetat;
 5-Jod-5-(6'-exo-formyl-7'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-[3,3,0]-
 octan-3'-yl)-pentansäure-methylester-7'-acetat;
 5-(7'-exo-Formyl-8'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-[3,4,0]-
 nonan-3'-yl)-pentansäure-methylester;
 4-(6'-exo-Formyl-7'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-[3,3,0]-octan-
 3'-yl)-butansäure-methylester.

Beispiel 35

Eine Lösung von 1,2 g 5-(6'-exo-Benzoyloxymethyl-2'-oxa-bicyclo-[3,3,0]-octan-3'-yl)-pentansäure-methylester in Methanol:Methylacetat (10 ml:10 ml) wird mit 2 ml einer 0,1 n Methanol-
 Lösung von Salzsäure versetzt. Nach der Zugabe von 0,15 g
 Platinoxid wird das Gemisch bei Zimmertemperatur und unter
 Druck solange hydriert, bis 1 Moläquivalent Wasserstoff absor-
 biert worden ist. Nach der Entfernung des Gases im Vakuum und
 nach dem Waschen mit Stickstoff wird die Suspension filtriert,
 neutral gestellt und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand
 wird in einer Mischung von Wasser und Äthylacetat aufgenom-
 men, worauf in der organischen Phase 0,84 g 5-(6'-exo-Hydroxy-
 methyl-2'-oxa-bicyclo-[3,3,0]-octan-3'-yl)-pentansäure-methyl-
 ester erhalten werden. Diese Verbindung wird dann nach den
 Angaben in Beispiel 1 unter Verwendung von Dicyclohexylcar-
 bodiimid in DMSO:Benzol (25:75) zum 6'-exo-Formylderivat
 oxydiert.

Beispiel 36

Eine Lösung von 18,1 g 5β-Tetrahydropyranyloxymethyl-
 2α,4α-dihydroxy-cyclopent-1α-essigsäure-γ-lacton-4-tetrahy-
 dropyranyläther in 150 ml Toluol wird auf -70°C gekühlt und
 dann innerhalb von 30 min mit 128 ml einer 5-molaren Lösung
 von Di-isobutylaluminiumhydrid (1,2 Mol/Mol) versetzt. Hier-
 auf versetzt man mit 128 ml einer 2-molaren Toluollösung von
 Isopropanol und lässt diese Lösung auf 0°C erwärmen.
 Anschliessend versetzt man mit 10 ml einer gesättigten wässrigen
 Lösung von NaH₂PO₄ und rührt dann das Gemisch während 4 h.
 Nach der Zugabe von 10 g wasserfreiem Natriumsulfat und 10 g
 Filtererde wird die Lösung filtriert und zur Trockene einge-
 dampft, wobei man 18,1 g 5β-Tetrahydropyranyloxymethyl-
 2α,4α-dihydroxycyclopent-1α-äthanal-γ-lactol-4-tetrahydropy-
 ranyläther erhält. Dieses Produkt wird in 24 ml wasserfreiem
 Dimethylsulfoxyd (DMSO) gelöst und die Lösung tropfenweise
 einer Lösung des nach den folgenden Angaben erhaltenen Ylids
 zugegeben. 9,6 g 80%iges Natriumhydrid in 300 ml DMSO
 werden während 4 h bei 60°C erhitzt. Nachdem man das Gemisch
 auf eine Temperatur von 18 bis 20°C eingestellt hat, versetzt man
 mit 67 g 4-Carboxybutyltriphenylphosphoniumbromid, gelöst in
 80 ml wasserfreiem DMSO, wobei man die Temperatur auf 20 bis

22°C hält. Dabei entwickelt sich eine hellrote Färbung. Nach
 4stündigem Rühren versetzt man mit 600 ml Wasser und extra-
 hiert hierauf das erhaltene Gemisch mittels einer Mischung von
 Äthyläther und Benzol (Mischungsverhältnis 70:30), um das
 Triphenylphosphinoxid zu entfernen. Die organische Benzol-
 phase wird erneut mit 0,1 n Natriumhydroxydlösung und hierauf
 mit Wasser extrahiert, bis das Produkt neutral ist. Dann wird es
 beiseite gestellt. Die alkalische, wässrige Phase wird auf einen
 pH-Wert von 5 bis 4,8 angesäuert und hierauf mit einer Mischung
 von Äthyläther und Pentan (Mischungsverhältnis 1:1) extrahiert,
 wobei man 21,6 g 5-cis-7-(2'α,4'α-Dihydroxy-5'β-tetrahydropy-
 ranyloxymethyl-cyclopent-1α-yl)-hept-5-ensäure-4'-tetrahydro-
 pyranyläther erhält. Dieser Äther wird durch Behandeln mit
 Diazomethan in Äther in seinen Methylester übergeführt. 7,72 g
 dieses Esters in 28 ml Tetrahydrofuran werden tropfenweise
 einer gelbbraunen Suspension zugegeben, welche durch Zugabe
 von 28 ml Tetrahydrofuran zu einer Lösung von 6,13 g Mercuria-
 cetat in 28 ml Wasser gebildet worden ist. Das Gemisch wird
 hierauf während 20 min bei Zimmertemperatur gerührt, in einem
 Eis-Wasser-Bad gekühlt und tropfenweise mit 810 mg Natrium-
 borhydrid in 14 ml Wasser versetzt. Es scheidet sich elementares
 Quecksilber aus. Die Suspension wird dekantiert, das Tetrahy-
 drofuran bei vermindertem Druck verdampft und der Rückstand
 mit Äthyläther extrahiert. Durch Entfernen des Lösungsmittels
 erhält man 7,5 g 5-(6'-exo-Tetrahydropyranyloxymethyl-7'-
 hydroxy-2'-oxa-bicyclo-[3,3,0]-octan-3'-yl)-pentansäuremethyl-
 ester-7'-tetrahydropyranyläther. Diese Lösung wird dann mit
 0,42 g p-Toluolsulfonsäure in 30 ml Methanol versetzt. Nach
 2stündigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur wird die
 Lösung im Vakuum eingengt und mit Wasser versetzt. Nach
 dem Extrahieren mit Äther und Chromatographieren über Kie-
 selgel mittels Äthyläther als Eluierungsmittel erhält man 2,4 g 5-
 (6'-exo-Hydroxymethyl-7'-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-[3,3,0]-
 octan-3'-exo-yl)-pentansäure-methylester und 2,6 g des 3'-endo-
 Isomers.

Beispiel 37

2,5 g N-Jodsuccinimid werden einer Lösung von 4,26 g 5-cis-7-
 (2'α,4'α-Dihydroxy-5'β-tetrahydropyranyloxymethyl-cyclo-
 pent-1'α-yl)-hept-5-ensäure-4'-tetrahydropyranyläther in
 CH₂Cl₂:CCl₄ (10 ml:10 ml) zugegeben und das erhaltene
 Gemisch wird während 4 h gerührt. 30 ml wasserfreies Methanol,
 welches 130 mg p-Toluolsulfonsäure enthält, werden hinzugege-
 ben und das Gemisch während weiteren 2 h gerührt. Dann
 versetzt man mit 0,2 ml Pyridin und engt das Gemisch auf ein
 kleines Volumen ein. Der Rückstand wird in einer Mischung von
 Wasser und Äthylacetat aufgenommen. Nach dem Waschen mit
 Na₂S₂O₃ und hierauf mit Wasser, bis das Produkt neutral ist, wird
 die organische Phase zur Trockene eingedampft. Auf diese
 Weise erhält man einen Rückstand, welcher auf Kieselgel adsor-
 biert und mit Äthyläther eluiert wird. Auf diese Weise erhält man
 2,2 g 5-Jod-5-(6'-exo-hydroxymethyl-7'-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-
 [3,3,0]-octan-3'-exo-yl)-pentansäure-methylester und 1,85 g des
 3'-endo-Isomers.

Beispiel 38

Man arbeitet nach den Angaben gemäss Beispiel 37, verwen-
 det aber anstelle der Säure den Methylester und anstelle von N-
 Jodsuccinimid N-Bromacetamid. Auf diese Weise erhält man
 den 5-Brom-5-(6'-exo-hydroxymethyl-7'-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-
 [3,3,0]-octan-3'-yl)-pentansäure-methylester. Durch Kiesel-
 gelchromatographie gelingt die Trennung in die 3'-exo- und 3'-
 endo-Isomeren.

Beispiel 39

Eine Lösung von 0,86 g Pyridin und 2,2 g 5-cis-7-(2'α,4'α-
 Dihydroxy-5'β-tetrahydropyranyloxymethyl-cyclopent-1'α-yl)-
 hept-5-ensäure-methylester-4'-tetrahydropyranyläther in 20 ml

Dichlormethan wird auf -30°C gekühlt und dann mit 0,38 g Chlor in 10 ml $\text{CCl}_4:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1) versetzt. Das Gemisch wird während 2 h gerührt, auf Zimmertemperatur erwärmen gelassen und mit 2-n Schwefelsäure und hierauf mit Wasser neutral gewaschen. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand in 10 ml Methanol gelöst und mit 0,1 g p-Toluolsulfonsäure behandelt. Die Lösung wird hierauf eingengt, mit Wasser verdünnt und mit Äthylacetat extrahiert. Durch Entfernen des Lösungsmittels und Reinigung des Rückstandes über Kieselgel erhält man 0,6 g 5-Chlor-5-(6'-exo-hydroxymethyl-7'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-[3,3,0]-octan-3'-exo-yl)-pentansäure und 0,71 g 3'-endo-Isomer.

Beispiel 40

Eine Lösung von 0,356 g 5-Jod-5-(6'-exo-hydroxymethyl-7'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-[3,3,0]-octan-3'-exo-yl)-pentansäure-methylester in 4,8 ml einer Mischung von Benzol und Dimethylsulfoxid im Mischungsverhältnis 75:25 wird zuerst mit 0,28 g Dicyclohexylcarbodiimid und dann mit 0,4 ml einer Pyridinium-trifluoracetatlösung (vergl. Beispiel 1) versetzt. Nach 3stündigem Rühren werden 8 ml Benzol und hierauf 94 mg Oxalsäure in 1,2 ml Wasser hinzugegeben. Der Niederschlag wird abfiltriert und die Benzollösung mit Wasser neutral gewaschen. Durch Entfernen des Lösungsmittels erhält man 0,32 g 5-Jod-5-(6'-exo-formyl-7'-endo-hydroxy-2'-oxy-bicyclo-[3,3,0]-octan-3'-exo-yl)-pentansäure-methylester.

Beispiel 41

Nach der Oxydation der gemäss Angaben in den Beispielen 36 bis 39 erhaltenen 6'-exo-Hydroxymethyl-7'-endo-hydroxyderivate erhält man beim Arbeiten gemäss Beispiel 40 die entsprechenden 6'-exo-Formylderivate.

Erfindungsgemässe Beispiele

Beispiel 42

Eine Lösung von 3,4 g (2-Oxo-heptyl)-dimethoxyphosphonat in 50 ml Dimethoxyäthan wird tropfenweise einer Suspension von 0,45 g 80%igem Natriumhydrid (Mineralöldispersion) zugegeben. Nach 1stündigem Rühren wird eine Lösung von 2,7 g 5-(6'-exo-Formyl-7'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-[3,3,0]-octan-3'-yl)-pentansäure-methylester in 40 ml Dimethoxyäthan hinzugegeben. Innerhalb von 10 min wird dieses Reaktionsgemisch mit 50 ml einer 30%igen wässrigen, monobasischen Natriumphosphatlösung verdünnt. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase erneut extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte eingedampft. Durch Reinigen des rohen Produktes über 50 g Kieselgel unter Verwendung einer Mischung von Cyclohexan und Äthyläther im Mischungsverhältnis von 50:50 als Eluierungsmittel erhält man 1,1 g 5-[6'-exo-(3"-Oxo-oct-1"-trans-en-1"-yl)-7'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-[3,3,0]-octan-3'-endo-yl]-pentansäure-methylester bzw. 13t-6βH-6(9α)-Oxyd-11'-hydroxy-15-oxo-prost-13-ensäure-methylester und 0,98 g 5-[6'-exo-(3"-Oxo-oct-1"-trans-en-1"-yl)-7'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-[3,3,0]-octan-3'-exo-yl]-pentansäure-methylester bzw. 13t-6αH-6(9α)-Oxyd-11α-hydroxy-15-oxo-prost-13-ensäure-methylester, plus 0,9 g einer 1:1-Mischung der beiden Isomeren (3'-exo- und 3'-endo- bzw. 6αH und 6βH). Diese letztere Mischung wird durch Dünnschichtchromatographie mittels Äthyläther in die beiden isomeren Komponenten getrennt. Sie zeigen die folgenden Absorptionswerte:

$\lambda_{\text{max}}^{\text{McOH}} = 230 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 13,070$; $\lambda_{\text{max}}^{\text{McOH}} = 228 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 12,200$.

Magnetisches Kernresonanzspektrum (CDCl_3), ppm:

0,9, Triplett, 3H, $\text{C}_{20}\text{-CH}_3$;

3,68, Singulett, 3H, CO_2CH_3 ;

6,16, Dublett, 1H, Vinylproton am Kohlenstoffatom 14

($J_{\text{H}_{14}\text{-H}_{15}}$, 16 Hz);

6,71, Quartett, 1H, Vinylproton am Kohlenstoffatom 13

($J_{\text{H}_{13}}$, 9 Hz)

5 In analoger Weise kann man aus den entsprechenden 5-H- und 5-Halogenverbindungen die folgenden Prostensäurederivate herstellen:

13t-6αH-6(9α)-Oxyd-15-oxo-prost-13-ensäure-methylester;

13t-6αH-6(9α)-Oxyd-5-chlor-15-oxo-prost-13-ensäure-methyl-

10 ester;

13t-6αH-6(9α)-Oxyd-5-brom-15-oxo-prost-13-ensäure-methyl-

ester;

13t-6αH-6(9α)-Oxyd-5-jod-15-oxo-prost-13-ensäure-methyl-

ester;

15 13t-6αH-6(9α)-Oxyd-5-chlor-11α-hydroxy-15-oxo-prost-13-en-

säure-methylester;

13t-6αH-6(9α)-Oxyd-5-brom-11α-hydroxy-15-oxo-prost-13-en-

säure-methylester,

N. M. R:

20 3,67, Singulett, 3H, CO_2CH_3 ;

3,95, Multiplett, 4H, C_5 , C_9 , C_{11} -Protonen und Hx/Hy Proton am

Kohlenstoffatom 4;

4,3, Multiplett, 1H, 6αH;

6,15, Dublett, 1H, C_{14} -Proton;

25 6,63, Quartett, 1H, C_{13} -Proton.

13t-6αH-6(9α)-Oxyd-5-jod-11α-hydroxy-15-oxo-prost-13-en-

säure-methylester,

N. M. R:

0,9, Singulett, 3H, C_{20}CH_3 ;

30 3,53, Multiplett, 1H, Proton am Kohlenstoffatom 5;

3,6, Singulett, 3H, CO_2CH_3 ;

3,9, Multiplett, 1H, Proton am Kohlenstoffatom 4,

4,1, Multiplett, 2H, Proton an den Kohlenstoffatomen 9 und 11;

4,4, Multiplett, 1H, 6αH;

35 6,2, Dublett, 1H, Proton am Kohlenstoffatom 14;

6,75, Quartett, 1H, Proton am Kohlenstoffatom 13.

13t-6βH-6(9α)-Oxyd-15-oxo-prost-13-ensäure-methylester;

13t-6βH-6(9α)-Oxyd-5-chlor-15-oxo-prost-13-ensäure-methyl-

ester;

40 13t-6βH-6(9α)-Oxyd-5-brom-15-oxo-prost-13-ensäure-methyl-

ester;

13t-6βH-6(9α)-Oxyd-5-jod-15-oxo-prost-13-ensäure-methyl-

ester;

13t-6βH-6(9α)-Oxyd-5-chlor-11α-hydroxy-15-oxo-prost-13-en-

45 säure-methylester;

13t-6βH-6(9α)-Oxyd-5-brom-11α-hydroxy-15-oxo-prost-13-en-

säure-methylester,

N. M. R:

3,65, Singulett, 3H, CO_2CH_3 ;

50 4,00, Multiplett, 3H, Proton an den Kohlenstoffatomen 5, 9 und

11;

4,6, Multiplett, 1H, 6βH;

6,2, Dublett, 1H, Proton am Kohlenstoffatom 14;

6,64, Quartett, 1H, Proton am Kohlenstoffatom 13.

55 13t-6βH-6(9α)-Oxyd-5-jod-11α-hydroxy-15-oxo-prost-13-en-

säure-methylester,

N. M. R:

3,66, Singulett, 3H, CO_2CH_3 ;

3,96, Multiplett, 3H, Protonen an den Kohlenstoffatomen 9, 11

60 und am Kohlenstoffatom 5;

4,6, Multiplett, 1H, 6βH;

6,21, Dublett, 1H, Proton am Kohlenstoffatom 14;

6,75, Quartett, 1H, Proton am Kohlenstoffatom 13.

65

Beispiel 43

Eine Lösung von 2,16 g (2-Oxo-octyl)-dimethylphosphonat in 20 ml wird tropfenweise einer Suspension von 292 mg Natriumhydrid (75%ige Mineralöldispersion) in 30 ml Benzol zugegeben.

Nach 30minütigem Rühren versetzt man tropfenweise mit einer Lösung von 2,6 g 4-Brom-4-(7'-exo-formyl-8'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-[3,4,0]-nonan-3'-yl)-butansäure-methylester in 20 ml Benzol. Es wird während weiteren 30 min gerührt und dann mit 24 ml einer 30%igen wässrigen Lösung von NaH_2PO_4 versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit Benzol erneut extrahiert. Die organischen Schichten werden vereinigt und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird über 50 g Kieselgel mit einer Mischung von CH_2Cl_2 und Äthyläther im Mischungsverhältnis von 120:40 als Eluierungsmittel gereinigt, wobei man 0,52 g 4-Brom-4-[7'-exo-(3"-oxo-oct-1"-trans-1"-enyl)-8'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-[3,4,0]-nonan-3'-endo-yl]-butansäure-methylester bzw. 13-trans-4-Brom-5 β H-5(9 α)-oxyd-11 α -hydroxy-15-oxo-prost-13-ensäure-methylester und 1,45 g 4-Brom-4-[7'-exo-(3"-oxo-oct-1"-trans-1"-enyl)-8'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-[3,4,0]-nonan-3'-exo-yl]-butansäure-methylester bzw. 13-trans-4-Brom-5 α H-5(9 α)-oxyd-11'-hydroxy-15-oxo-prost-13-ensäure-methylester erhält. Methanolische Lösungen dieser beiden Verbindungen absorbieren im UV-Spektrum bei $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}} = 230 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 10,640$ bzw. $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}} = 229 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 11,600$.

Geht man von den 4-H- und 4-Halogenbicycloderivaten aus und arbeitet man in der gleichen Weise, so erhält man die folgenden Prostensäureverbindungen:

13-trans-5 β H-5(9 α)-Oxyd-15-oxo-prost-13-ensäure-methylester;
 13-trans-5 β H-5(9 α)-Oxyd-11 α -hydroxy-15-oxo-prost-13-ensäure-methylester;
 13-trans-4-Chlor-5 β H-5(9 α)-oxyd-15-oxo-prost-13-ensäure-methylester;
 13-trans-4-Chlor-5 β H-5(9 α)-oxyd-11 α -hydroxy-15-oxo-prost-13-ensäure-methylester;
 13-trans-4-Brom-5 β H-5(9 α)-oxyd-15-oxo-prost-13-ensäure-methylester;
 13-trans-4-Brom-5 β H-5(9 α)-oxyd-11 α -hydroxy-15-oxo-prost-13-ensäure-methylester;
 13-trans-4-Jod-5 β H-5(9 α)-oxyd-15-oxo-prost-13-ensäure-methylester;
 13-trans-4-Jod-5 β H-5(9 α)-oxyd-11 α -hydroxy-15-oxo-prost-13-ensäure-methylester;
 13-trans-5 α H-5(9 α)-Oxyd-15-oxo-prost-13-ensäure-methylester;
 13-trans-5 α H-5(9 α)-Oxyd-11 α -hydroxy-15-oxo-prost-13-ensäure-methylester;
 13-trans-4-Chlor-5 α H-5(9 α)-oxyd-15-oxo-prost-13-ensäure-methylester;
 13-trans-4-Chlor-5 α H-5(9 α)-oxyd-11 α -hydroxy-15-oxo-prost-13-ensäure-methylester;
 13-trans-4-Brom-5 α H-5(9 α)-oxyd-15-oxo-prost-13-ensäure-methylester;
 13-trans-4-Brom-5 α H-5(9 α)-oxyd-11 α -hydroxy-15-oxo-prost-13-ensäure-methylester;
 13-trans-4-Jod-5 α H-5(9 α)-oxyd-15-oxo-prost-13-ensäure-methylester;
 13-trans-4-Jod-5 α H-5(9 α)-oxyd-11 α -hydroxy-15-oxo-prost-13-ensäure-methylester.

Beispiel 44

Man arbeitet nach den Angaben von Beispiel 42, behandelt aber 620 mg (2-Oxo-3-methyl-4-butoxybutyl)-phosphonat mit 74 mg Natriumhydrid (75%ig) und mit 0,43 g 5-(6'-exo-Formyl-7'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-[3,3,0]-octan-3'-yl)-pentansäure-methylester in Dimethoxyäthan. Auf diese Weise erhält man nach Chromatographie über Kieselgel (25 g) unter Verwendung einer Mischung von Äthyläther und Hexan in einem Mischungsverhältnis 1:1 als Eluierungsmittel 0,15 g 13t-6 α H-6(9 α)-Oxyd-11 α -hydroxy-15-oxo-16-methyl-16-butoxy-18,19,20-tri-nor-prost-13-ensäure-methylester ($\lambda_{\text{max}} = 238 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 14,500$) und

300 mg des 6 β H-Isomers ($\lambda_{\text{max}} = 237 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 12,280$).
 Massenspektrum: m/e 410 M^+ ; m/e 392 $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$;

m/e 379 $\text{M}^+ - \text{OCH}_3$; m/e 295 $\text{M}^+ - 115$; m/e 115

Die beiden Isomeren weisen ähnliche Spektren bei minimalen Unterschieden auf dem Niveau der sekundären Fragmentierung auf.

Arbeitet man in ähnlicher Weise, so kann man auch den 5-Chlor-, 5-Brom- und 5-Jod-13t-6 ξ H-6(9 α)-oxyd-11 α -hydroxy-15-oxo-16-methyl-16-butoxy-18,19,20-tri-nor-prost-13-ensäure-methylester herstellen.

Beispiel 45

Arbeitet man nach den Angaben gemäß Beispiel 44 unter Verwendung des 4-(7'-exo-Formyl-7'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-[3,4,0]-nonan-3'-yl)-butansäure-methylesters und des bicyclischen 4-Jodderivates, so gelangt man zu den folgenden Verbindungen:

13t-5 β H-5(9 α)-Oxyd-1 α -hydroxy-15-oxo-16-methyl-16-butoxy-18,19,20-tri-nor-prost-13-ensäure-methylester;
 13t-4-Jod-5 β H-5(9 α)-oxyd-11 α -hydroxy-15-oxo-16-methyl-16-butoxy-18,19,20-tri-nor-prost-13-ensäure-methylester;
 13t-5 α H-5(9 α)-Oxyd-11 α -hydroxy-15-oxo-16-methyl-16-butoxy-18,19,20-tri-nor-prost-13-ensäure-methylester;
 13t-4-Jod-5 α H-5(9 α)-oxyd-11 α -hydroxy-15-oxo-16-methyl-16-butoxy-18,19,20-tri-nor-prost-13-ensäure-methylester.

Beispiel 46

Eine Suspension von 45 mg 80%igem Natriumhydrid in 10 ml Benzol wird mit einer Lösung von 375 mg (2-Oxo-3,3-dimethylheptyl)-dimethylphosphonat in 10 ml Benzol versetzt und nach Ablauf von 30 min mit einer Lösung von 0,305 g 5-Jod-5-(6'-exo-formyl-2'-oxa-bicyclo-[3,3,0]-octan-3'-yl)-pentansäure-methylester versetzt. Nach dem Rühren während 45 min wird das Gemisch mit 10%iger wässriger NaH_2PO_4 -Lösung verdünnt. Die organische Phase wird neutral gewaschen, getrocknet und auf ein kleines Volumen eingeeengt. Durch Adsorption auf Kieselgel und Eluierung mit einer Mischung von Cyclohexan und Äthyläther im Mischungsverhältnis 90:10 erhält man 0,12 g 13t-5-Jod-6 β H-(69 α)-oxyd-15-oxo-16,16-dimethyl-prost-13-ensäure-methylester und 0,095 g 13t-5-Jod-6 α H-6(9 α)-oxyd-15-oxo-16,16-dimethyl-13-ensäure-methylester.

Beispiel 47

Beim Arbeiten gemäß Beispiel 46, jedoch unter Einsetzen der gemäß Beispiel 34 erhaltenen Formylderivate gelangt man zu den folgenden 16,16-Dimethylderivaten:

13t-6 β H-6(9 α)-Oxyd-15-oxo-16,16-dimethyl-prost-13-ensäure-methylester;
 13t-6 β H-6(9 α)-Oxyd-11 α -hydroxy-15-oxo-16,16-dimethyl-prost-13-ensäure-methylester;
 13t-5 β H-5(9 α)-Oxyd-15-oxo-16,16-dimethyl-prost-13-ensäure-methylester;
 13t-5 β H-5(9 α)-Oxyd-11 α -hydroxy-15-oxo-16,16-dimethyl-prost-13-ensäure-methylester;
 13t-5-Chlor-6 β H-6(9 α)-oxyd-15-oxo-16,16-dimethyl-prost-13-ensäure-methylester;
 13t-5-Chlor-6 β H-6(9 α)-oxyd-11 α -hydroxy-15-oxo-16,16-dimethyl-prost-13-ensäure-methylester;
 13t-4-Chlor-5 β H-5(9 α)-oxyd-15-oxo-16,16-dimethyl-prost-13-ensäure-methylester;
 13t-4-Chlor-5 β H-5(9 α)-oxyd-11 α -hydroxy-15-oxo-16,16-dimethyl-prost-13-ensäure-methylester;
 13t-5-Brom-6 β H-6(9 α)-oxyd-15-oxo-16,16-dimethyl-prost-13-ensäure-methylester;
 13t-5-Brom-6 β H-6(9 α)-oxyd-11 α -hydroxy-15-oxo-16,16-dimethyl-prost-13-ensäure-methylester;

13t-4-Brom-5βH-5(9α)-oxyd-15-oxo-16,16-dimethyl-prost-13-ensäure-methylester;
 13t-4-Brom-5βH-5(9α)-oxyd-11α-hydroxy-15-oxo-16,16-dimethyl-prost-13-ensäure-methylester;
 13t-5-Jod-6βH-6(9α)-oxyd-15-oxo-16,16-dimethyl-prost-13-ensäure-methylester;
 13t-5-Jod-6βH-6(9α)-oxyd-11α-hydroxy-15-oxo-16,16-dimethyl-prost-13-ensäure-methylester;
 13t-4-Jod-5βH-5(9α)-oxyd-15-oxo-16,16-dimethyl-prost-13-ensäure-methylester;
 13t-4-Jod-5βH-5(9α)-oxyd-11α-hydroxy-15-oxo-16,16-dimethyl-prost-13-ensäure-methylester;
 13t-6αH-6(9α)-Oxyd-15-oxo-16,16-dimethyl-prost-13-ensäure-methylester;
 13t-6αH-6(9α)-Oxyd-11α-hydroxy-15-oxo-16,16-dimethyl-prost-13-ensäure-methylester;
 13t-5βH-5(9α)-Oxyd-15-oxo-16,16-dimethyl-prost-13-ensäure-methylester;
 13t-5βH-5(9α)-Oxyd-11α-hydroxy-15-oxo-16,16-dimethyl-prost-13-ensäure-methylester;
 13t-5-Chlor-6αH-6(9α)-oxyd-15-oxo-16,16-dimethyl-prost-13-ensäure-methylester;
 13t-5-Chlor-6αH-6(9α)-oxyd-11α-hydroxy-15-oxo-16,16-dimethyl-prost-13-ensäure-methylester;
 13t-4-Chlor-5αH-5(9α)-oxyd-15-oxo-16,16-dimethyl-prost-13-ensäure-methylester;
 13t-4-Chlor-5αH-5(9α)-oxyd-11α-hydroxy-15-oxo-16,16-dimethyl-prost-13-ensäure-methylester;
 13t-5-Brom-6αH-6(9α)-oxyd-15-oxo-16,16-dimethyl-prost-13-ensäure-methylester;
 13t-5-Brom-6αH-6(9α)-oxyd-11α-hydroxy-15-oxo-16,16-dimethyl-prost-13-ensäure-methylester;
 13t-4-Brom-5αH-5(9α)-oxyd-15-oxo-16,16-dimethyl-prost-13-ensäure-methylester;
 13t-4-Brom-5αH-5(9α)-oxyd-11α-hydroxy-15-oxo-16,16-dimethyl-prost-13-ensäure-methylester;
 13t-5-Jod-6αH-6(9α)-oxyd-15-oxo-16,16-dimethyl-prost-13-ensäure-methylester;
 13t-5-Jod-6αH-6(9α)-oxyd-11α-hydroxy-15-oxo-16,16-dimethyl-prost-13-ensäure-methylester;
 13t-4-Jod-5αH-5(9α)-oxyd-15-oxo-16,16-dimethyl-prost-13-ensäure-methylester;
 13t-4-Jod-5αH-5(9α)-oxyd-11α-hydroxy-15-oxo-16,16-dimethyl-prost-13-ensäure-methylester.

Beispiel 48

Eine Suspension von 178 mg Natriumhydrid (75%ige Mineralöldispersion) in 15 ml Benzol wird tropfenweise mit einer Lösung von 1,55 g [2-Oxo-3(S,R)-fluor-4-cyclohexyl-butyl]-dimethylphosphonat in 10 ml wasserfreiem Benzol versetzt. Nach 30minütigem Rühren wird eine Lösung von 1 g 5-(6'-exo-Formyl-7'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-[3,3,0]octan-3'-yl)-pentansäure-methylester zugegeben und das Gemisch während einer weiteren Stunde gerührt. Dann wird das Gemisch mit 30%iger NaH_2PO_4 -Lösung neutral gestellt und die organische Phase abgetrennt, eingeeengt und über Kieselgel adsorbiert. Durch Eluierung mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{Et}_2\text{O}$ (90:10) erhält man 0,62 g 13t-6αH-6(9α)-Oxyd-11α-hydroxy-15-oxo-16(S,R)-fluor-17-cyclohexyl-18,19,20-tri-nor-prost-13-ensäure-methylester ($\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}} = 238 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 12,765$) und 0,31 g des 6βH-Isomers ($\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}} = 238 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 9,870$). Die N. M. R.-Werte für die erstere Verbindung sind die folgenden:

(CDCl_3) ppm:
 3,64, Singulett, 3H, CO_2CH_3 ;
 3,8, Multiplett, 1H, Proton am Kohlenstoffatom 9;
 4,03, Quartett, 1H, Proton am Kohlenstoffatom 11;
 4,3, Multiplett, 1H, 6αH;
 5,00 und 5,55 t, t, 1/2H, 1/2H, Proton am Kohlenstoffatom 16,
 J_{HF} , 55 Hz;

6,54, Quartett, 1H, Proton am Kohlenstoffatom 14;
 6,9, Quartett, 1H, Proton am Kohlenstoffatom 13,

$J_{\text{H}_{14}-\text{H}_{12}}$, 3,5 Hz,
 $J_{\text{H}_{13}-\text{H}_{12}}$, 7,5 Hz,
 $J_{\text{H}_{13}-\text{H}_{14}}$, 15,5 Hz,

Wird diese Verbindung mit Pyridin und Essigsäureanhydrid behandelt, so erhält man das 11α-Acetoxyderivat, dessen N. M. R.-Werte die folgenden sind: (CHCl_3) ppm 2,02 s 3H OCOCH_3 , 3,64 s 3H CO_2CH_3 , 3,8 Protone am Kohlenstoffatom 9; 4,25 m 1H 6αH; 4,66, 5,22 t, t 1/2H, 1/2H Proton am Kohlenstoffatom 16; 4,97 q 1H Proton am Kohlenstoffatom 11; 6,51 Protone am Kohlenstoffatom 14; 6,90 Protone am Kohlenstoffatom 13.
 Die diastereoisomeren Hydroxyketone zeigen die folgenden Massenspektrumswerte: M^+ 424 m/e und dann $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, $\text{M}^+ - \text{HF}$, $\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{O}$, $\text{M}^+ - \text{CH}_2 = \text{CHOH}$ (Basion) $\text{M}^+ - 115$ $\text{M}^+ - 44 - 59$ und $\text{M}^+ - (\text{CHF}-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_{11})$.
 Beim Massenspektrum des exo-Diastereoisomeren findet man in prädominanter Weise die folgenden Werte: $\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{OH}$ und $\text{M}^+ - 44 - 28$; beim endo-Diastereoisomeren vorwiegend einer der folgenden Werte: $\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{O}$ und $\text{M}^+ - 44 - 18$.
 Aus dem 5-Bromderivat lässt sich der 13t-5-Brom-6βH-6(9α)-oxyd-11α-hydroxy-15-oxo-16(S,R)-fluor-17-cyclohexyl-18,19,20-tri-nor-prost-13-ensäure-methylester herstellen.

Beispiel 49

Verwendet man bei der Arbeitsweise gemäss Beispiel 48 (2-Oxo-4-cyclohexyl-butyl)-dimethylphosphonat und (2-Oxo-4-phenyl-butyl)-dimethylphosphonat, so erhält man die folgenden Verbindungen:
 13t-6βH-6(9α)-Oxyd-11α-hydroxy-15-oxo-17-cyclohexyl-18,19,20-tri-nor-prost-13-ensäure-methylester;
 13t-6βH-6(9α)-Oxyd-11α-hydroxy-15-oxo-17-phenyl-18,19,20-tri-nor-prost-13-ensäure-methylester und deren 6αH-Isomere.

Beispiel 50

Eine Suspension von 178 mg Natriumhydrid (75%ige Mineralöldispersion) in wasserfreiem Tetrahydrofuran wird bei 0°C tropfenweise unter Rühren mit einer Lösung von 1,63 g 2-Oxo-3-(m-chlorphenoxy)-propyl-dimethylphosphonat in 10 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt. Nach 30minütigem Rühren wird eine Lösung von 1 g 5-(6'-exo-Formyl-7'-endo-2'-oxa-bicyclo-[3,3,0]octan-3'-yl)-pentansäure-methylester hinzugegeben und das Gemisch während einer weiteren Stunde gerührt. Dann wird es mit wässrigem NaH_2PO_4 angesäuert, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase erneut mit Benzol extrahiert. Aus den vereinigten organischen Extrakten erhält man nach der Chromatographie über Kieselgel unter Verwendung von $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{Et}_2\text{O}$ (95:5) als Eluiermittel 0,43 g 13t-6αH-6(9α)-Oxyd-11α-hydroxy-15-oxo-16-m-chlorphenoxy-17,18,19,20-tetra-nor-prost-13-ensäure-methylester ($\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}} = 227 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 16,800$) und 0,11 g des 6βH-Isomers ($\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}} = 224 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 16,900$).

Beide Diastereoisomere zeigen Massenpeaks m/e 436 in Übereinstimmung mit der Formel $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{ClO}_6$. Dieses Ion ist in der folgenden Fragmentierung zu finden: $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, $\text{M}^+ - \text{OCH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$, $\text{M}^+ - 44$, $\text{M}^+ - (\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl})$, $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O} - (\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl})$ und $\text{M}^+ - (\text{CH}_2)_4 - \text{CO}_2\text{CH}_3$, wodurch die vorgeschlagene Struktur bestätigt wird. Die folgenden Differenzen finden sich zwischen den beiden diastereoisomeren Verbindungen: das exo-6αH-Isomer zeigt einen Peakwert bei $\text{M}^+ - 32$ und ein wenig intensives Peak bei $\text{M}^+ - 44$, während andererseits da endo-6βH-Isomer ein Peak bei $\text{M}^+ - 31$ und ein intensives Peak $\text{M}^+ - 44$ zeigt.

Beispiel 51

Die Verwendung von 2-Oxo-3-(m-trifluormethylphenoxy)-propyl-dimethylphosphonat und 2-Oxo-3-(p-fluorphenoxy)-pro-

pyl-dimethylphosphonat bei der Arbeitsweise gemäss Beispiel 50 führt zu den folgenden Verbindungen:

13t-6βH-6(9α)-Oxyd-11α-hydroxy-15-oxo-16-m-trifluormethylphenoxy-17,18,19,20-tetra-nor-prost-13-ensäure-methylester, 13t-6βH-6(9α)-Oxyd-11α-hydroxy-15-oxo-16-p-fluorphenoxy-17,18,19,20-tetra-nor-prost-13-ensäure-methylester und deren 6αH-Isomere.

Die Massenspektren aller Verbindungen sind in Übereinstimmung mit der vorgeschlagenen Struktur, so z. B. mit dem Massenpeak $M^+ - 115$. Eine interessante Differenz zwischen den endo- und exo-Trifluormethylanalogen besteht darin, dass die Massenpeaks $M^+ - CH_3OH$ und $M^+ - CF_3 - C_6H_4 - OH$ in der exo-Isomerenform und die Massenpeaks $M^+ - CH_3O$ und $M^+ - CF_3 - C_6H_4 - O$ in der endo-Isomerenform vorhanden sind.

Beispiel 52

Verwendet man in Beispiel 48 das (2-Oxo-3S-methyl-butyl)-dimethylphosphonat, so erhält man 13S-6βH-6(9α)-Oxyd-11α-hydroxy-15-oxo-16S-methyl-prost-13-ensäure-methylester und dessen 6βH-Isomer. Zu einer Lösung von 2,2 g des 6βH-Isomers in 2,6 ml Pyridin, welche auf 0°C gekühlt worden ist, gibt man 1,05 ml Essigsäureanhydrid hinzu. Die Lösung wird über Nacht bei 0°C stehen gelassen und dann mit überschüssiger, kalter, 0,05n-Schwefelsäure versetzt. Durch Extraktion mit Äthyläther und Eindampfen zur Trockne erhält man 2,3 g 13t-6βH-6(9α)-Oxyd-11α-hydroxy-15-oxo-16S-methyl-prost-13-ensäure-methylester-11-acetat ($\lambda_{max}^{MeOH} = 229 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 12,050$).

875 mg Brom in Eisessig werden tropfenweise einer Lösung der nach den obigen Angaben erhaltenen Verbindung in 10 ml Essigsäure solange hinzugegeben, bis eine hell orangene Färbung eintritt. 1,52 g wasserfreies Kaliumcarbonat werden dann hinzugegeben und das erhaltene Gemisch während 4 bis 5 h bei 80°C gehalten, um eine vollständige Ausfällung von Kaliumbromid zu bewirken. Überschüssige Essigsäure wird im Vakuum entfernt, Wasser hinzugegeben und der pH-Wert durch Zugabe von Alkali auf 6,8 eingestellt. Hierauf wird mit Äthyläther extrahiert und die organische Phase eingengt. Durch Adsorption über Kieselgel und durch Eluierung mit einer Mischung von Methylenchlorid und Äthyläther (Mischungsverhältnis 70:30) erhält man 2,01 g 13t-6βH-6(9α)-Oxyd-11α-hydroxy-14-brom-15-oxo-16S-methyl-prost-13-ensäure-methylester-11-acetat, $\lambda_{max}^{MeOH} = 249 \text{ m}\mu$, $m \epsilon = 11,450$.

Das 6αH-Isomer lässt sich in ähnlicher Weise herstellen.

Beispiel 53

Eine Lösung von 2,06 g (2-Oxo-3S-methylheptyl)-dimethylphosphonat in 20 ml Dimethoxyäthan wird tropfenweise einer Suspension von 0,265 g Natriumhydrid (80%ige Mineralöldispersion) in 10 ml Dimethoxyäthan zugegeben. Nach dem Rühren während 30 min versetzt man mit 1,6 g N-Bromsuccinimid und rührt dann während 10 min kräftig weiter. Dann versetzt man mit 1,35 g 5-(6'-exo-Formyl-7'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-[3,3,0]-octan-3'-yl)-pentansäure-methylester in 5 ml Dimethoxyäthan. Das Gemisch wird während 1 h gerührt und mit 20 ml einer 30%igen NaH_2PO_4 -Lösung versetzt. Nach dem üblichen Aufarbeiten wird das rohe 14-Brom-enon erhalten. Durch Behandlung mit Kieselgel unter Verwendung einer Mischung von Methylenchlorid und Äthyläther (Mischungsverhältnis 85:15) erhält man 0,9 g 13t-6βH-6(9α)-Oxyd-11α-hydroxy-14-brom-15-oxo-16S-methyl-prost-13-ensäure-methylester und 0,29 g des 6αH-Isomers. Nach der Behandlung mit 0,4 ml Pyridin und 0,2 ml Essigsäureanhydrid erhält man 0,2 g des 6βH-Isomers, 0,205 g des 11-Acetoxyderivates, welches in jeder Hinsicht mit dem nach Beispiel 52 erhältlichen Produkt identisch ist.

Beispiel 54

Eine Lösung von 0,43 g (2-Oxo-octyl)-dimethylphosphonat in 10 ml Benzol wird tropfenweise einer Suspension von 54 mg

Natriumhydrid (80%ige Mineralöldispersion) in 5 ml Benzol zugegeben. Nach Ablauf von 1 h und nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung versetzt man unmittelbar mit 0,32 g N-Bromsuccinimid. Das so erhaltene Carbanion von (1-Brom-oxooctyl)-dimethylphosphonat wird mit einer Lösung von 270 mg 5-(6'-exo-Formyl-7'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-[3,3,0]-octan-3'-yl)-pentansäure-methylester in 8 ml Benzol versetzt. Nach 30 min wird die Reaktion durch Zugabe von 20 ml einer 10%igen NaH_2PO_4 -Lösung gestoppt. Die organische Phase wird neutral gewaschen, wobei man 0,31 g 13t-6βH-6(9α)-Oxyd-11α-hydroxy-14-brom-15-oxo-20-methyl-prost-13-ensäure-methylester erhält. Dieser Ester wird dann in die 6αH- und 6βH-isomeren Verbindungen getrennt.

Beispiel 55

Ersetzt man das in Beispiel 54 verwendete (2-Oxo-octyl)-dimethylphosphonat durch (2-Oxo-4-cyclohexylbutyl)-dimethylphosphonat und (2-Oxo-4-phenyl-butyl)-dimethylphosphonat, so gelangt man zu den folgenden Verbindungen:

13t-6βH-6(9α)-Oxyd-11α-hydroxy-14-brom-15-oxo-17-cyclohexyl-18,19,20-tri-nor-prost-13-ensäure-methylester und 13t-6βH-6(9α)-Oxyd-11α-hydroxy-14-brom-15-oxo-17-phenyl-18,19,20-tri-nor-prost-13-ensäure-methylester.

Beispiel 56

Ersetzt man die in den Beispielen 53, 54 und 55 verwendeten Formylderivate durch den 5-Jod-5-(6'-exo-formyl-7'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-[3,3,0]-octan-3'-yl)-pentansäure-methylester, den 4-Jod-4-(7'-exo-formyl-8'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-[3,4,0]-nonan-3'-yl)-butansäuremethylester und durch die entsprechenden 4-H-Derivate, so erhält man die folgenden Verbindungen:

13t-5-Jod-6βH-6(9α)-oxyd-11α-hydroxy-14-brom-15-oxo-16S-methyl-prost-13-ensäuremethylester;
13t-4-Jod-5βH-5(9α)-oxyd-11α-hydroxy-14-oxo-16S-methyl-prost-13-ensäuremethylester;
13t-5βH-5(9α)-Oxyd-11α-hydroxy-14-brom-15-oxo-16S-methyl-prost-13-ensäuremethylester;
13t-5-Jod-6βH-6(9α)-oxyd-11α-hydroxy-14-brom-15-oxo-20-methyl-prost-13-ensäuremethylester;
13t-4-Jod-5βH-5(9α)-oxyd-11α-hydroxy-14-brom-15-oxo-20-methyl-prost-13-ensäuremethylester;
13t-5βH-5(9α)-Oxyd-11α-hydroxy-14-brom-15-oxo-20-methyl-prost-13-ensäuremethylester;
13t-5-Jod-6βH-6(9α)-oxyd-11α-hydroxy-14-brom-15-oxo-17-cyclohexyl-18,19,20-tri-nor-prost-13-ensäuremethylester;
13t-5βH-5(9α)-Oxyd-11α-hydroxy-14-brom-15-oxo-17-cyclohexyl-18,19,20-tri-nor-prost-13-ensäuremethylester;
13t-5-Jod-6βH-6(9α)-oxyd-11α-hydroxy-14-brom-15-oxo-17-phenyl-18,19,20-tri-nor-prost-13-ensäuremethylester;
13t-5βH-5(9α)-Oxyd-11α-hydroxy-14-brom-15-oxo-17-phenyl-18,19,20-tri-nor-prost-13-ensäuremethylester.

Beispiel 57

Eine Lösung von 0,61 g 2-Oxo-octyl-triphenyl-phosphoniumbromid in 6 ml Dimethylsulfoxyd wird einer Lösung von 0,15 g Kalium-t-butylat in 3 ml Dimethylsulfoxyd zugegeben, wobei man die Reaktionstemperatur auf 16 bis 19°C hält. Dann versetzt man mit 0,27 g 5-(6'-exo-Formyl-7'-endo-hydroxy-2'-oxa-bicyclo-[3,3,0]-octan-3'-yl)-pentansäuremethylester in 8 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran. Nach 30minütigem Rühren wird ein gleiches Volumen Wasser hinzugegeben und das Gemisch mit Äthyläther extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden neutral gewaschen und das Lösungsmittel verdampft. Durch Chromatographie über Kieselgel unter Verwendung einer Mischung von Cyclohexan und Äthyläther im Mischungsverhältnis von 40:60 erhält man 0,21 g 13t-6βH-6(9α)-Oxyd-11α-hydroxy-15-oxo-20-methyl-prost-13-ensäuremethylester. Durch

anschliessende präparative Dünnschichtchromatographie ($\text{SiO}_2\text{-Et}_2\text{O}$) kann man die 6 α H- und 6 β H-Isomeren trennen.

Beispiel 58

Eine Lösung von 0,9 g d,l-13t-6 α H-6(9 α)-Oxyd-11 α -hydroxy-15-oxo-13-ensäuremethylester (exo-Isomer am grössten Rt) in 30 ml trockenem Äthyläther wird tropfenweise unter Rühren zu einer 0,1-molaren Lösung von $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ in 30 ml trockenem Äthyläther innerhalb von 15 min zugegeben. Nach Ablauf von 2 h wird das überschüssige Reaktionsmittel durch vorsichtige Zugabe einer gesättigten Kochsalzlösung und wässriger 2n-Schwefelsäurelösung zersetzt. Die organische Schicht wird abgetrennt, neutral gewaschen und zur Trockene eingedampft, wobei man einen Rückstand erhält, welcher auf Kieselgel adsorbiert und mit Äthyläther eluiert wird. Auf diese Weise erhält man 0,38 g 13t-6 α H-6(9 α)-Oxyd-11 α ,15R-dihydroxy-prostensäuremethylester in Form eines Öls und 0,42 g d,l-13t-6 α H-6(9 α)-Oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-prostensäuremethylester, Smp. 69–71° C (Massenspektrum m/e 350 M^+ -18, 319 M^+ -18- CH_3O ; 318 M^+ -18- CH_3OH). Eine Lösung dieses Esters in 4 ml Methanol wird mit 60 mg Lithiumhydroxyd und 0,8 ml Wasser während 8 h bei Zimmertemperatur behandelt. Das Methanol wird hierauf im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Wasser verdünnt und mit Äthyläther extrahiert, um auf diese Weise neutrale Verunreinigungen zu entfernen. Die alkalische Phase wird mit wässriger gesättigter NaH_2PO_4 -Lösung so lange behandelt, bis der pH-Wert auf 5 eingestellt ist, worauf man mit Äthyläther extrahiert. Die so erhaltenen organischen Phasen werden gesammelt, worauf man nach dem Verdampfen der Lösungsmittel die freie Säure, nämlich d,l-13t-6 α H-6(9 α)-Oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-prostensäure, Smp. 105 bis 106° C, erhält. Die 15R-Hydroxyverbindung besteht aus einem nicht kristallisierbaren Öl.

Unter Verwendung der nat-Ketoverbindung bei der Reduktionsreaktion mittels $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ erhält man bei der obigen Arbeitsweise neben dem 15-epi-Alkohol den nat-13t-6 α H-6(9 α)-Oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-prostensäuremethylester, Smp. 71 bis 72° C [α]_D = +10,2°, [α]_{365°} = +32,2° (CHCl_3). Nach dem Verseifen gelangt man zur freien Säure von Smp. 101 bis 102° C [α]_D = +6,34°, [α]_{326°} = +33,2° (CHCl_3).

Geht man von den endo-Diastereoisomeren (polarere Verbindungen) aus, so werden die folgenden Ester erhalten:

13t-6 β H-6(9 α)-Oxyd-11 α ,15R-dihydroxy-prostensäuremethylester (d,l, nat-, ent-Öle);

13t-6 β H-6(9 α)-Oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-prostensäuremethylester (d,l, nat-, [α]_D = +24,5°, [α]_{365°} = +52,9° (CHCl_3) Öl; ent-[α]_D = -22°, Öl), und nach erfolgter Verseifung die folgenden freien Säuren:

13t-6 β H-6(9 α)-Oxyd-11 α ,15R-dihydroxy-prostensäure (d,l, nat-, ent- Öle);

13t-6 β H-6(9 α)-Oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-prostensäure [d,l, Öl, nat-, Smp. 78–80° C [α]_D = +32,5°, [α]_{356°} = +11,6° (EtOH), ent- Smp. 78–79° C, [α]_D = -31° (EtOH)].

Beispiel 59

Unter Aufrechterhaltung einer Temperatur von ungefähr -5 bis -8° C wird eine Lösung von 159 mg Natriumborhydrid in 7 ml Propan-2-ol allmählich einer Lösung von 0,332 g wasserfreiem Calciumchlorid in 7 ml Propan-2-ol hinzugegeben. Dann wird unter Rühren eine Lösung von 0,38 g 13t-6 α H-6(9 α)-Oxyd-11 α -hydroxy-15-oxo-16(S,R)-fluor-17-cyclohexyl-18,19,20-tri-nor-prost-13-ensäuremethylester in 3 ml Propan-2-ol dem nach den obigen Angaben erhaltenen $\text{Ca}(\text{BH}_4)_2$ innerhalb von 40 min hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird unter Rühren auf einer Temperatur im Bereiche von $\pm 5^\circ\text{C}$ gehalten und alsdann das überschüssige Reaktionsmittel durch Zugabe von 5 ml Aceton und 2 ml Wasser zerstört. Das Lösungsmittel wird im Vakuum verdampft und der Rückstand in Wasser, 0,1n-Schwefelsäure und Äthylacetat aufgenommen. Die organischen

Extrakte werden gesammelt, neutral gewaschen und nach dem Verdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand über 30 g Kieselgel unter Verwendung von CH_2Cl_2 und Äthyläther im Mischungsverhältnis von 70:30 als Eluiermittel chromatographiert. Das Eluat liefert 0,21 g 13t-6 α H-6(9 α)-Oxyd-11 α ,15R-dihydroxy-16(S,R)-fluor-17-cyclohexyl-18,19,20-tri-nor-prost-13-ensäuremethylester und 0,14 g des 15S-Epipimers, Smp. 83 bis 84° C (aus Äthyläther).

In der gleichen Weise führt die Reduktion des 6 β H-Isomers (220 mg) zu 0,1 g 13t-6 β H-6(9 α)-Oxyd-11 α ,15R-dihydroxy-16(S,R)-fluor-17-cyclohexyl-18,19,20-tri-nor-prost-13-ensäuremethylester, Smp. 63 bis 64° C (aus Isopropyläther) und 60 mg 15S-Alkohol.

Beispiel 60

Eine Lösung von 0,15 g 13t-6 α H-6(9 α)-Oxyd-11 α -hydroxy-15-keto-16-methyl-16-butoxy-18,19,20-tri-nor-prostensäuremethylester in 5 ml Methanol wird auf -5 bis -10° C gekühlt und durch Zugabe einer Lösung von Natriumborhydrid (30 mg) in 0,5 ml Wasser reduziert. Das Reaktionsgemisch wird durch Zugabe von 15%iger wässriger NaH_2PO_4 -Lösung nach Ablauf von 15 min neutral gestellt und hierauf im Vakuum eingedampft. Der wässrige Rückstand wird mit Äthyläther extrahiert, wobei man zu einer rohen Mischung der epimeren 15R- und 15S-Alkoholen gelangt. Durch chromatographische Trennung über Kieselgel (CH_2Cl_2 -Äthyläther 70:30 als Eluiermittel) erhält man 13t-6 α H-6(9 α)-Oxyd-11 α ,15R-dihydroxy-16-methyl-16-butoxy-18,19,20-tri-nor-prostensäuremethylester (45 mg) und 15S-Hydroxy-epimer (62 mg).

Beispiel 61

Durch Reduktion von 13t-5 α H-5(9 α)-Oxyd-11 α -hydroxy-15-keto-16-methyl-16-butoxy-18,19,20-tri-nor-prostensäuremethylester und zwar unter den gleichen Bedingungen wie im Beispiel 60 und durch anschliessende chromatographische Trennung der epimeren Alkohole (300 mg) über Kieselgel (12 g) mit einer Mischung von Methylenchlorid und Äthyläther im Mischungsverhältnis von 75:25 als Eluiermittel erhält man 100 mg 13t-5 α H-5(9 α)-Oxyd-11 α ,15R-dihydroxy-16-methyl-16-butoxy-18,19,20-tri-nor-prostensäuremethylester und 110 mg 15S-Epimer. Diese Verbindungen werden hierauf unter Bildung der freien Säuren verseift.

Beispiel 62

Tropfenweis wird eine Lösung von 0,135 g 13t-5-Brom-6 α H-6(9 α)-oxyd-11 α -hydroxy-15-oxo-prostensäuremethylester in 2 ml wasserfreiem Et_2O in eine 0,12-molare Lösung von Zinkborhydrid in 8 ml Äthyläther eingerührt. Das Gemisch wird während 2 h gerührt und das überschüssige Reaktionsmittel unter Zugabe von Wasser und 2n-Schwefelsäure zersetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, neutral gewaschen und zur Trockene eingedampft. Nach der Dünnschichtchromatographie über Kieselgel mit einer Mischung von Äthyläther und Äthylacetat im Mischungsverhältnis von 90:10 erhält man 38 mg 13t-5-Brom-6 α H-6(9 α)-oxyd-11 α ,15R-dihydroxy-prostensäuremethylester und 46 mg 15S-Epimer.

Beispiel 63

Geht man von 0,2 g 13t-5,14-Dibrom-6 β H-6(9 α)-oxyd-11 α -hydroxy-15-oxo-prostensäuremethylester aus und verwendet man eine Mischung von CH_2Cl_2 und Äthyläther im Mischungsverhältnis von 60:40, so erhält man nach der chromatographischen Trennung über Kieselgel 0,056 g 13t-5,14-Dibrom-6 β H-6(9 α)-oxyd-11 α ,15R-dihydroxy-prostensäuremethylester und 0,098 g 15S-Isomer.

Eine Lösung dieses Produktes in Methanol wird hierauf mit wässrigem Lithiumhydroxyd hydrolysiert, wobei man 72 mg 13t-5,14-Dibrom-6 α H-6(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-prostensäure erhält.

Beispiel 64

Arbeitet man nach den Angaben von Beispiel 60 unter Verwendung von Isopropanol als Lösungsmittel und Natriumborhydrid (45 mg), so führt die Reduktion von 0,47 g 13t-6βH-6(9α)-Oxyd-11α-hydroxy-15-oxo-16-(m-trifluormethyl)-phenoxy-17,18,19,20-tetra-nor-prost-13-ensäuremethylester zu 0,20 g 13t-6βH-6(9α)-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-16-(m-trifluormethyl)-phenoxy-17,18,19,20-tetra-nor-prost-13-ensäuremethylester, $[\alpha]_D = +33,3^\circ$ (MeOH) und 0,18 g 15R-Eimer. Das 6αH-15S-Alkohol-epimer ist ein Öl mit $[\alpha]_D = +12^\circ$ (MeOH).

Beispiel 65

Eine Lösung von 13t-16S-Methyl-6αH-6(9α)-oxyd-11α-hydroxy-15-prost-13-ensäuremethylester (0,002 M, 0,72 g) in 20 ml trockenem Äthyläther wird in eine ätherische Lösung von Zinkborhydrid (0,1 Mol, 100 ml) eingerührt. Das überschüssige Reaktionsmittel wird nach Ablauf von 30 bis 45 min durch Zugabe von 2n-Schwefelsäure in einer mit Natriumchlorid gesättigten wässrigen Lösung zerstört. Die organische Phase wird neutral gewaschen und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird über 25 g Kieselgel unter Verwendung einer Mischung von Methylenchlorid und Äthyläther (Mischungsverhältnis 80:20) als Eluiermittel chromatographiert, wobei man (7,5 · 10⁻⁴-molar, 0,27 g) 15R-Hydroxy-isomer und (1,1 · 10⁻⁴-molar; 0,38 g) 15S-Alkohol: 13t-16S-Methyl-6αH-6(9α)-oxyd-11α,15S-dihydroxy-prost-13-ensäuremethylester erhält.

Arbeitet man nach dieser Methode, so lassen sich die folgenden Methylester herstellen:

13t-6βH-6(9α)-Oxyd-16S-methyl-11α,15S-dihydroxy-prost-13-ensäure;
 13t-6βH-6(9α)-Oxyd-16R-methyl-11α,15S-dihydroxy-prost-13-ensäure;
 13t-6βH-6(9α)-Oxyd-16,16-dimethyl-11α,15S-dihydroxy-prost-13-ensäure;
 13t-6αH-6(9α)-Oxyd-20-methyl-11α,15S-dihydroxy-prost-13-ensäure, Smp. 57–59°C $[\alpha]_D = +14^\circ$, $[\alpha]_{365^\circ} = +47^\circ$ (CHCl₃);
 13t-6βH-6(9α)-Oxyd-20S-methyl-11α,15S-dihydroxy-prost-13-ensäure, Smp. 38–39°C $[\alpha]_D = +21,7^\circ$, $[\alpha]_{365^\circ} = +77^\circ$ (CHCl₃);
 13t-5-Brom-6βH-6(9α)-oxyd-16S-methyl-11α,15S-dihydroxy-prost-13-ensäure;
 13t-5-Brom-6βH-6(9α)-oxyd-16R-methyl-11α,15S-dihydroxy-prost-13-ensäure;
 13t-5-Brom-6βH-6(9α)-oxyd-16,16-dimethyl-11α,15S-dihydroxy-prost-13-ensäure;
 13t-5-Brom-6βH-6(9α)-oxyd-11α,15S-dihydroxy-20-methyl-prost-13-ensäure, $[\alpha]_D = +38^\circ$;
 13t-5-Jod-6βH-6(9α)-oxyd-16S-methyl-11α,15S-dihydroxy-prost-13-ensäure;
 13t-5-Jod-6βH-6(9α)-oxyd-16R-methyl-11α,15S-dihydroxy-prost-13-ensäure;
 13t-5-Jod-6βH-6(9α)-oxyd-16,16-dimethyl-11α,15S-dihydroxy-prost-13-ensäure;
 13t-5-Jod-6βH-6(9α)-oxyd-11α,15S-dihydroxy-20-methyl-prost-13-ensäure, $[\alpha]_D = +23^\circ$, $[\alpha]_{365^\circ} = +78^\circ$ (CHCl₃);
 13t-5-Chlor-6βH-6(9α)-oxyd-16S-methyl-11α,15S-dihydroxy-prost-13-ensäure;
 13t-5βH-5(9α)-Oxyd-16S-methyl-11α,15S-dihydroxy-prost-13-ensäure;
 13t-5βH-5(9α)-Oxyd-16,16-dimethyl-11α,15S-dihydroxy-prost-13-ensäure;
 13t-4-Brom-5βH-5(9α)-oxyd-16S-methyl-11α,15S-dihydroxy-prost-13-ensäure;
 13t-4-Brom-5βH-5(9α)-oxyd-16R-methyl-11α,15S-dihydroxy-prost-13-ensäure;
 13t-4-Brom-5βH-5(9α)-oxyd-16,16-dimethyl-11α,15S-dihydroxy-prost-13-ensäure;

13t-4-Jod-5βH-5(9α)-oxyd-16S-methyl-11α,15S-dihydroxy-prost-13-ensäure;
 13t-4-Chlor-5βH-5(9α)-oxyd-16S-methyl-11α,15S-dihydroxy-prost-13-ensäure;
 13t-6βH-6(9α)-Oxyd-16S-methyl-11α,15S-dihydroxy-14-brom-prost-13-ensäure;
 13t-6βH-6(9α)-Oxyd-16R-methyl-11α,15S-dihydroxy-14-brom-prost-13-ensäure;
 13t-6βH-6(9α)-Oxyd-20-methyl-11α,15S-dihydroxy-14-brom-prost-13-ensäure;
 13t-6βH-6(9α)-Oxyd-15(S,R)-20-dimethyl-11α,15S-dihydroxy-14-brom-prost-13-ensäure;
 13t-5βH-5(9α)-Oxyd-16S-methyl-11α,15S-dihydroxy-14-brom-prost-13-ensäure;
 13t-5βH-5(9α)-Oxyd-16R-methyl-11α,15S-dihydroxy-14-brom-prost-13-ensäure;
 13t-5βH-5(9α)-Oxyd-20-methyl-11α,15S-dihydroxy-14-brom-prost-13-ensäure;
 13t-5βH-5(9α)-Oxyd-16(S,R)-20-methyl-11α,15S-dihydroxy-14-brom-prost-13-ensäure;
 13t-5-Brom-6βH-6(9α)-oxyd-16S-methyl-11α,15S-dihydroxy-14-brom-prost-13-ensäure;
 13t-5-Brom-6βH-6(9α)-oxyd-16R-methyl-11α,15S-dihydroxy-14-brom-prost-13-ensäure;
 13t-5-Brom-6βH-6(9α)-oxyd-20-methyl-11α,15S-dihydroxy-14-brom-prost-13-ensäure;
 13t-5-Brom-6βH-6(9α)-oxyd-16(S,R)-20-dimethyl-11α,15S-dihydroxy-14-brom-prost-13-ensäure;
 13t-4-Brom-5βH-5(9α)-oxyd-16S-methyl-11α,15S-dihydroxy-14-brom-prost-13-ensäure;
 13t-4-Brom-5βH-5(9α)-oxyd-16R-methyl-11α,15S-dihydroxy-14-brom-prost-13-ensäure;
 13t-4-Brom-5βH-5(9α)-oxyd-20-methyl-11α,15S-dihydroxy-14-brom-prost-13-ensäure;
 13t-4-Brom-5βH-5(9α)-oxyd-16(S,R)-20-dimethyl-11α,15S-dihydroxy-14-brom-prost-13-ensäure;
 sowie deren 15R-epimeren Alkohole, wenn man die entsprechenden 15-Ketoverbindungen reduziert und durch Chromatographie trennt. Geht man von den 6αH- und 5αH-diastereoisomeren 15-Ketoverbindungen aus, so kann man die entsprechenden 15S- und 15R-Alkohole erhalten. Alle diese Verbindungen lassen sich hierauf verseifen, um zu den entsprechenden freien Säuren zu gelangen.

Beispiel 66

Eine Lösung von 0,32 g 13t-5-Jod-6βH-6(9α)-oxyd-16R-methyl-15-oxo-prost-13-ensäuremethylester in 8 ml Äthyläther wird in eine Lösung von Zinkborhydrid in 25 ml Äthyläther eingerührt. Nach 30 Minuten wird das überschüssige Reaktionsmittel durch Zugabe einer gesättigten Kochsalzlösung in 1n-Schwefelsäurelösung zerstört. Nach dem üblichen Aufarbeiten wird die organische Phase abgetrennt und der rohe Rückstand von SiO₂ (Eluiermittel: CH₂Cl₂-Äthyläther), chromatographiert, wobei man 0,16 g 13t-5-Jod-6βH-6(9α)-oxyd-16R-methyl-15S-hydroxy-prost-13-ensäuremethylester und 0,095 g 15R-Epimer erhält.

Arbeitet man nach der obigen Methode, so lassen sich die folgenden Methylester herstellen:

13t-6βH-6(9α)-Oxyd-15S-hydroxy-16S-methyl-prost-13-ensäure;
 13t-6βH-6(9α)-Oxyd-15S-hydroxy-16R-methyl-prost-13-ensäure;
 13t-6βH-6(9α)-Oxyd-15S-hydroxy-16,16-dimethyl-prost-13-ensäure;
 13t-5βH-5(9α)-Oxyd-15S-hydroxy-16S-methyl-prost-13-ensäure;
 13t-5βH-5(9α)-Oxyd-15S-hydroxy-16R-methyl-prost-13-ensäure;

13t-5 β H-5(9 α)-Oxyd-15S-hydroxy-16,16-dimethyl-prost-13-ensäure;
 13t-5-Brom-6 β H-6(9 α)-oxyd-15S-hydroxy-16S-methyl-prost-13-ensäure;
 13t-5-Brom-6 β H-6(9 α)-oxyd-15S-hydroxy-16R-methyl-prost-13-ensäure;
 13t-5-Brom-6 β H-6(9 α)-oxyd-15S-hydroxy-16,16-dimethyl-prost-13-ensäure;
 13t-5-Brom-6 β H-6(9 α)-oxyd-15S-hydroxy-20-methyl-prost-13-ensäure;
 13t-5-Brom-6 β H-6(9 α)-oxyd-15S-hydroxy-16S,20-dimethyl-prost-13-ensäure;
 sowie deren 15 R-epimeren Alkohole, sofern die entsprechenden 15-Ketoverbindungen reduziert und anschliessend chromatografiert werden.

Geht man von den 6 α H- und 5 α H-diastereoisomeren 15-Ketoverbindungen aus, so erhält man die entsprechenden 15S- und 15R-Alkohole.

Beispiel 67

Nach der Reduktion der entsprechenden 15-Ketoverbindungen erhält man beim Arbeiten gemäss den in den Beispielen 58 und 66 gemachten Angaben die folgenden 15S-Hydroxy-9 α -oxyd-prostensäuren, deren Methylester und 15R-epimeren Alkohole:

13t-6 β H-6(9 α)-Oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-13-prostensäure;
 13t-14-Brom-6 β H-6(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-13-prostensäure;
 13t-14-Chlor-6 β H-6(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-13-prostensäure;
 13t-5,14-Dibrom-6 β H-6(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-13-prostensäure;
 13t-6 β H-6(9 α)-Oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-20-methyl-13-prostensäure;
 13t-14-Brom-6 β H-6(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-20-methyl-13-prostensäure;
 13t-5,14-Dibrom-6 β H-6(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-20-methyl-13-prostensäure;
 13t-5-Jod-6 β H-6(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-20-methyl-13-prostensäure;
 13t-5-Jod-14-brom-6 β H-6(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-20-methyl-13-prostensäure;
 13t-14-Brom-6 β H-6(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-16(S,R)-fluor-17-cyclohexyl-18,19,20-tri-nor-prost-13-ensäure;
 13t-5,14-Dibrom-6 β H-6(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-16(S,R)-fluor-17-cyclohexyl-18,19,20-tri-nor-prost-13-ensäure;
 13t-5-Brom-6 β H-6(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-16(S,R)-fluor-17-cyclohexyl-18,19,20-tri-nor-prost-13-ensäure;
 13t-6 β H-6(9 α)-Oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-16-difluor-17-cyclohexyl-18,19,20-tri-nor-prost-13-ensäure;
 13t-14-Brom-6 β H-6(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-16-difluor-17-cyclohexyl-18,19,20-tri-nor-prost-13-ensäure;
 13t-6 β H-6(9 α)-Oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-16(S,R)-fluor-17-phenyl-18,19,20-tri-nor-prost-13-ensäure;
 13t-14-Brom-6 β H-6(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-16(S,R)-fluor-17-phenyl-18,19,20-tri-nor-prost-13-ensäure;
 13t-6 β H-6(9 α)-Oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-17-cyclopentyl-18,19,20-tri-nor-prost-13-ensäure;
 13t-6 β H-6(9 α)-Oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-17-cyclohexyl-18,19,20-tri-nor-prost-13-ensäure;
 13t-14-Brom-6 β H-6(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-17-cyclohexyl-18,19,20-tri-nor-prost-13-ensäure;
 13t-5,14-Dibrom-6 β H-6(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-17-cyclohexyl-18,19,20-tri-nor-prost-13-ensäure;
 13t-5-Brom-6 β H-6(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-17-cyclohexyl-18,19,20-tri-nor-prost-13-ensäure;
 13t-5-Chlor-6 β H-6(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-17-cyclohexyl-18,19,20-tri-nor-prost-13-ensäure;

13t-5-Jod-6 β H-6(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-16-methyl-16-butoxy-18,19,20-tri-nor-prost-13-ensäure;
 13t-5-Jod-6 β H-6(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-16-methyl-16-propoxy-18,19,20-tri-nor-prost-13-ensäure;
 13t-5-Jod-6 β H-6(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-16-methyl-16-amyloxy-18,19,20-tri-nor-prost-13-ensäure;
 13t-5-Jod-6 β H-6(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-17-cycloheptyl-18,19,20-tri-nor-prost-13-ensäure;
 13t-6 β H-6(9 α)-Oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-16-(p-fluor)-phenoxy-17,18,19,20-tetra-nor-13-prostensäure;
 13t-6 β H-6(9 α)-Oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-16-phenoxy-17,18,19,20-tetra-nor-13-prostensäure;
 13t-6 β H-6(9 α)-Oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-16-cyclohexyloxy-17,18,19,20-tetra-nor-13-prostensäure;
 13t-6 β H-6(9 α)-Oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-16-(m-chlor)-phenoxy-17,18,19,20-tetra-nor-13-prostensäure;
 13t-6 β H-6(9 α)-Oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-16-(m-trifluormethyl)-phenoxy-17,18,19,20-tetra-nor-13-prostensäure;
 13t-14-Brom-6 β H-6(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-16-(p-fluor)-phenoxy-17,18,19,20-tetra-nor-13-prostensäure;
 13t-14-Brom-6 β H-6(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-16-phenoxy-17,18,19,20-tetra-nor-13-prostensäure;
 13t-14-Brom-6 β H-6(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-16-(m-chlor)-phenoxy-17,18,19,20-tetra-nor-13-prostensäure;
 13t-14-Brom-6 β H-6(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-16-(m-trifluormethyl)-phenoxy-17,18,19,20-tetra-nor-13-prostensäure;
 13t-5-Jod-6 β H-6(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-16-(p-fluor)-phenoxy-17,18,19,20-tetra-nor-13-prostensäure;
 13t-5-Jod-6 β H-6(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-16-phenoxy-17,18,19,20-tetra-nor-13-prostensäure;
 13t-5-Jod-6 β H-6(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-16-cyclohexyloxy-17,18,19,20-tetra-nor-13-prostensäure;
 13t-5-Jod-6 β H-6(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-16-(m-chlor)-phenoxy-17,18,19,20-tetra-nor-13-prostensäure;
 13t-5-Jod-6 β H-6(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-16-(m-trifluormethyl)-phenoxy-17,18,19,20-tetra-nor-13-prostensäure;
 13t-5-Jod-6 β H-6(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-16-(p-fluor)-phenoxy-17,18,19,20-tetra-nor-13-prostensäure;
 13t-5-Jod-6 β H-6(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-13-prostensäure;
 13t-14-Brom-5 β H-5(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-13-prostensäure;
 13t-14-Chlor-5 β H-5(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-13-prostensäure;
 13t-4,14-Dibrom-5 β H-5(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-13-prostensäure;
 13t-5 β H-5(9 α)-Oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-20-methyl-13-prostensäure;
 13t-14-Brom-5 β H-5(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-20-methyl-13-prostensäure;
 13t-4,14-Dibrom-5 β H-5(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-20-methyl-13-prostensäure;
 13t-4-Jod-5 β H-5(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-20-methyl-13-prostensäure;
 13t-4-Jod-14-brom-5 β H-5(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-20-methyl-13-prostensäure;
 13t-14-Brom-5 β H-5(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-16(S,R)-fluor-17-cyclohexyl-18,19,20-tri-nor-prost-13-ensäure;
 13t-4,14-Dibrom-5 β H-5(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-16(S,R)-fluor-17-cyclohexyl-18,19,20-tri-nor-prost-13-ensäure;
 13t-4-Brom-5 β H-5(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-16(S,R)-fluor-17-cyclohexyl-18,19,20-tri-nor-prost-13-ensäure;
 13t-5 β H-5(9 α)-Oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-16(S,R)-fluor-17-phenyl-18,19,20-tri-nor-prost-13-ensäure;
 13t-14-Brom-5 β H-5(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-16(S,R)-fluor-17-phenyl-18,19,20-tri-nor-prost-13-ensäure;
 13t-5 β H-5(9 α)-Oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-17-cyclopentyl-18,19,20-tri-nor-prost-13-ensäure;
 13t-5 β H-5(9 α)-Oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-17-cyclohexyl-18,19,20-tri-nor-prost-13-ensäure;
 13t-14-Brom-5 β H-5(9 α)-oxyd-11 α ,15S-hydroxy-17-cyclohexyl-

18,19,20-tri-nor-prost-13-ensäure;
 13t-4,14-Dibrom-5βH-5(9α)-oxyd-11α,15S-dihydroxy-17-cyclohexyl-18-19-20-tri-nor-prost-13-ensäure;
 13t-5βH-5(9α)-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-16-phenoxy-17,18,19,20-tetra-nor-13-prostensäure;
 13t-4-Jod-5βH-5(9α)-oxyd-11α,15S-dihydroxy-16-phenoxy-17,18,19,20-tetra-nor-13-prostensäure;
 13t-4-Jod-5βH-5(9α)-oxyd-11α,15S-dihydroxy-16-cyclohexyloxy-17,18,19,20-tetra-nor-13-prostensäure;
 13t-4-Jod-5βH-5(9α)-oxyd-11α,15S-dihydroxy-16-(m-chlor)-phenoxy-17,18,19,20-tetra-nor-13-prostensäure;
 13t-4-Jod-5βH-5(9α)-oxyd-11α,15S-dihydroxy-16-(m-trifluor-methyl)-phenoxy-17,18,19,20-tetra-nor-13-prostensäure.

In ähnlicher Weise werden die diastereoisomeren αH-9α-Oxyd-15S- und αH-9α-Oxyd-15R-alkohole erhalten, wenn man αH-9α-Oxyd-15-keto-diastereoisomere als Ausgangsmaterial verwendet.

Alle diese Ester lassen sich unter Bildung der freien Säuren verseifen.

Beispiel 68

0,46 g 13t-5βH-5(9α)-Oxyd-16S-methyl-11α-hydroxy-15-oxo-prost-13-ensäuremethylester werden mit 2 ml Pyridin und 1 ml Essigsäureanhydrid behandelt. Das Reaktionsgemisch wird während 6 h bei Zimmertemperatur stehen gelassen, worauf man mit Sole verdünnt, auf einen pH-Wert von 4,5 bis 4,8 ansäuert und mit Äthyläther extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden zur Trockene eingedampft, wobei man 0,48 g 11-Acetoxy-derivat ($\lambda_{\text{max}}^{\text{McOH}} = 229 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 11,058$) erhält. Eine Lösung dieser Verbindung in Äthyläther wird hierauf tropfenweise einer Lösung von $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ in Äthyläther zugegeben. Nach 30 min wird das überschüssige Reaktionsmittel mit einer 1n-Schwefelsäurelösung zersetzt. Nach dem üblichen Aufarbeiten erhält man 0,47 g 13t-5βH-5(9α)-oxyd-16S-methyl-11α,15(S,R)-dihydroxy-13-prostensäuremethylester-11-acetat. Eine Lösung dieses Produktes in CH_2Cl_2 (5 ml), gekühlt auf ungefähr -5 bis -10°C , wird mit einer Lösung von BF_3 -ätherat ($1,2 \times 10^{-4}$ -molar) in CH_2Cl_2 und hierauf solange mit einer 5%igen Diazomethanolösung in CH_2Cl_2 behandelt, bis eine beständige gelbe Färbung eingetreten ist. Dann wird das Reaktionsgemisch im Vakuum auf das halbe Volumen eingedampft, mit einer 5%igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung und mit Wasser neutral gewaschen und zur Trockene eingedampft, wobei man 0,47 g 13t-5βH-5(9α)-Oxyd-16S-methyl-11α-hydroxy-15(S,R)-methoxy-prost-13-ensäure-11-acetat erhält, das sich in die einzelnen Isomeren durch Chromatographie über SiO_2 unter Verwendung einer Mischung von Benzol und Äthyläther (Mischungsverhältnis 85:15) als Eluiermittel trennen lässt. Andererseits löst man 0,21 g der Mischung von 15(S,R)-Methoxyderivaten in 4 ml trockenem Methanol und desacetyliert selektiv durch Behandlung mit 20 g Kaliumcarbonat während 4 h bei Zimmertemperatur. Nach dem Neutralisieren durch Verdünnung mit wässrigem NaH_2PO_4 wird das Methanol im Vakuum verdampft und der Rückstand zweimal mit jeweils 5 ml Äthyläther und zweimal mit jeweils 6 ml Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zur Trockene eingedampft, wobei man 180 mg des rohen 13t-5βH-5(9α)-Oxyd-16S-methyl-11α-hydroxy-15(S,R)-methoxy-prostensäuremethylesters erhält, das man hierauf leicht durch Säulenchromatographie unter Verwendung von Kieselgel und einer Mischung von CH_2Cl_2 und Äthyläther (Mischungsverhältnis 80:20) als Eluiermittel trennen kann. Auf diese Weise gelangt man zu zwei reinen isomeren Verbindungen, nämlich 15S-Methoxy- und 15R-Methoxyverbindungen.

Unter Anwendung der obigen Methode lassen sich die folgenden Methylester herstellen:

13t-6βH-6(9α)-Oxyd-16S-methyl-11α-hydroxy-15S-methoxy-prost-13-ensäure;
 13t-6βH-6(9α)-Oxyd-16R-methyl-11α-hydroxy-15S-methoxy-prost-13-ensäure;

13t-6βH-6(9α)-Oxyd-20-methyl-11α-hydroxy-15S-methoxy-prost-13-ensäure;
 13t-5-Brom-6βH-6(9α)-oxyd-20-methyl-11α-hydroxy-15S-methoxy-prost-13-ensäure;
 13t-5-Brom-6βH-6(9α)-oxyd-11α-hydroxy-15S-methoxy-prost-13-ensäure;
 13t-5-Brom-6βH-6(9α)-oxyd-16S-methyl-11α-hydroxy-15S-methoxy-prost-13-ensäure;
 sowie deren epimere 15R-Methoxyverbindungen, sofern man von den entsprechenden 11-Acetoxy-15-ketoverbindungen ausgeht.

Arbeitet man in der obigen Weise unter Verwendung der αH-diastereoisomeren Verbindung anstelle der βH-Verbindungen, so gelangt man zu den entsprechenden αH-15-Methoxyverbindungen. Die gleiche Arbeitsweise lässt sich auch mit beliebigen 15-Ketoverbindungen anwenden, wobei man andere Diazoalkane anstelle von Diazomethan einsetzen kann.

Beispiel 69

Eine Lösung von 0,26 g 13t-6βH-6(9α)-Oxyd-15(S,R)-hydroxy-16S-methyl-prost-13-ensäuremethylester in Methylenchlorid wird mit 0,3 ml einer Lösung von BF_3 -Ätherat in Methylenchlorid behandelt und auf -10 bis -8°C gekühlt. Hierauf wird eine Lösung von Diazoäthan in Methylenchlorid so lange zugegeben, bis eine beständige gelbe Färbung eingetreten ist. Das Lösungsmittel wird hierauf im Vakuum verdampft und der Rückstand unter Verwendung einer Mischung von Äthyläther und Methylenchlorid (Mischungsverhältnis 10:90) als Eluiermittel über Kieselgel chromatographiert, wobei man 0,115 g 13t-6βH-6(9α)-Oxyd-15S-äthoxy-16S-methyl-prostensäuremethylester und 0,1 g 15R-Äthoxyisomer erhält. Wird eine Mischung von 15S,15R-Alkoholen, z. B. 13t-6βH-6(9α)-Oxyd-11α,15(S,R)-dihydroxy-16S-methyl-prostensäure, welche eine freie 11-Hydroxygruppe aufweist, nach den Angaben gemäss Beispielen 68 und 69 behandelt, so tritt die gleichzeitige Alkoxylierung der 11-Alkoholfunktion ebenfalls ein und zwar unter Bildung des 13t-6βH-6(9α)-Oxyd-11α,15S-dimethoxy-16S-methyl-prostensäuremethylesters neben dem 15R-Epimerderivat, sofern man mit Diazomethan arbeitet und chromatographisch trennt.

In ähnlicher Weise lassen sich die folgenden 15S-Alkoxyprostensäurederivate herstellen:

13t-5βH-5(9α)-Oxyd-11α,15S-dimethoxy-prostensäure;
 13t-6βH-6(9α)-Oxyd-11α,15S-dimethoxy-prostensäure;
 13t-6βH-6(9α)-Oxyd-5-brom-11α,15S-dimethoxy-prostensäure;
 13t-6βH-6(9α)-Oxyd-5-jod-11α,15S-dimethoxy-prostensäure;
 13t-5βH-5(9α)-Oxyd-15S-methoxy-16S-methyl-prostensäure;
 13t-6βH-6(9α)-Oxyd-15S-methoxy-16S-methyl-prostensäure;
 13t-6βH-6(9α)-Oxyd-15S-methoxy-16R-methyl-prostensäure;
 13t-6βH-6(9α)-Oxyd-15S-methoxy-16-methyl-16-butoxy-18,19,20-tri-nor-prostensäure,
 sowie deren 15R-Epimere. Werden diese Verbindungen mit Lithiumhydroxyd in Methanol verseift, so gelangt man zu den entsprechenden freien Säuren. Die gleiche Arbeitsweise kann auch Verwendung finden, um diastereoisomere αH-9α-Oxydderivate herzustellen.

Beispiel 70

In eine Lösung von 1,33 g 13t-6αH-6(9α)-Oxyd-11α-hydroxy-15-oxo-prost-13-ensäuremethylester-11-acetat in 6 ml Toluol und 54 ml Benzol, welche auf $+4^\circ\text{C}$ gekühlt ist, wird eine Lösung von 1,67 g Methylmagnesiumjodid in Äthyläther eingerührt. Nach Ablauf von 20 min wird das überschüssige Reagens durch Zugabe einer eisgekühlten 20%igen Ammoniumchloridlösung in Wasser zersetzt. Nach Verdünnen mit 1 Volumen Äthyläther wird die organische Phase mit Wasser, dann mit Natriumbicarbonat und schliesslich erneut mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, mit 0,1 ml Pyridin behandelt und zur Trockene

eingedampft, wobei man 1,2 g 13t-6αH-6(9α)-Oxyd-11α,15(S,R)-dihydroxy-15-methyl-prostensäuremethylester-11-acetat erhält, wovon man 0,2 g durch Dünnschichtchromatographie über Kieselgel unter Verwendung einer Mischung von Benzol und Äther im Mischungsverhältnis von 60:40 als Eluiermittel in die reine Komponente aufteilt. 1 g des Gemisches der beiden Alkohole wird in 20 ml wasserfreiem Methanol gelöst und während 4 h mit 0,25 g Kaliumcarbonat gerührt. Das Gemisch wird dann zur Trockene eingedampft und der Rückstand zwischen Äthyläther und wässrigem 15%igem NaH₂PO₄ aufgenommen. Die organische Phase wird im Vakuum verdampft und der Rückstand über 200 g Kieselgel adsorbiert. Durch Eluieren mit einer Mischung von Äthyläther und Isopropyläther im Mischungsverhältnis von 80:20 erhält man 0,20 g 13t-6αH-6(9α)-Oxyd-11α,15R-dihydroxy-15-methyl-prost-13-ensäuremethylester und 0,36 g 15S-Epimer. 0,16 g dieser Verbindung werden in 12 ml Methanol gelöst und mit 0,8 ml Wasser und 0,2 g Kaliumcarbonat behandelt. Nach 5stündigem Behandeln bei Zimmertemperatur wird das Methanol im Vakuum verdampft und der Rückstand mit 20%igem NaH₂PO₄ und Äthylacetat behandelt. Die organische Phase liefert 0,14 g 13t-6αH-6(9α)-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-15-methyl-prost-13-ensäure. Die entsprechenden 6βH-Isomere werden in der gleichen Weise erhalten.

Beispiel 71

Zu 1,79 g 13t-5αH-5(9α)-Oxyd-11α-hydroxy-15-oxo-prost-13-ensäure-methylester-11-acetat in 20 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gibt man 50 ml 0,3-molares Äthynylmagnesiumbromid in wasserfreiem Tetrahydrofuran hinzu. Das Gemisch wird während 1 h geschüttelt und hierauf das überschüssige Reaktionsmittel durch Behandeln mit einer gesättigten Ammoniumchloridlösung beseitigt. Dann wird die organische Phase im Vakuum eingeeengt und mit Äthyläther behandelt, wobei man 1,62 g 13t-5αH-5(9α)-oxyd-11α,15(S,R)-dihydroxy-15-äthynyl-prost-13-ensäuremethylester-11-acetat erhält, welches in wasserfreiem Methanol gelöst und mit 250 mg wasserfreiem Kaliumcarbonat während 3 h unter Schütteln behandelt wird. Hierauf wird im Vakuum verdampft und mit einer 20%igen wässrigen NaH₂PO₄-Lösung und mit Äthyläther verdünnt. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels liefert die organische Phase 1,41 g 13t-5αH-5(9α)-Oxyd-11α,15(S,R)-dihydroxy-15-äthynyl-prostensäuremethylester, welcher in die beiden reinen 15S-Hydroxy- und 15R-Hydroxyepimeren aufgeteilt wird und zwar durch Chromatographie über Kieselgel mit Hilfe einer Mischung von Benzol und Äthyläther im Mischungsverhältnis von 1:1 als Eluiermittel. Wird das so erhaltene 15S-Hydroxyepimer mit Kaliumcarbonat in Methanol verseift, so erhält man die 13t-5αH-5(9α)-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-15-äthynyl-prostensäure.

Beispiel 72

Zu einer Lösung von 1,41 g 13t-5-Brom-6βH-6(9α)-oxyd-15-oxo-prost-13-ensäuremethylester in 25 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gibt man eine 0,5-molare Magnesiumvinylbromidlösung in 25 ml Tetrahydrofuran bei 0 bis 5°C hinzu. Hierauf wird das Reaktionsgemisch während 4 h bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Das überschüssige Reaktionsmittel wird mittels einer gesättigten Ammoniumchloridlösung versetzt, das Tetrahydrofuran im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit Äthyläther aufgenommen. Die organische Phase wird über Kieselgel adsorbiert und mit einer Mischung von Methylenchlorid und Äthyläther eluiert, wobei man 0,41 g 13t-5-Brom-6βH-6(9α)-oxyd-15R-hydroxy-15-vinyl-prostensäuremethylester und 0,62 g 15S-Isomer erhält. Nach dem Verseifen mit Lithiumhydroxyd in Methanol erhält man 0,49 g reine 13t-5-Brom-6βH-6(9α)-oxyd-15S-hydroxy-15-vinyl-prostensäure.

Beispiel 73

Eine Lösung von 0,98 g 13t-5-Brom-6βH-6(9α)-oxyd-11α-hydroxy-15-oxo-20-methyl-prostensäure-methylester-11-acetat in 30 ml einer Mischung von Benzol und Toluol (Mischungsverhältnis 85:15) wird auf 3 bis 4°C gekühlt und anschliessend mit einer Lösung von 0,92 g Phenylmagnesiumbromid in einer Mischung von Äthyläther und Benzol im Mischungsverhältnis 1:1 versetzt. Dann wird das Reaktionsgemisch während 5 h bei Zimmertemperatur stehen gelassen, worauf das überschüssige Reaktionsmittel mittels einer eisgekühlten Lösung von 15%igem Ammoniumchlorid zersetzt wird. Die organische Phase wird wiederholt mit Wasser so lange gewaschen, bis sie neutral ist, worauf man eindampft. Das rohe 15-Phenyl-15(S,R)-hydroxyderivat wird in wasserfreiem Methanol gelöst, mit 0,25 g Kaliumcarbonat behandelt und während 2 h geschüttelt. Durch Eindampfen zur Trockene, Verdünnen mit einer wässrigen 20%igen NaH₂PO₄-Lösung und Äthyläther erhält man nach dem Verdampfen des Lösungsmittels aus der organischen Phase 0,81 g 13t-5-Brom-6βH-6(9α)-oxyd-11α,15(S,R)-dihydroxy-15-phenyl-20-methyl-prostensäuremethylester, welcher nach dem Adsorbieren auf Kieselgel und Eluierung mit Äthyläther in die einzelnen 15S- und 15R-Isomeren aufgeteilt wird.

Beispiel 74

Durch Umsetzung des entsprechenden 15-Oxoderivates mit einem Methylmagnesium-, Äthylmagnesium-, Vinylmagnesium-, Äthynylmagnesium- oder Phenylmagnesiumhalogenid und durch Aufarbeiten gemäss Angaben in den Beispielen 70 bis 73 gelangt man zu den folgenden Methylestern:

- 13t-6βH-6(9α)-Oxyd-15S-hydroxy-15-methyl-prostensäure;
- 13t-6βH-6(9α)-Oxyd-15S-hydroxy-15,20-dimethyl-prostensäure;
- 13t-6βH-6(9α)-Oxyd-15S-hydroxy-15-äthyl-prostensäure;
- 13t-6βH-6(9α)-Oxyd-15S-hydroxy-15-äthynyl-prostensäure;
- 13t-6βH-6(9α)-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-15-methyl-prostensäure;
- 13t-6βH-6(9α)-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-15-äthyl-prostensäure;
- 13t-6βH-6(9α)-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-15-vinyl-prostensäure;
- 13t-6βH-6(9α)-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-15-äthynyl-prostensäure;
- 13t-6βH-6(9α)-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-15-phenyl-prostensäure;
- 13t-6βH-6(9α)-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-15,20-dimethyl-prostensäure;
- 13t-5-Brom-6βH-6(9α)-oxyd-11α,15S-dihydroxy-15-methyl-prostensäure;
- 13t-5-Brom-6βH-6(9α)-oxyd-11α,15S-dihydroxy-15-vinyl-prostensäure;
- 13t-5-Brom-6βH-6(9α)-oxyd-11α,15S-dihydroxy-15-äthynyl-prostensäure;
- 13t-5-Brom-6βH-6(9α)-oxyd-11α,15S-dihydroxy-15-äthyl-prostensäure;
- 13t-5-Brom-6βH-6(9α)-oxyd-11α,15S-dihydroxy-15-phenyl-prostensäure;
- 13t-4-Brom-5βH-5(9α)-oxyd-11α,15S-dihydroxy-15-methyl-prostensäure;
- 13t-4-Brom-5βH-5(9α)-oxyd-11α,15S-dihydroxy-15,20-dimethyl-prostensäure;
- 13t-4-Brom-5βH-5(9α)-oxyd-11α,15S-dihydroxy-15-äthynyl-prostensäure;
- 13t-5βH-5(9α)-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-15-methyl-prostensäure;
- 13t-5βH-5(9α)-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-15,20-dimethyl-prostensäure;
- 13t-5βH-5(9α)-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-15-phenyl-prostensäure;
- 13t-5βH-5(9α)-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-15-äthynyl-prostensäure;

13t-5βH-5(9α)-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-15-vinyl-prostensäure; 13t-5βH-5(9α)-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-15-methyl-prostensäure und deren 15R-Hydroxyepimeren.

Geht man von den αH-(9α)-Oxyd-15-ketoverbindungen aus, so gelangt man zu den entsprechenden αH-(9α)-Oxyd-alkoholen, welche in 15-Stellung substituiert sind.

Beispiel 75

Eine Lösung von 0,5 g 13t-6βH-6(9α)-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-14-brom-16S-methyl-prostensäuremethylester-11-acetat in 2 ml Dimethylformamid versetzt man mit Dimethyl-tert.-butylsilanchorid (0,21 g) und Triäthylamin (0,16 g). Dann wird das Reaktionsgemisch während 2 h geschüttelt und hierauf mit 4 Vol. Wasser verdünnt und mit Äthyläther extrahiert. Die organische Phase liefert nach dem üblichen Waschen, Verdampfen des Lösungsmittels und Filtrieren über Kieselgel mit Hilfe einer Mischung von Cyclohexan und Äthyläther im Mischungsverhältnis von 90:10 als Eluierungsmittel 0,57 g 13t-6βH-6(9α)-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-14-brom-16S-methyl-prostensäuremethylester-11-acetat-15-dimethyl-tert.-butylsilyläther, worauf man durch Transveresterung in wasserfreiem Äthanol und 0,5 Mol-äquivalenten Kaliumcarbonat das entsprechende 11-Hydroxyderivat erhält.

Beispiel 76

0,52 g 13t-5,14-Dibrom-6βH-6(9α)-oxyd-11α,15S-dihydroxy-prostensäuremethylester in 10 ml Dichlormethan gibt man 2,3-Dihydro-pyran (0,27 g) und p-Toluolsulfonsäure (4 mg) hinzu. Dann wird das Reaktionsgemisch während 3 h bei Zimmertemperatur gehalten, hierauf mit einer 5%igen Kaliumbicarbonatlösung und Wasser neutral gewaschen und zur Trockene eingedampft. Anschliessend wird über Kieselgel mit Hilfe von Cyclohexan und Äthyläther im Mischungsverhältnis von 90:10 als Eluierungsmittel chromatographiert, wobei man 0,59 g 13t-5,14-Dibrom-6βH-6(9α)-oxyd-11α,15S-dihydroxy-prostensäuremethylester-11,15-bis-tetrahydropyranyläther erhält.

Beispiel 77

Die 14-Bromalkohole ergeben nach den obigen Beispielen beim Behandeln mit Dimethyl-tert.-butylchlorsilan in Dimethylformamid und beim Aufarbeiten gemäss Angaben in Beispiel 75 oder mit einem Acetaläther, z. B. 2,3-Dihydropyran-1,4-diox-2-en, 1-Äthoxy-äthylen, und Aufarbeiten nach den Angaben gemäss Beispiel 76 die entsprechenden Silyloxy- bzw. Acetaläther.

Beispiel 78

In einer inerten Gasatmosphäre werden 0,15 g Kalium-tert.-butylat in eine Lösung von 0,46 g 13t-14-Brom-6βH-6(9α)-oxyd-15S-methoxy-16S-methyl-prost-13-ensäuremethylester in 5 ml Dimethylsulfoxyd eingerührt und das Gemisch während weiteren 30 min gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch mit 2 Volumen Wasser verdünnt und während 15 min gerührt und hierauf mit Äthyläther extrahiert. Die organischen Phasen werden anschliessend zweimal mit jeweils 5 ml einer 0,2n-Natriumhydroxydlösung und hierauf mit Wasser solange gewaschen, bis sie neutral sind. Dann wird zur Trockene eingedampft. Auf diese Weise erhält man 30 mg 6βH-6(9α)-Oxyd-15S-methoxy-16S-methyl-prost-13-ensäuremethylester. Die vereinigten wässrigen Phasen werden auf einen pH-Wert von 5,1 angesäuert und mit Äthyläther extrahiert. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels erhält man 0,28 g 6βH-6(9α)-Oxyd-15S-methoxy-16S-methyl-prost-13-ensäure.

Beispiel 79

Unter Rühren und Ausschluss jeglicher Feuchtigkeit werden 0,84 g Trimethylsilylimidazol in einer inerten Gasatmosphäre zu einer wasserfreien Dimethylsulfoxyd-Lösung von 0,445 g 13t-5αH-

5(9α)-Oxyd-14-brom-16R-methyl-prost-13-ensäure zugegeben. Dann wird während weiteren 30 min gerührt und anschliessend eine Lösung von 0,19 g Kalium-tert.-butylat hinzugegeben. Nach 30minütigem Rühren wird das Gemisch mit 3 Volumen Wasser verdünnt und während weiteren 2 h gerührt. Nach dem Ansäuern auf einen pH-Wert von 5,2 wird mit einer Mischung von Äthyläther und Hexan (Mischungsverhältnis 80:20) extrahiert, worauf die organischen Extrakte getrocknet und zur Trockene eingedampft werden. Auf diese Weise erhält man 0,31 g 5αH-5(9α)-Oxyd-16R-methyl-prost-13-ensäure.

Beispiel 80

Eine durch Erhitzen einer Suspension von 50 mg 80%igem Natriumhydrid in 8 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxyd auf 60°C während 3½ h erhaltene Lösung von Natriummethylsulfinylcarbanion wird unter Rühren in einer inerten Gasatmosphäre mit einer Lösung von 0,86 g 13t-6βH-6(9α)-Oxyd-11α,15S-dimethoxy-14-brom-16(S,R)-fluor-20-methyl-prost-13-ensäuremethylester in 5 ml Dimethylsulfoxyd bei einer Temperatur von 18 bis 20°C versetzt. Nach 40minütigem Rühren wird ein Überschuss an 25%igem NaH₂PO₄ hinzugegossen und das Gemisch mit Äthyläther extrahiert, wobei man 0,51 g 6βH-6(9α)-Oxyd-11α,15S-dimethoxy-16(S,R)-fluor-20-methyl-prost-13-ensäuremethylester erhält.

Beispiel 81

Zu einer Lösung von 80 mg Natriumamid in 10 ml Dimethylsulfoxyd wird eine Lösung von 0,65 g 13t-14-Brom-5αH-5(9α)-oxyd-11α,15S-dihydroxy-16-m-trifluormethylphenoxy-17,18,19,20-tetra-nor-prost-13-ensäure-11,15-bis-tetrahydropyranyläther in 5 ml Dimethylsulfoxyd hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird während 2 h gerührt und hierauf mit Wasser verdünnt und mit Äthyläther extrahiert. Nach wiederholter Extraktion mit Alkali werden die Ätherextrakte beiseite gestellt. Die wässrigen alkalischen Extrakte werden auf einen pH-Wert von 4,5 angesäuert und mit Äthyläther extrahiert, worauf man 0,54 g 5αH-5(9α)-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-16-m-trifluormethylphenoxy-17,18,19,20-tetra-nor-prost-13-ensäure-11,15-bis-tetrahydropyranyläther erhält. Eine Lösung von 0,23 g dieser Verbindung in 5 ml wasserfreiem Äthanol und 3 ml 2,2-Diäthoxypropan werden mit 20 mg p-Toluolsulfonsäure behandelt. Nach 5stündigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur wird das Reaktionsgemisch mit wässriger Natriumbicarbonatlösung neutral gestellt und im Vakuum verdampft, worauf der Rückstand zwischen Wasser und Äthyläther aufgenommen wird. Die organische Phase wird verdampft und der Rückstand über Kieselgel geleitet. Auf diese Weise erhält man 0,1 g 5αH-5(9α)-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-16-m-trifluormethylphenoxy-17,18,19,20-tetra-nor-prost-13-ensäureäthylester.

0,2 g des in 5 ml Aceton gelösten Produktes werden desacetalisiert und mit 3,5 ml einer 0,2n-Oxalsäurelösung während 8 h bei 40°C behandelt. Nach dem Verdampfen des Acetons im Vakuum, nach erfolgter Extraktion der wässrigen Phase mit Äthyläther und der Chromatographie über Kieselgel mit einer Mischung von Äthyläther und Äthylacetat im Mischungsverhältnis von 95:5 erhält man 95 mg der freien Säure.

Arbeitet man in der gleichen Weise und geht man vom 13t-14-Chlor-6αH-6(9α)-oxyd-11α,15S-dihydroxy-17-cyclohexyl-18,19,20-tri-nor-prost-13-ensäure-11,15-bis-dioxanyläther aus, so erhält man die 6αH-6(9α)-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-17-cyclohexyl-18,19,20-tri-nor-prost-13-ensäure.

Beispiel 82

Zu einer Lösung von 0,48 g 13t-14-Brom-6βH-6(9α)-oxyd-11α,15S-dihydroxy-16-cyclohexyloxy-17,18,19,20-tetra-nor-prost-13-ensäuremethylester in 3 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxyd gibt man nach 30 min eine Lösung von 0,25 g 1,5-Diazabicyclo-[5,4,0]-undec-5-en in 2 ml wasserfreiem Dimethyl-

formamid hinzu und hält das Reaktionsgemisch während 6 h auf 65° C. Dann wird das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt, auf einen pH-Wert von 4,5 angesäuert und mit Äthyläther extrahiert. Aus der organischen Phase erhält man nach dem Verdampfen des Lösungsmittels und der Reinigung über Kieselgel (mit einer Mischung von Benzol und Äthyläther im Mischungsverhältnis von 80:20 eluiert) 0,29 g 6βH-6(9α)-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-16-cyclohexyloxy-17,18,19,20-tetra-nor-prost-13-insäuremethylester.

Beispiel 83

Unter Anwendung einer der Methoden gemäss den Beispielen 78 bis 82 und ausgehend von den entsprechenden 13t-14-Halogen-prost-13-ensäuren gelangt man zu den folgenden Prost-13-ensäuren:

6βH-6(9α)-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-prost-13-insäure;
6βH-6(9α)-Oxyd-11α,15R-dihydroxy-prost-13-insäure;
6βH-6(9α)-Oxyd-15-methoxy-prost-13-insäure;
6βH-6(9α)-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-16S-methyl-prost-13-insäure;
6βH-6(9α)-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-16S,20-dimethyl-prost-13-insäure;
6βH-6(9α)-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-16R-methyl-prost-13-insäure;
6βH-6(9α)-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-16S-fluor-prost-13-insäure;
6βH-6(9α)-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-16,16-difluor-prost-13-insäure;
6βH-6(9α)-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-20-methyl-prost-13-insäure;
6βH-6(9α)-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-17-cyclohexyl-18,19,20-tri-nor-prost-13-insäure;
6βH-6(9α)-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-16-fluor-17-cyclohexyl-18,19,20-tri-nor-prost-13-insäure;
6βH-6(9α)-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-16-p-fluorphenoxy-17,18,19,20-tetra-nor-prost-13-insäure;
6βH-6(9α)-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-17-phenyl-18,19,20-tri-nor-prost-13-insäure;
5βH-5(9α)-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-16S-methyl-prost-13-insäure;
5βH-5(9α)-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-16S,20-dimethyl-prost-13-insäure;
5βH-5(9α)-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-16R-methyl-prost-13-insäure;
5βH-5(9α)-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-16S-fluor-prost-13-insäure;
5βH-5(9α)-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-prost-13-insäure;
5βH-5(9α)-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-20-methyl-prost-13-insäure.

Geht man von den αH-(9α)-Oxydverbindungen aus und arbeitet man nach der gleichen Methode, so erhält man die epimeren αH-Oxyd-13-insäureverbindungen.

Beispiele 84 bis 90

Nach demselben Verfahren, wie in den vorangehenden Beispielen veranschaulicht wird, können auch die folgenden Verbindungen hergestellt werden:

13t-11α,15S-Dihydroxy-6αH-6(9α)-oxyd-prostensäuremethylester, Smp. 67 bis 69° C.
13t-11α,15S-Dihydroxy-6βH-6(9α)-oxyd-prostensäuremethylester, $[\alpha]_D = +19,62^\circ$ (CHCl₃).

Eine Probe der letzteren Verbindung zeigt nach der Umkristallisierung die folgenden Werte: Smp. 40 bis 41° C, $[\alpha]_D = +25,2^\circ$, $[\alpha]_{365} = 83,8^\circ$ (CHCl₃). Die rohe freie Säure zeigt $[\alpha]_D = +18,3^\circ$ (EtOH). Eine Probe davon wird aus einer Mischung von Pentan und Äthyläther zum Auskristallisieren gebracht, wobei man reine, kristalline 13t-6βH-6(9α)-Oxyd-11α,15S-dihydroxy-prost-13-ensäure, Smp. 80 bis 81° C, $[\alpha]_D = +32,5^\circ$, $[\alpha]_{365} = +111,6^\circ$

(EtOH), erhält. Das Massenspektrum dieser Verbindung zeigt die folgenden Peaks (m/e, Intensität, Struktur): 336 7 % [M-H₂O]⁺, 318 3 % [M-2H₂O]⁺, 292 100 % [M-H₂O-44]⁺, 264 30 % [M-H₂O-CH₂CHCO₂H]⁺, 235 4 % [M-H₂O-(CH₂)₄CO₂H].

Das Massenspektrum des 6αH-Diastereoisomers ist im wesentlichen ähnlich.

13t-11α,15S-Dihydroxy-6αH-6(9α)-oxyd-15-methyl-PGF_{2α}-methylester, $[\alpha]_D = +6,2^\circ$ (CHCl₃) und 0,034 g 6βH-6(9α)-Oxydisomer, $[\alpha]_D = +19,62^\circ$ (CHCl₃).

13t-15S-Hydroxy-16R-methyl-6ξH-6(9α)-oxyd-prostensäuremethylester. Durch Säulenchromatographie über Kieselgel lässt sich die Trennung in die 6αH-6(9α)-Oxyd- und 6βH-6(9α)-Oxyddiastereoisomeren bewirken.

11α,15S-Dihydroxy-6αH-6(9α)-oxyd-prostensäuremethylester und sein 6βH-6(9α)-oxyd-isomer.

11α,15S-Dihydroxy-17-cyclohexyl-20,19,18-tri-nor-6αH-6(9α)-oxydprost-13-insäuremethylester, $[\alpha]_D = +17,2^\circ$, $[\alpha]_{365} = +54^\circ$, und sein 6βH-6(9α)-Oxydisomer, $[\alpha]_D = +26,5^\circ$, $[\alpha]_{365} = +84^\circ$ (EtOH); 406, M-H₂O⁺ 388.

11α,15S-Dihydroxy-16S-methyl-6αH-6(9α)-oxyd-prost-13-insäure-methylester und sein 6βH-6(9α)-Oxydisomer.

13t-11α,15S-Dihydroxy-6βH-6(9α)-oxyd-17-phenyl-20,19,18-tri-nor-prostensäuremethylester, $[\alpha]_D = +18^\circ$;

13t-11α,15S-Dihydroxy-6βH-6(9α)-oxyd-16-m-chlorphenoxy-

20,19,18,17-tetra-nor-prostensäuremethylester, $[\alpha]_D = +31^\circ$;

13t-11α,15S-Dihydroxy-6βH-6(9α)-oxyd-16-p-fluor-phenoxy-

20,19,18,17-tetra-nor-prostensäuremethylester, $[\alpha]_D = +30^\circ$ C;

13t-11α,15S-Dihydroxy-6βH-6(9α)-oxyd-16-m-trifluormethylphenoxy-20,19,18,17-tetra-nor-prostensäure-methylester, $[\alpha]_D = +33^\circ$;

und ihre 6αH-6(9α)-Oxydisomere, welche einen $[\alpha]_D$ -Wert im Bereiche von +8° bis 12° in CHCl₃ aufweisen.

13t-11α,15S-Dihydroxy-6αH-6(9α)-oxyd-16S-fluor-17-cyclohexyl-20,19,18-tri-nor-prost-13-ensäure-methylester und sein 6βH-6(9α)-Oxyddiastereoisomer.

Beispiel 91

0,12 g 13t-11α,15S-Dihydroxy-6βH-6(9α)-oxyd-prost-13-ensäuremethylester in 6 ml Methanol wird mit 2 ml einer wässrigen, 0,5n-Lithiumhydratlösung umgesetzt. Nach Ablauf von 6 h wird das Methanol im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit 2 ml Wasser verdünnt und mit Äthyläther extrahiert, um auf diese Weise die neutralen Verunreinigungen zu entfernen. Die alkalische, wässrige Phase wird durch Behandeln mit 4 ml einer 30%igen wässrigen NaH₂PO₄-Lösung angesäuert und mehrere Male mit Äthyläther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte werden zweimal mit jeweils 1 ml Wasser gewaschen und getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels erhält man 91 mg 13t-11α,15S-Dihydroxy-6βH-6(9α)-oxyd-prost-13-ensäure, Smp. 78 bis 80° C, $[\alpha]_D = +31^\circ$ (EtOH). Diese Arbeitsweise wird für die Verseifung der Ester, wie sie aus den vorangehenden Beispielen erhalten werden, verwendet, um auf diese Weise die entsprechenden freien Säuren zu erhalten.

Beispiel 92

0,11 g 11α,15S-Dihydroxy-6βH-6(9α)-oxyd-16S-methyl-prost-13-insäure in Methylenchlorid werden mit 1,5 Moläquivalenten Diazomethan in Methylenchlorid behandelt. Nach 15 min wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand über Kieselgel adsorbiert. Durch Eluieren mit einer Mischung von Äthyläther und Benzol (Mischungsverhältnis 70:30) erhält man in der folgenden Reihenfolge 12 mg 11α-Hydroxy-15S-methoxy-6βH-6(9α)-oxyd-16S-methyl-prost-13-insäuremethylester und 78 mg 11α,15S-Dihydroxy-6βH-6(9α)-oxyd-16S-methyl-prost-13-insäure-methylester.

Arbeitet man bei der obigen Arbeitsweise mit Diazoäthan anstelle von Diazomethan, so erhält man den 11α-Hydroxy-15S-äthoxy-6βH-6(9α)-oxyd-16S-methyl-prost-13-insäureäthylester.

Beispiele 93 bis 96

Nach denselben Verfahren, wie in den vorangehenden Beispielen veranschaulicht wird, können auch die folgenden Verbindungen hergestellt werden:

13t-5-Jod-6 α H-6(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-prost-13-ensäuremethylester und
 13t-5-Jod-6 β H-6(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-prost-13-ensäuremethylester;
 13t-16S-Methyl-5-jod-6 β H-6(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-prost-13-ensäure;
 13t-20-Methyl-5-jod-6 β H-6(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-prost-13-ensäure, $[\alpha]_D = +23^\circ$, $[\alpha]_{365^\circ} = +78^\circ$ (CHCl₃);
 13t-5-Jod-6 β H-6(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-18,19,20-tri-nor-17-cyclohexyl-prost-13-ensäure;
 13t-5-Jod-6 α H-6(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-18,19,20-tri-nor-17-cyclohexyl-prost-13-ensäure;
 13t-5-Jod-6 β H-6(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-18,19,20-tri-nor-17-phenoxy-prost-13-ensäure;
 13t-5-Jod-6 α H-6(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-18,19,20-tri-nor-17-phenoxy-prost-13-ensäure;
 13t-5-Jod-6 β H-6(9 α)-oxyd-15S-hydroxy-prost-13-ensäure;
 13t-5-Jod-6 α H-6(9 α)-oxyd-15S-hydroxy-prost-13-ensäure;
 13t-5-Jod-6 β H-6(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-prost-13-insäure;
 13t-5-Jod-6 α H-6(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-prost-13-insäure;
 5-Jod-6 β H-6(9 α)-oxyd-16S-methyl-11 α ,15S-dihydroxy-prost-13-insäure;
 5-Jod-6 β H-6(9 α)-oxyd-20-methyl-11 α ,15S-dihydroxy-prost-13-insäure, $[\alpha]_D = +20^\circ$ (CHCl₃).
 13t-15-Methyl-5-jod-6 β H-6(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-prost-13-ensäure-methylester und das isomere 5-Jod-6 α H-6(9 α)-oxyd-16,16-Dimethyl-5-brom-6 β H-6(9 α)-oxyd-prostansäuremethylester und sein 6 α H-Diastereoisomere;
 13t-16,16-Dimethyl-5-brom-6 β H-6(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-prost-13-ensäure;
 13t-16,16-Dimethyl-5-brom-6 α H-6(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-prost-13-ensäure;

13t-5-Brom-6 α H-6(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-18,19,20-tri-nor-17-cyclohexyl-prost-13-ensäuremethylester und das 5-Brom-6 β H-6(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-18,19,20-tri-nor-17-cyclohexyl-prost-13-insäuremethylester;
 5-Brom-6 β H-6(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-prostansäure;
 13t-5-Brom-6 β H-6(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-prost-13-ensäure;
 13t-20-Methyl-5-brom-6 β H-6(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-prost-13-ensäure;
 13t-15-Methyl-5-brom-6 β H-6(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-prost-13-ensäure;
 13t-15-Methyl-5-brom-6 α H-6(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-prost-13-ensäure;
 13t-16S-Methyl-5-brom-6 β H-6(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-prost-13-ensäure;
 13t-5-Brom-6 β H-6(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-18,19,20-tri-nor-17-cyclohexyl-prost-13-ensäure;
 13t-5-Brom-6 β H-6(9 α)-oxyd-11 α ,15S-dihydroxy-17,18,19,20-tetra-nor-16-m-trifluormethyl-phenoxy-prost-13-ensäure.

Beispiel 97

Eine Lösung eines Methylesters ($0,1 \times 10^{-3}$ molar), hergestellt nach den Angaben gemäss Beispielen 93 bis 96, in 2 ml Methanol wird mit 1 ml einer wässrigen Lösung von Lithiumhydrat ($0,2 \times 10^{-3}$ Mol) behandelt. Das Gemisch wird während 3 h gerührt, fast zur Trockene eingedampft, mit 5 ml Wasser verdünnt und mit Äthyläther extrahiert.

Die organische Phase wird mit 0,1n-Lithiumhydroxydlösung und Wasser gewaschen und hierauf beiseite gestellt. Die wässrige Phase wird durch Zugabe einer 30%igen wässrigen NaH₂PO₄-Lösung auf einen pH-Wert von 4,8 angesäuert und mit Äthyläther extrahiert, wobei man zur freien Säure gelangt.