



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 C 177/00  
C 07 C 69/007  
C 07 C 125/065  
C 07 C 143/68



**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENT SCHRIFT** A5

⑪

**637 376**

⑳ Gesuchsnummer: 9506/77

㉔ Inhaber:  
Schering Aktiengesellschaft, Berlin & Bergkamen,  
Berlin 65 (DE)

㉒ Anmeldungsdatum: 02.08.1977

③① Priorität(en): 06.08.1976 DE 2635985

㉒ Erfinder:  
Prof. Helmut Vorbrüggen, Berlin (DE)  
Dr. Norbert Schwarz, Berlin (DE)  
Dr. Olaf Loge, Berlin (DE)  
Dr. Walter Elger, Berlin (DE)

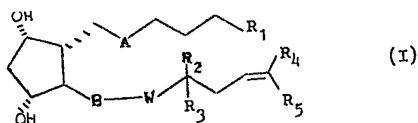
㉔ Patent erteilt: 29.07.1983

④⑤ Patentschrift  
veröffentlicht: 29.07.1983

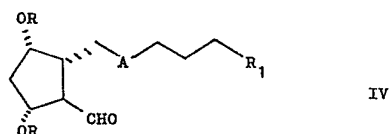
㉔ Vertreter:  
E. Blum & Co., Zürich

⑤④ **Verfahren zur Herstellung neuer Prostansäurederivate.**

⑤⑦ Es werden neue Prostansäurederivate der allgemeinen Formel



worin die Substituenten in Anspruch 1 definiert sind, hergestellt. Diese Verbindungen werden erhalten, indem man einen Aldehyd der Formel

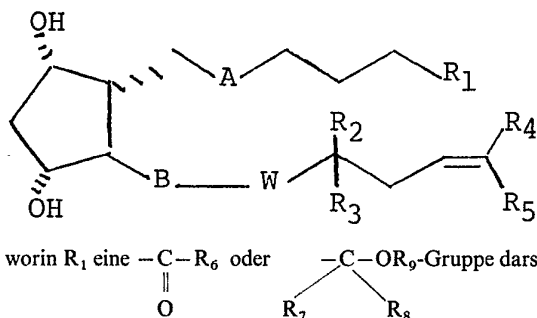


mit einer Verbindung umgesetzt, welche die sich in 12-Stellung befindliche Seitenkette abgibt.

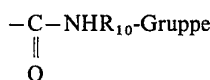
Die erhaltenen Prostansäurederivate können für die gleichen pharmakologischen Zwecke wie die natürlichen Prostaglandine verwendet werden.

## PATENTANSPRÜCHE

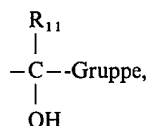
## 1. Verfahren zur Herstellung neuer Prostansäurederivate der Formel (I)



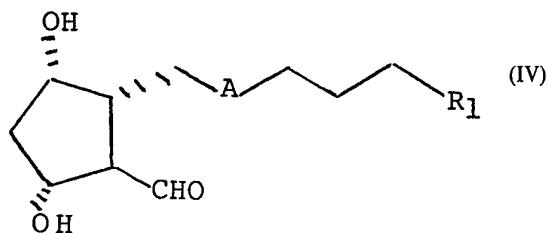
worin  $R_6$  für eine Hydroxylgruppe, eine gerade oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe, eine substituierte oder unsubstituierte Aryloxygruppe, eine  $\text{O—CH}_2\text{—U—V}$ -Gruppe, wobei U eine direkte Bindung, eine Carbonyl- oder Carbonyloxygruppe und V einen durch eine oder mehrere Phenylgruppen, Alkoxygruppen mit 1 bis 2 C-Atomen oder Halogenatome substituierten Phenylring bedeutet, oder worin  $R_6$  für eine  $\text{—NHR}_{10}$ -Gruppe steht, worin  $R_{10}$  eine gegebenenfalls substituierte Alkyl-,  $\text{C}_3$  bis  $\text{C}_8$ -Cycloalkyl-, eine Heteroaryl- oder Arylgruppe oder einen Säurerest einer organischen Carbon- oder Sulfonsäure mit 1 bis 15 C-Atomen darstellt,  $R_7$  und  $R_8$  Wasserstoffatome oder Alkylgruppen mit 1 bis 4 C-Atomen und  $R_9$  entweder einen Säurerest einer organischen Carbon- oder Sulfonsäure mit 1 bis 15 C-Atomen oder einer anorganischen Säure oder eine



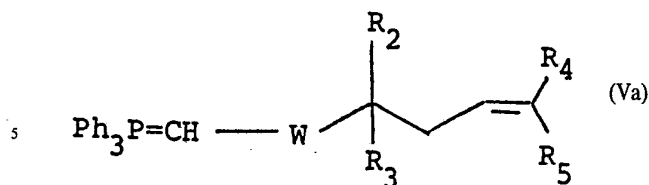
darstellen, wobei  $R_{10}$  die oben angegebene Bedeutung besitzt, A eine  $\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—}$  oder eine cis- oder trans- $\text{CH=CH}$ -Gruppe bedeutet, B eine trans- $\text{CH=CH}$ -Gruppe bedeutet, W eine freie, verätherte oder veresterte Hydroxymethylengruppe, eine freie oder ketalisierte Carbonyl- oder eine



wobei  $R_{11}$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 C-Atomen und die OH-Gruppe  $\alpha$ - oder  $\beta$ -ständig und veräthert oder verestert sein kann, bedeutet,  $R_2$  für ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe steht,  $R_3$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe bedeutet,  $R_4=R_5$  für eine Methylgruppe steht, oder  $R_4$  für ein Chloratom steht, wenn  $R_5$  eine Methylgruppe bedeutet, oder  $R_5$  für ein Chloratom steht, wenn  $R_4$  eine Methylgruppe bedeutet, und, falls  $R_6$  eine Hydroxygruppe darstellt, deren physiologisch verträgliche Salze mit Basen, dadurch gekennzeichnet, dass man einen Aldehyd der allgemeinen Formel (IV)



worin A und  $R_1$  die oben angegebene Bedeutung haben und die sich in 9- und 11-Stellung befindlichen Hydroxygruppen durch Äther oder Estergruppen geschützt sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (Va)



worin Ph, W,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  und  $R_5$  die oben angegebene Bedeutung haben, umgesetzt, anschliessend die Schutzgruppen abspaltet und eine erhaltene 1-Carboxyverbindung gegebenenfalls mit einer Base in ein physiologisch verträgliches Salz überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man erhaltene Verbindungen, die als Racemat vorliegen, trennt.

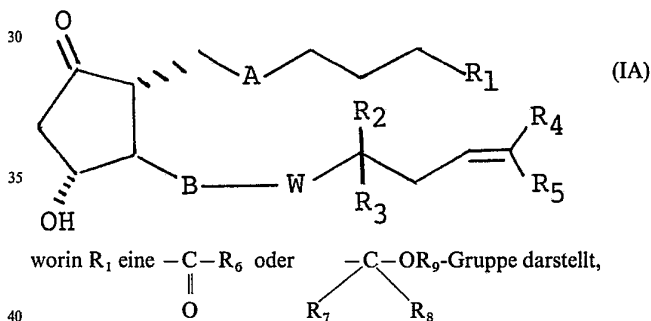
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man erhaltene Verbindungen, die als freie Säure vorliegen, in die entsprechenden gesättigten oder ungesättigten Alkyl-, gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Phenacyloxyester überführt.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man in erhaltenen Verbindungen vorhandene verätherte Hydroxymethylengruppen der Gruppe W spaltet.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man in erhaltenen Verbindungen veresterte Hydroxymethylengruppen der Gruppe W verseift.

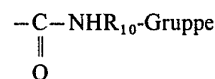
6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man (5Z, 13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-19-methyl-5,13,18-prostatriensäuremethylester herstellt.

7. Verfahren zur Herstellung von neuen Prostansäurederivaten der Formel (IA)

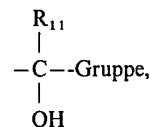


worin  $R_6$  für eine Hydroxylgruppe, eine gerade oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe, eine substituierte oder unsubstituierte Aryloxygruppe, eine  $\text{O—CH}_2\text{—U—V}$ -Gruppe, wobei U eine direkte Bindung, eine Carbonyl- oder Carbonyloxygruppe und V einen durch eine oder mehrere Phenylgruppen, Alkoxygruppen mit 1 bis 2 C-Atomen oder Halogenatome substituierten Phenylring bedeutet, oder worin  $R_6$  für eine  $\text{—NHR}_{10}$ -Gruppe steht, worin  $R_{10}$  eine gegebenenfalls substituierte Alkyl-,  $\text{C}_3$  bis  $\text{C}_8$ -Cycloalkyl-, eine Heteroaryl- oder Arylgruppe oder einen Säurerest einer organischen Carbon- oder Sulfonsäure mit 1 bis 15 C-Atomen darstellt,

$R_7$  und  $R_8$  Wasserstoffatome oder Alkylgruppen mit 1 bis 4 C-Atomen und  $R_9$  entweder einen Säurerest einer organischen Carbon- oder Sulfonsäure mit 1 bis 15 C-Atomen oder einer anorganischen Säure oder eine

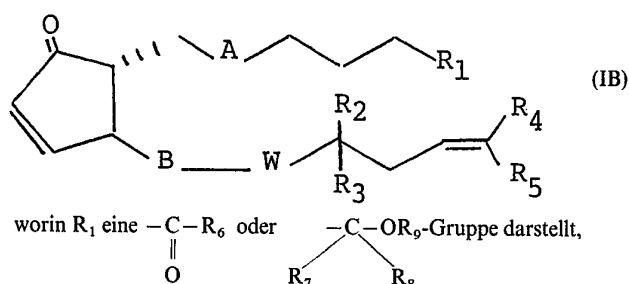


darstellen, wobei  $R_{10}$  die oben angegebene Bedeutung besitzt, A eine  $\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—}$  oder eine cis- oder trans- $\text{CH=CH}$ -Gruppe bedeutet, B eine trans- $\text{CH=CH}$ -Gruppe bedeutet, W eine freie, verätherte oder veresterte Hydroxymethylengruppe, eine freie oder ketalisierte Carbonyl- oder eine

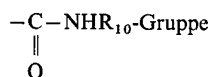


wobei  $R_{11}$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 C-Atomen und die OH-Gruppe  $\alpha$ - oder  $\beta$ -ständig und veräthert oder verestert sein kann, bedeutet,  $R_2$  für ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe steht,  $R_3$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe bedeutet,  $R_4 = R_5$  für eine Methylgruppe steht, oder  $R_4$  für ein Chloratom steht, wenn  $R_5$  eine Methylgruppe bedeutet, oder  $R_5$  für ein Chloratom steht, wenn  $R_4$  eine Methylgruppe bedeutet, und, falls  $R_6$  eine Hydroxygruppe darstellt, deren physiologisch verträgliche Salze mit Basen, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren gemäss Anspruch 1 eine Verbindung der Formel (I) herstellt und in dieser die 9-Hydroxygruppe zur 9-Ketogruppe oxydiert und erhaltene Verbindungen, die als freie Säure vorliegen, gegebenenfalls in die entsprechenden Salze überführt.

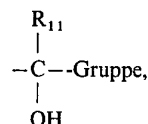
8. Verfahren zur Herstellung von neuen Prostansäurederivaten der Formel (IB).



worin  $R_6$  für eine Hydroxylgruppe, eine gerade oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe, eine substituierte oder unsubstituierte Aryloxygruppe, eine  $\text{O}-\text{CH}_2-\text{U}-\text{V}$ -Gruppe, wobei U eine direkte Bindung, eine Carbonyl- oder Carbonyloxygruppe und V einen durch eine oder mehrere Phenylgruppen, Alkoxygruppen mit 1 bis 2 C-Atomen oder Halogenatome substituierten Phenylring bedeutet, oder worin  $R_6$  für eine  $-\text{NHR}_{10}$ -Gruppe steht, worin  $R_{10}$  eine gegebenenfalls substituierte Alkyl-,  $\text{C}_3$  bis  $\text{C}_8$ -Cycloalkyl-, eine Heteroaryl- oder Arylgruppe oder einen Säurerest einer organischen Carbon- oder Sulfonsäure mit 1 bis 15 C-Atomen darstellt,  $R_7$  und  $R_8$  Wasserstoffatome oder Alkylgruppen mit 1 bis 4 C-Atomen und  $R_9$  entweder einen Säurerest einer organischen Carbon- oder Sulfonsäure mit 1 bis 15 C-Atomen oder einer anorganischen Säure oder eine

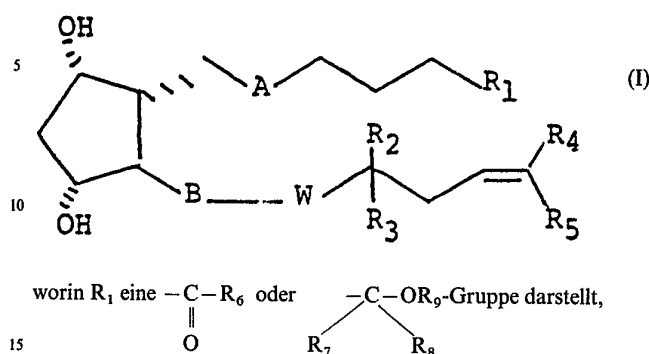


darstellen, wobei  $R_{10}$  die oben angegebene Bedeutung besitzt, A eine  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  oder eine cis- oder trans- $\text{CH}=\text{CH}$ -Gruppe bedeutet, B eine trans- $\text{CH}=\text{CH}$ -Gruppe bedeutet, W eine freie, verätherte oder veresterte Hydroxymethylengruppe, eine freie oder ketalisierte Carbonyl- oder eine

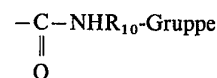


wobei  $R_{11}$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 C-Atomen und die OH-Gruppe  $\alpha$ - oder  $\beta$ -ständig und veräthert oder verestert sein kann, bedeutet,  $R_2$  für ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe steht,  $R_3$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe bedeutet,  $R_4 = R_5$  für eine Methylgruppe steht, oder  $R_4$  für ein Chloratom steht, wenn  $R_5$  eine Methylgruppe bedeutet, oder  $R_5$  für ein Chloratom steht, wenn  $R_4$  eine Methylgruppe bedeutet, und, falls  $R_6$  eine Hydroxygruppe darstellt, deren physiologisch verträgliche Salze mit Basen, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren gemäss Anspruch 7 eine Verbindung der Formel (IA) herstellt und diese unter Eliminierung der 11-Hydroxygruppe dehydratisiert und erhaltene Verbindungen, die als freie Säure vorliegen, gegebenenfalls in die entsprechenden Salze überführt.

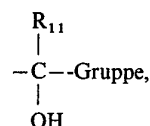
Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Prostansäurederivate der Formel I



worin  $R_6$  für eine Hydroxylgruppe, eine gerade oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe, eine substituierte oder unsubstituierte Aryloxygruppe, eine  $\text{O}-\text{CH}_2-\text{U}-\text{V}$ -Gruppe, wobei U eine direkte Bindung, eine Carbonyl- oder Carbonyloxygruppe und V einen durch eine oder mehrere Phenylgruppen, Alkoxygruppen mit 1 bis 2 C-Atomen oder Halogenatome, vorzugsweise Bromatome, substituierten Phenylring bedeutet oder für eine  $-\text{NHR}_{10}$ -Gruppe steht, worin  $R_{10}$  eine gegebenenfalls substituierte Alkyl-,  $\text{C}_3$  bis  $\text{C}_8$ -Cycloalkyl-, eine Heteroaryl- oder Arylgruppe oder einen Säurerest einer organischen Carbon- oder Sulfonsäure mit 1 bis 15 C-Atomen darstellt,  $R_7$  und  $R_8$  Wasserstoffatome oder Alkylgruppen mit 1 bis 4 C-Atomen und  $R_9$  entweder einen Säurerest einer organischen Carbon- oder Sulfonsäure mit 1 bis 15 C-Atomen oder einer anorganischen Säure oder eine



darstellen, wobei  $R_{10}$  die oben angegebene Bedeutung besitzt, A eine  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  oder eine cis- oder trans- $\text{CH}=\text{CH}$ -Gruppe bedeutet, B eine trans- $\text{CH}=\text{CH}$ -Gruppe bedeutet, W eine freie, verätherte oder veresterte Hydroxymethylengruppe, eine freie oder ketalisierte Carbonyl- oder eine



wobei  $R_{11}$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 C-Atomen und die OH-Gruppe  $\alpha$ - oder  $\beta$ -ständig und veräthert oder verestert sein kann, bedeutet,  $R_2$  für ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe steht,  $R_3$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe bedeutet,  $R_4 = R_5$  für eine Methylgruppe steht, oder  $R_4$  für ein Chloratom steht, wenn  $R_5$  eine Methylgruppe bedeutet, oder  $R_5$  für ein Chloratom steht, wenn  $R_4$  eine Methylgruppe bedeutet, und, falls  $R_6$  eine Hydroxygruppe darstellt, deren physiologisch verträgliche Salze mit Basen.

Als Alkylgruppen  $R_2$  und  $R_3$  kommen vorzugsweise gerad- und verzweigt-kettige Alkylreste mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen in Betracht, wie beispielsweise Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl- und Pentylgruppe. Bevorzugt ist die Methyl- und Äthylgruppe.

Als substituierte bzw. unsubstituierte Aryloxygruppe  $R_6$  kommen beispielsweise in Betracht: Phenoxy, 1-Naphthoxy und 2-Naphthoxy, die jeweils substituiert sein können durch 1 bis 3 Halogenatome, 1 Phenylgruppe, 1 bis 3 Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 4 C-Atomen, 1 Chlormethyl-, Fluormethyl-, Trifluormethyl-, Carboxyl- oder Hydroxygruppe.

Als Alkoxygruppen  $R_6$  kommen gerad- und verzweigt-kettige, gesättigte und ungesättigte Alkoxyreste, vorzugsweise gesättigte mit 1 bis 10, insbesondere 1 bis 6 C-Atomen, in Frage. Beispielsweise genannt seien Methoxy-, Äthoxy-, Propoxy-, Butoxy-, Isobutoxy-,

tert.-Butoxy-, Pentoxy-, Hexoxy-, Heptoxy-, Octoxy-, Butenyloxy, Isobutenyloxy-, Propenyloxygruppen.

Zur Salzbildung kommen alle anorganischen und organischen Basen in Frage, wie sie dem Fachmann zur Bildung physiologisch verträglicher Salze bekannt sind. Beispielsweise seien genannt Alkalihydroxide, wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, Erdalkalihydroxide, wie Calciumhydroxid, Ammoniak, Amine, wie Äthanolamin, Diäthanolamin, Triäthanolamin, N-Methylglucamin, Morpholin, Tris(hydroxymethyl)methylamin usw.

Als Alkylgruppen  $R_{10}$  sind gerade oder verzweigte Alkylgruppen, bevorzugt mit 1 bis 10 C-Atomen, wie beispielsweise Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isobutyl-, Butyl-, Pentyl-, Heptyl-, Hexyl- und Decylgruppen zu betrachten.

Die Alkylgruppen  $R_{10}$  können gegebenenfalls 1 bis mehrfach substituiert sein, vorzugsweise durch Halogenatome, Alkoxygruppen, gegebenenfalls substituierte Arylgruppen, Dialkylamine und Trialkylammonium.

Als Substituenten seien beispielsweise genannt Fluor-, Chlor- oder Bromatome, Phenyl, Dimethylamin, Diäthylamin, Methoxy, Äthoxy.

Als bevorzugte Alkylgruppen  $R_{10}$  sind Methyl, Äthyl, Propyl, Isobutyl, Butyl, Trichlormethyl und Trifluormethyl zu nennen.

Cycloalkylgruppen  $R_{10}$  sind solche mit 3 bis 8 C-Atomen, wie beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, vorzugsweise Cyclopropyl.

Als Arylgruppen  $R_{10}$  kommen sowohl substituierte wie auch unsubstituierte Arylgruppen und Heteroarylgruppen in Betracht, wie beispielsweise Phenyl, 1-Naphthyl und 2-Naphthyl, die jeweils substituiert sein können durch 1 bis 3 Halogenatome, eine Phenylgruppe, 1 bis 3 Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 4 C-Atomen, eine Chlormethyl-, Fluormethyl-, Trifluormethyl- oder Alkoxygruppe und Thienyl, Furyl, Pyridyl. Bevorzugt ist die Substitution in 3- und 4-Stellung am Phenylring, z.B. durch Fluor, Chlor, Alkoxy oder Trifluormethyl.

Als Säurerest  $R_9$  und  $R_{10}$  kommen insbesondere physiologisch verträgliche Säurereste in Frage. Organische Carbonsäuren und Sulfonsäuren weisen 1 bis 15 Kohlenstoffatome auf, und können der aliphatischen, cycloaliphatischen, aromatischen, aromatisch-aliphatischen oder heterocyclischen Reihe angehören. Diese Säuren können gesättigt, ungesättigt und/oder mehrbasisch und/oder in üblicher Weise substituiert sein. Als Beispiele für die Substituenten seien Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Oxo- oder Aminogruppen oder Halogenatome erwähnt.

Beispielsweise seien folgende Carbonsäuren genannt: Ameisen-, Essig-, Propion-, Butter-, Isobutter-, Valerian-, Isovalerian-, Capron-, Önanth-, Capryl-, Pelargon-, Caprin-, Undecyl-, Laurin-, Tridecyl-, Myristin-, Pentadecyl-, Trimethylessig-, Diäthylessig-, tert.-Butylessig-, Cyclopentylessig-, Cyclohexylessig-, Cyclohexancarbonsäure-, Phenylessig-, Phenoxyessig-, Methoxyessig-, Äthoxyessig-, Mono-, Di- und Trichloressig-, Aminoessig-, Diäthylaminoessig-, Piperidinoessig-, Morpholinoessig-, Milch-, Bernstein-, Adipin-, Benzoesäure, mit Halogen-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Alkoxy- oder Carboxygruppen substituierte Benzoesäuren, Nikotin-, Isonikotin-, Furan-2-carbonsäure-, Cyclopentylpropionsäure: Als besonders bevorzugte Acylreste werden solche mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen betrachtet.

Als Sulfonsäuren kommen beispielsweise Methansulfon-, Trifluormethansulfon-, Äthansulfon-, Isopropylsulfon-,  $\beta$ -Chloräthansulfon-, Butansulfon-, Cyclopropan-sulfon-, Cyclopentansulfon-, Cyclohexansulfon-, Benzolsulfon-, p-Toluolsulfon-, p-Chlorbenzolsulfon-, p-Methoxybenzolsulfon-, N,N-Dimethylaminosulfon-, N,N-Diäthylaminosulfon-, N,N-Bis-( $\beta$ -chloräthyl)aminosulfon-, N,N-Diisobutylaminosulfon-, N,N-Dibutylaminosulfon-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Piperazino-, N-Methylpiperazino-, Thiopheno- und Morpholin-sulfonsäure in Frage.

Ferner kommen für  $R_9$  die gebräuchlichen anorganischen Säuren, wie z.B. Schwefel- und Phosphorsäure, in Betracht.

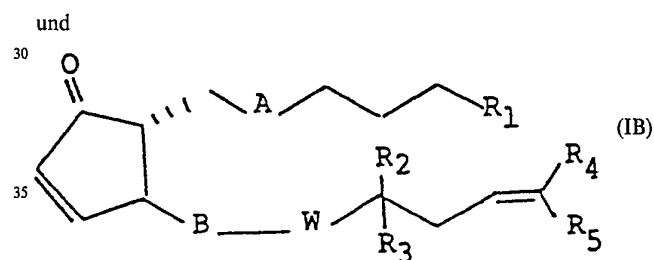
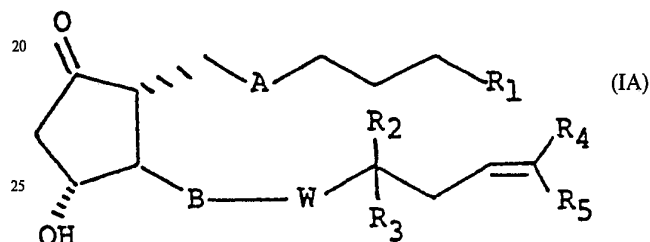
Die Alkylgruppen  $R_7$  und  $R_8$  sind gerad- und verzweigt-kettige Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise der Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl- und tert.-Butylrest. Bevorzugt ist die Methyl- und Äthylgruppe.

Als Äther- und Acylreste kommen gewöhnlich die dem Fachmann bekannten Reste in Betracht. Bevorzugt sind leicht abspaltbare Ätherreste wie beispielsweise der Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuran-,  $\alpha$ -Äthoxyäthyl-, Trimethylsilyl-, Dimethyl-tert.-butylsilyl- und Tri-p-benzylsilylrest genannt.

Als Acylreste kommen die gleichen wie für  $R_6$  genannt in Frage; namentlich genannt seien beispielsweise Acetyl, Propionyl, Butyryl und Benzoyl.

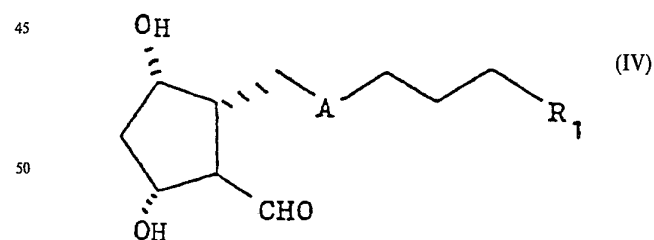
Alkylgruppen  $R_{11}$  sind gerad- und verzweigt-kettige Alkylreste mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise der Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, tert.-Butyl- und Pentylrest. Bevorzugt ist die Methyl- und Äthylgruppe.

Weitere neue, erfindungsgemäss herstellbare Verbindungen weisen die folgenden Formeln IA und IB auf

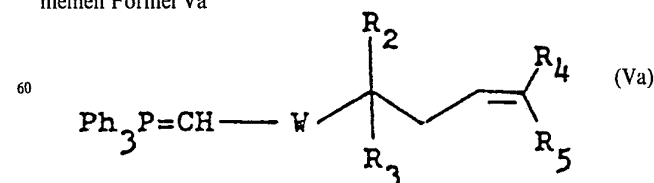


40 worin die Substituenten die weiter oben angegebene Bedeutung haben.

Das erfindungsgemässe Verfahren zur Herstellung von neuen Verbindungen der Formel I ist dadurch gekennzeichnet, dass man einen Aldehyd der Formel IV



55 worin A und  $R_1$  die oben angegebene Bedeutung haben, und die sich in 9- und 11-Stellung befindlichen Hydroxygruppen durch Äther oder Estergruppen geschützt sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel Va



65 worin Ph, W,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  und  $R_5$  die oben angegebene Bedeutung haben, umgesetzt, anschliessend die Schutzgruppen abspaltet und eine erhaltene l-Carboxyverbindung gegebenenfalls mit einer Base in ein physiologisch verträgliches Salz überführt.

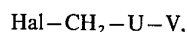
Die Umsetzung der Aldehyde IV mit den Phosphoranen der allgemeinen Formel Va kann in an sich bekannter Weise bei Temperaturen von 0 bis 100° C, vorzugsweise bei 20 bis 80° C, in einem aprotischen Lösungsmittel durchgeführt werden, wie beispielsweise Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Xylol, Diäthyläther, Tetrahydrofuran, Dioxin, Chloroform, Methylenchlorid usw.

Die fakultative Einführung der Estergruppe in R<sub>1</sub>, bei welcher R<sub>6</sub> eine gesättigte oder ungesättigte Alkoxygruppe, vorzugsweise mit 1 bis 10 C-Atomen, darstellt, kann nach den dem Fachmann bekannten Methoden erfolgen. Die 1-Carboxyverbindungen werden beispielsweise mit Diazokohlenwasserstoffen in an sich bekannter Weise umgesetzt. Die Veresterung mit Diazokohlenwasserstoffen erfolgt zum Beispiel dadurch, dass man eine Lösung des Diazokohlenwasserstoffes in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise in Diäthyläther, mit der 1-Carboxyverbindung in dem gleichen oder in einem anderen inerten Lösungsmittel, wie z.B. Methylenchlorid, vermischt. Nach beendeter Umsetzung, bevorzugt in 1 bis 30 min, kann das Lösungsmittel entfernt und der Ester in üblicher Weise gereinigt werden.

Diazoalkane sind entweder bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden [„Org. Reactions“, Bd. 8, S. 389-394 (1954)].

Zur Einführung der Estergruppe in R<sub>1</sub>, bei welcher R<sub>6</sub> eine substituierte oder unsubstituierte Aryloxygruppe darstellt, können die 1-Carboxyverbindungen mit den entsprechenden Arylhydroxyverbindungen mit Dicyclohexylcarbodiimid in Gegenwart einer geeigneten Base, beispielsweise Pyridin oder Triäthylamin, in einem inerten Lösungsmittel umgesetzt werden. Als Lösungsmittel kommen Methylenchlorid, Äthylchlorid, Chloroform, Essigester, Tetrahydrofuran, vorzugsweise Chloroform, in Frage. Die Reaktion wird gewöhnlich bei Temperaturen zwischen -30° C und +50° C, vorzugsweise bei 10° C, durchgeführt.

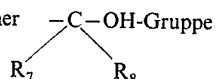
Zur bevorzugten Einführung der Estergruppe in R<sub>1</sub>, bei welcher R<sub>6</sub> eine O-CH<sub>2</sub>-U-V-Gruppe bedeutet, kann die 1-Carboxyverbindung der allgemeinen Formel I mit einer Halogenverbindung der allgemeinen Formel



worin Hal ein Halogenatom, vorzugsweise Brom, U eine direkte Bindung, eine Carbonyl- oder Carbonyloxygruppe und V einen durch ein oder mehrere Phenylgruppen, Alkoxygruppen mit 1 bis 2 C-Atomen oder Halogenatome, vorzugsweise Bromatome, substituierten Phenylring darstellt, in Gegenwart eines halogenwasserstoffabspaltenden Mittels umgesetzt werden.

Als halogenwasserstoffabspaltende Mittel werden beispielsweise Silberoxid, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydrogencarbonat oder Amine, wie Trimethylamin, Triäthylamin, Tributylamin, Trioctylamin und Pyridin, verwendet. Die Umsetzung mit der Halogenverbindung wird in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise in Aceton, Acetonitril, Dimethylacetamid, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid bei Temperaturen von -80° C bis +100° C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, durchgeführt.

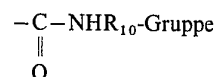
Die bevorzugte Einführung einer



in R<sub>1</sub> kann ebenfalls nach an sich bekannten Methoden erfolgen, wie beispielsweise — falls R<sub>7</sub> und R<sub>8</sub> Wasserstoffatome bedeuten — durch Reduktion der Prostansäureester mit Lithiumaluminiumhydrid. Soll R<sub>7</sub> ein Wasserstoffatom und R<sub>8</sub> eine Alkylgruppe bedeuten, so kann beispielsweise das Prostansäurederivat mit Diisobutylaluminiumhydrid zum Aldehyd reduziert und dieses anschließend mit Alkylolithium umgesetzt werden. Falls R<sub>7</sub> und R<sub>8</sub> Alkylgruppen bedeuten, erfolgt die Reduktion zum Alkohol üblicherweise durch Umsetzung eines Prostansäureesters mit Alkylolithium.

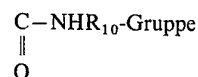
Die anschließende Veresterung der Alkohole erfolgt gewöhnlich in an sich bekannter Weise, wie z.B. dadurch, dass ein 1-Alkohol mit

einem Säurederivat wie z.B. Säurehalogenid in Gegenwart einer Base wie z.B. Triäthylamin umgesetzt wird oder — falls R<sub>9</sub> eine



bedeutet — vorzugsweise, indem man einen 1-Alkohol mit einem Isocyanat nach den üblichen Methoden umsetzt.

R<sub>1</sub> in der Bedeutung einer



kann nach bekannten Methoden hergestellt werden, wie beispielsweise, indem man eine Prostaglandinsäure mit einem Isocyanat umsetzt.

Die weiter oben dargestellten neuen Verbindungen der Formel IA werden erfindungsgemäss hergestellt, indem man zuerst, wie weiter oben beschrieben, eine Verbindung der Formel I herstellt und in dieser die 9-Hydroxygruppe zur 9-Ketogruppe oxydiert und erhaltene Verbindungen, die als freie Säure vorliegen, gegebenenfalls in die entsprechenden Salze überführt.

Die Oxidation der anwesenden 9-Hydroxygruppen kann nach an sich bekannten Methoden mit den üblichen Oxidationsmitteln vorgenommen werden. Beispielsweise kann die Oxidation der 9-Hydroxygruppe unter intermediärem Schutz gegebenenfalls vorhandener 15-Hydroxygruppen durch Silylierung („Chem. Comm.“, 1972, 1120) mit Jones-Reagenz erfolgen.

Die neuen Verbindungen der Formel IB werden erfindungsgemäss durch Dehydratisierung von neuen Verbindungen der Formel IA erhalten.

Die Dehydratisierung der 9-Oxoverbindung, bei welcher die 11-Hydroxygruppe und ein Wasserstoffatom aus der 10-Stellung abgespalten werden zu einem PG-A-Derivat, kann unter Bedingungen, wie sie dem Fachmann allgemein bekannt sind, durchgeführt werden. Im allgemeinen erfolgt die Dehydratisierung in einer Lösung einer organischen Säure, wie Essigsäure, oder einer anorganischen Säure, wie Salzsäure, oder in einer Essigsäureanhydrid-pyridinmischung bei Temperaturen zwischen 20 und 80° C.

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

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

Die Verseifung der Acylgruppen erfolgt beispielsweise mit Alkali- oder Erdalkalicarbonaten oder -hydroxyden in einem Alkohol oder in der wässrigen Lösung eines Alkohols. Als Alkohole kommen aliphatische Alkohole in Betracht, wie z.B. Methanol, Äthanol, Butanol usw., vorzugsweise Methanol. Als Alkalicarbonat- und -hydroxyde seien Kalium- und Natriumsalze genannt, bevorzugt sind die Kaliumsalze. Als Erdalkalicarbonat- und -hydroxyde sind beispielsweise geeignet Calciumcarbonat, Calciumhydroxyd und Bariumcarbonat. Die Umsetzung erfolgt insbesondere bei -10° C bis +70° C, vorzugsweise bei +25° C.

Die Prostaglandinderivate der allgemeinen Formel I mit  $R_1$  in der Bedeutung einer Carboxygruppe können mit geeigneten Mengen der entsprechenden anorganischen Basen unter Neutralisierung in Salze überführt werden. Beispielsweise erhält man beim Lösen der entsprechenden PG-Säuren in Wasser, welches die stöchiometrische Menge der Base enthält, nach Abdampfen des Wassers oder nach Zugabe eines mit Wasser mischbaren Lösungsmittels, z.B. Alkohol oder Aceton, das feste anorganische Salz.

Zur Herstellung eines Aminsalzes, die in üblicher Weise erfolgen kann, wird z.B. die PG-Säure in einem geeigneten Lösungsmittel, beispielsweise Äthanol, Aceton, Diäthyläther oder Benzol gelöst und mindestens die stöchiometrische Menge des Amins dieser Lösung zugesetzt. Dabei fällt das Salz gewöhnlich in fester Form an oder wird nach Verdampfen des Lösungsmittels in üblicher Weise isoliert.

Die Trennung der Racemate kann nach an sich bekannten Methoden erfolgen, wie durch Salzbildung mit einer optisch aktiven Base, beispielsweise Dehydroabietylamin, Amphetamin, Chinin u.a.

Die neuen Prostansäurederivate der allgemeinen Formel I sind wertvolle Pharmaka, da sie bei ähnlichem Wirkungsspektrum eine wesentlich stärkere und vor allem wesentlich längere Wirkung aufweisen als die entsprechenden natürlichen Prostaglandine.

Die neuen, erfindungsgemäss erhaltenen Prostaglandinanaloga wirken sehr stark uteruskontrahierend sowie luteolytisch, d.h. zur Auslösung eines Abortes benötigt man geringere Dosierungen als bei den entsprechenden natürlichen Prostaglandinen.

Bei der Registrierung der isotonischen Uteruskontraktion an der narkotisierten Ratte und am isolierten Rattenuterus zeigt sich, dass die erfindungsgemässen Substanzen wesentlich wirksamer sind und ihre Wirkungen länger anhalten als bei den natürlichen Prostaglandinen.

Die neuen Prostansäurederivate sind geeignet, nach einmaliger intra-uteriner Applikation eine Menstruation zu induzieren oder eine Schwangerschaft zu unterbrechen. Sie eignen sich ferner zur Synchronisation des Sexualcyclus bei weiblichen Säugetieren wie Affen, Rindern, Schweinen usw.

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

Die erfindungsgemäss erhältlichen Wirkstoffe der PG-E-Reihe zeigen an der isolierten Kaninchen-Trachea *in vitro* bronchodilatatorische Wirkung und hemmen stark die Magensäuresekretion und wirken regulierend bei Herzrhythmusstörungen. Die neuen Verbindungen der PG-A- und PG-E-Reihe senken ferner den Blutdruck und wirken diuretisch.

Die erfindungsgemäss erhaltenen Wirkstoffe der F-Reihe wirken weniger bronchokonstriktisch als natürliches Prostaglandin  $F_{2a}$ , was für ihre therapeutische Anwendung von grossem Vorteil ist.

Für die medizinische Anwendung können die Wirkstoffe in eine für die Inhalation, für orale oder parenterale Applikation geeignete Form überführt werden.

Zur Inhalation werden zweckmässigerweise Aerosol- oder Spraylösungen hergestellt.

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

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

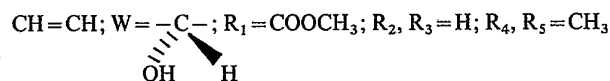
Die erfindungsgemäss erhaltenen Wirkstoffe können in Verbindung mit den in der Galenik bekannten und üblichen Hilfsstoffen, z.B. zur Herstellung von Präparaten zur Auslösung eines Abortes, zur Zyklussteuerung oder zur Einleitung einer Geburt dienen. Für diesen Zweck können sterile, wässrige Lösungen, die 0,01-10 µg/ml der aktiven Verbindung enthalten, als intravenöse Infusionslösung angewendet werden. Zur Herstellung wässriger isotonischer Lösungen sind die Säuren und Salze der allgemeinen Formel I besonders geeignet. Zur Steigerung der Löslichkeit können Alkohole, wie

Äthanol und Propylenglykol, hinzugefügt werden. Ferner lassen sich leicht Suppositorien zur intravaginalen Applikation herstellen.

#### Beispiel 1:

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-19-methyl-5,13,18-prostatriensäuremethylester

Allgemeine Formel I: A = cis CH = CH; B = trans



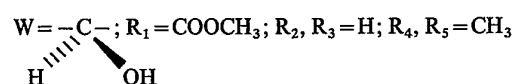
Die (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-19-methyl-5,13,18-prostatriensäure wurde in wenig Methylenchlorid gelöst und mit ätherischer Diazomethanol-Lösung versetzt. Man rührte kurze Zeit und entfernte dann überschüssiges Diazomethan und das Lösungsmittel im Vakuum. Der Eindampfrückstand wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Methylenchlorid/1-8% Äthanol als Fließmittel gereinigt. Man erhielt 180 mg des Titelprostatriensäuremethylesters.

IR: 3390, 3000-2860, 1735, 1670, 1650, 1440, 1170, 1055, 1020  $\text{cm}^{-1}$

#### Beispiel 2:

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-19-methyl-5,13,18-prostatriensäuremethylester

Allgemeine Formel I: A = cis CH = CH; B = trans CH = CH;



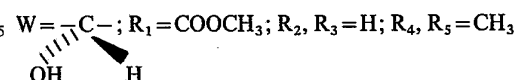
Die (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-19-methyl-3,13,18-prostatriensäure wurde entsprechend der im Beispiel 1 angegebenen Vorschrift mit ätherischer Diazomethanol-Lösung umgesetzt. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel mit Methylenchlorid/1-6% Äthanol als Laufmittel erhielt man 110 mg des Titelprostatriensäuremethylesters.

IR: 3400, 3000-2860, 1737, 1670, 1650, 1440, 1170, 1055, 1025  $\text{cm}^{-1}$

#### Beispiel 3:

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-9-Oxo-11,15-bis(tetrahydropyran-2-yloxy)-5,13,18-prostatriensäure und -methylester

Allgemeine Formel I: A = cis CH = CH; B = trans CH = CH;



a) (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15RS)-19-Methyl-9-oxo-11,15-bis(tetrahydropyran-2-yloxy)-5,13,18-prostatriensäure

Bei  $-20^\circ\text{C}$  wurde eine Lösung von 2,6 g (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15RS)-9-Hydroxy-19-methyl-11,15-bis(tetrahydropyran-2-yloxy)-5,13,18-prostatriensäure in 33 ml Aceton mit 3,72 ml Jones-Reagenz versetzt und 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschliessend tropfte man 3,3 ml Isopropanol zu, rührte weitere 10 min bei  $-20^\circ\text{C}$ , verdünnte mit Äther und wusch dreimal mit Wasser. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Es wurden 2 g der Titelverbindung erhalten.

b) 2 g des in der vorigen Reaktionsstufe erhaltenen Bispyranyläthers wurden in 44 ml einer Mischung, die aus 65 Teilen Eisessig, 35 Teilen Wasser und 10 Teilen Tetrahydrofuran bestand, 3,5 h bei  $30^\circ\text{C}$  gerührt. Anschliessend engte man bei Raumtemperatur mehrmals mit Benzol im Ölpumpenvakuum ein. Zurück blieben 1,7 g. Durch Chromatographie an Kieselgel (Essigester/Methanol) konnte als polareres Produkt die Titelprostatriensäure abgetrennt werden.

c) Analog der im Beispiel 1 beschriebenen Vorschrift wurde der Titelprostatriensäuremethylester durch Veresterung der in der vorigen Reaktionsstufe erhaltenen Säure mit Diazomethan oder

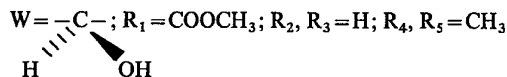
besser des  $\alpha,\beta$ -OH-Säuregemisches und anschliessender chromatographischer Abtrennung des polaren, gewünschten 15 $\alpha$ -Alkoholmethylesters mit Methylchlorid/1-4% Äthanol als Fließmittel erhalten.

IR: 3400, 3000-2860, 1740, 1670, 1650, 1440, 1160, 1075  $\text{cm}^{-1}$

#### Beispiel 4:

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-9-Oxo-11,15-dihydroxy-19-methyl-5,13,18-prostatriensäuremethylester

Allgemeine Formel I: A = cis CH = CH; B = trans CH = CH;



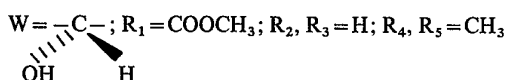
a) Die Titelprostatriensäure wurde durch chromatographische Abtrennung als unpolares Produkt aus dem in Beispiel 3b anfallenden Produktgemisch erhalten.

b) Der Titelprostatriensäuremethylester wurde entweder analog der in Beispiel 1 beschriebenen Veresterung mit Diazomethan aus der Titelprostatriensäure a oder besser durch chromatographische Abtrennung als unpolares Produkt aus dem durch Diazomethanveresterung (des nach der Vorschrift in Beispiel 3b erhaltenen 15 $\alpha$ -OH-Säuregemisches) anfallenden 15-Isomergemisch mit Methylchlorid/1-4% Äthanol als Fließmittel erhalten.

#### Beispiel 5:

(5Z,10Z,13E)-(8R,12R,15S)-15-Hydroxy-9-oxo-19-methyl-5,10,13,18-prostatetraensäuremethylester

Allgemeine Formel I: A = cis CH = CH; B = trans CH = CH;



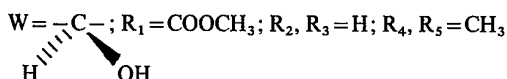
Eine Lösung von 77 mg (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-9-Oxo-11,15-dihydroxy-19-methyl-5,13,18-prostatriensäure (siehe Beispiel 3) in 6 ml 90%iger Essigsäure wurde 19 h bei 60° C gerührt und anschliessend im Vakuum eingedampft. Nach Chromatographie an Kieselgel (Äther/5% Dioxan) wurde die Prostatetraensäure mit ätherischer Diazomethanlösung verestert. Man erhielt 40 mg der Titelverbindung als schwach gelb-gefärbtes Öl.

IR: 3400, 3000-2860, 1730, 1700, 1670, 1650, 1590, 1440, 1170, 1040  $\text{cm}^{-1}$

#### Beispiel 6:

(5Z,10Z,13E)-(8R,12R,15R)-15-Hydroxy-9-oxo-19-methyl-5,10,13,18-prostatetraensäure und -methylester

Allgemeine Formel I: A = cis CH = CH; B = trans CH = CH;



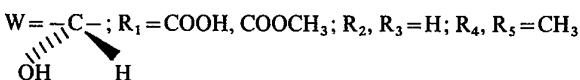
Nach der in Beispiel 5 beschriebenen Vorschrift wurden die Titelverbindungen aus der in Beispiel 4 beschriebenen Verbindung dargestellt.

IR: 3400, 3000-2860, 1730, 1705, 1675, 1650, 1590, 1440, 1165, 1045  $\text{cm}^{-1}$

#### Beispiel 7:

(13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-19-methyl-13,18-prostadiensäure und -methylester

Allgemeine Formel I: A = -CH<sub>2</sub>-; B = trans CH = CH;



Als Ausgangssubstanz diente:

a) (1S,5R,6R,7R)-6-Diäthoxymethyl-7-benzoyloxy-2-oxabicyclo-[3.3.0]octan-3-on

7,7 g (1S,5R,6R,7R)-6-Formyl-7-benzoyloxy-2-oxabicyclo-[3.3.0]octan-3-on wurden in 80 ml abs. Dimethoxyäthan gelöst, mit 13,29 g Orthoameisensäureäthylester in 30 ml abs. Äthanol und 120 mg p-Toluolsulfonsäure versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur unter Argon gerührt. Anschliessend wurde der Ansatz mit Äther verdünnt und nacheinander dreimal mit 100 ml Natriumhydrogencarbonatlösung sowie 100 ml Wasser geschüttelt. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingengt. Man erhielt 8,55 g der gewünschten Verbindung.

b) (1S,3R,5R,6R,7R)-3,7-Dihydroxy-6-diäthoxymethyl-2-oxabicyclo-[3.3.0]octan-3-on

Zu einer Lösung von 8,55 g des in der vorigen Reaktionsstufe erhaltenen Lactonacetals in 370 ml abs. Toluol wurden unter Argon bei -70° C 87,3 ml einer 20%igen Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol getropft. Nach 30 min wurde die Reaktion durch tropfenweise Zugabe von 8,4 ml Isopropanol und 46 ml Wasser beendet. Während sich die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmte, wurde nachgerührt (ca. 30 min). Anschliessend wurde mit 275 ml Methylchlorid versetzt, 15 min nachgerührt, filtriert, die Wasserphase abgetrennt und die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Einengen der Reaktionslösung bei Raumtemperatur wurde der Rückstand (zusammen mit dem Rückstand eines gleichgrossen Parallelansatzes) ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktionsstufe eingesetzt.

c) (5Z)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-Dihydroxy-13,13-diäthoxy-14,15,16,17,18,19,20-heptanor-5-prostensäure

Zu einer Lösung von 57 g 4-Carboxybutyltriphenylphosphoniumbromid in 175 ml abs. Dimethylsulfoxid tropfte man bei 18-20° C 236 ml einer Lösung vom Methansulfinylmethylnatrium in abs. DMSO (sie wurde durch 1 h Erhitzen auf 70° C von 15 g 50% Natriumhydridsuspension in 300 ml abs. DMSO hergestellt). Die rotbraun gefärbte Lösung wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Diese Ylenlösung wurde anschliessend unter Wasserkühlung zu einer Lösung des Eindampfrückstandes aus dem in Beispiel b beschriebenen 8,55-g-Ansatz in 52 ml abs. DMSO getropft und dann 2 h bei 50° C unter Argon gerührt. Nach dem Abkühlen wurde mit Eiswasser versetzt, 15 min nachgerührt und dann dreimal mit Äther ausgeschüttelt. Der Extrakt wurde verworfen. Die wässrige Phase wurde mit 10%iger Citronensäurelösung auf pH 4 eingestellt und nacheinander mit einer Mischung aus Äther/Hexan 2:1 und Methylchlorid extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und bei 30° C an der Ölpumpe eingengt. Der Eindampfrückstand des Methylchloridextraktes wurde fest; er wurde mit Essigester ausgerührt. Während das in Essigester Unlösliche verworfen werden konnte, wurden die Essigester- und Äther/Hexan-Eindampfrückstände durch Chromatographie an Kieselgel (Hexan/Essigester/Methanol) gereinigt. Man erhielt 4,8 g der gewünschten Verbindung.

d) (5Z)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-Diacetoxy-13,13-diäthoxy-14,15,16,17,18,19,20-heptanor-5-prostensäure

Eine Lösung von 4,8 g der in der vorigen Reaktionsstufe erhaltenen Substanz in 30 ml Pyridin wurde unter Eiskühlung in ein Gemisch aus 20 ml Pyridin und 10 ml Acetanhydrid eingetropft und 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde mehrmals mit Benzol im Vakuum eingengt und der Rückstand in Äther aufgenommen, mit gesättigter Natriumchloridlösung neutral gewaschen, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum (gegebenenfalls durch mehrmaligen Zusatz von Benzol) zur Trockne eingengt. Man erhielt 5,7 g der gewünschten Verbindung.

e) (8R,9S,11R,12R)-9,11-Diacetoxy-13,13-diäthoxy-14,15,16,17,18,19,20-heptanorprostansäure

Die nach der Vorschrift in Beispiel 13d erhaltenen 5,7 g wurden

mit 500 mg 10%igem Palladium auf Kohle gemischt und mit 250 ml Essigester 2 h bei  $-20^{\circ}\text{C}$  unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Nach Filtration dampfte man im Vakuum zur Trockne und erhielt 5,6 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

f) (8*R*,9*S*,11*R*,12*R*)-9,11-Diacetoxy-13-oxo-14,15,16,17,18,19,20-heptanoprostansäure

Die in der vorigen Reaktionsstufe erhaltenen 5,6 g Diäthoxyacetalde wurden in 80 ml einer Lösung aus Eisessig/Wasser/Tetrahydrofuran (65:35:10) 40 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde unter Zusatz von Benzol mehrere Mal im Vakuum eingedampft. Man erhielt 4 g der Titelverbindung, die ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktionsstufe eingesetzt werden konnten.

g) (13*E*)-(8*R*,9*S*,11*R*)-9,11-Diacetoxy-15-oxo-19-methyl-13,18-prostadiensäure

Eine Lösung von 2 g des in der vorigen Stufe erhaltenen Diacetoxyaldehyds und 2,3 g des nach der Vorschrift in 1f dargestellten Ylens in 200 ml Benzol wurde zusammen mit 0,5 g Benzoesäure so lange bei  $40^{\circ}\text{C}$  gerührt, bis die dünnschichtchromatographische Kontrolle der Reaktion vollständige Umsetzung anzeigte. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, der Rückstand in Äther aufgenommen, die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Der Eindampfrückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Hexan/Essigester/Methanol) gereinigt. Man erhielt 1,3 g der gewünschten Verbindung.

h) (13*E*)-(8*R*,9*S*,11*R*,15*R*)-9,11-Diacetoxy-15-hydroxy-19-methyl-13,18-prostadiensäure und

(13*E*)-(8*R*,9*S*,11*R*,15*R*)-9,11-Diacetoxy-15-hydroxy-19-methyl-13,18-prostadiensäure

Eine Lösung der in der vorigen Reaktionsstufe erhaltenen 1,3 g Keton in 80 ml frisch über Lithiumaluminiumhydrid destilliertem Dimethoxyäthan wurde in einer Argonatmosphäre mit 80 ml ätherischer Zinkborhydridlösung versetzt und 70 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die mit Äther verdünnte Reaktionslösung vorsichtig mit 10 ml Wasser versetzt und weitere 10 min gerührt. Die organische Phase wurde mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand (1 g) wurde in die nächste Reaktionsstufe eingesetzt.

i) Die in der vorigen Reaktionsstufe erhaltenen 1 g 15 $\alpha$ , $\beta$ -Alkoholgemische wurden zusammen mit 700 mg wasserfreiem Kaliumcarbonat in 80 ml Methanol 50 min bei Raumtemperatur in einer Argonatmosphäre gerührt. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand mit Natriumchloridlösung versetzt und ausgeäthert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, eingengt und entweder durch Chromatographie an Kieselgel (Essigester/Methanol) die Titelprostadiensäure als polareres Produkt abgetrennt, oder durch

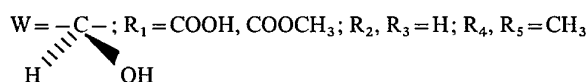
j) Reaktion mit ätherischer Diazomethanolösung zum Titelprostadienmethylester umgesetzt, der durch Chromatographie an Kieselgel (Methylenchlorid/1-8% Äthanol) als polareres Produkt (170 mg) abgetrennt werden kann.

IR: 3400, 3000-2860, 1735, 1670, 1650, 1440, 1170, 1055, 1020  $\text{cm}^{-1}$

Beispiel 8:

(13*E*)-(8*R*,9*S*,11*R*,12*R*,15*R*)-9,11,15-Trihydroxy-19-methyl-13,18-prostadiensäure und -methylester

Allgemeine Formel I: A =  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ; B = trans  $\text{CH}=\text{CH}$ ;



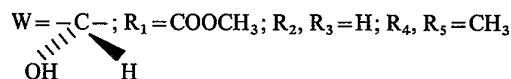
Die Titelverbindungen wurden als unpolareres Produkt aus dem unter Beispiel 7i bzw. 7j beschriebenen Reaktionsgemisch durch Chromatographie an Kieselgel abgetrennt.

IR: 3400, 3000-2900, 1735, 1670, 1650, 1440, 1170, 1055, 1020  $\text{cm}^{-1}$

Beispiel 9:

(13*E*)-(8*R*,11*R*,12*R*,15*S*)-9-Oxo-11,15-dihydroxy-19-methyl-13,18-prostadiensäuremethylester

Allgemeine Formel I: A =  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ; B = trans  $\text{CH}=\text{CH}$ ;



Zu einer Lösung von 95 mg des nach Beispiel 7j hergestellten Triols in 4 ml abs. Aceton gab man bei  $-45^{\circ}\text{C}$  1,2 ml N,N-Diäthyltrimethylsilylamin und rührte 6,5 h bei  $-40^{\circ}\text{C}$ . Anschließend verdünnte man mit 30 ml Äther, den man vorher auf  $-70^{\circ}\text{C}$  abgekühlt hatte, schüttelte einmal mit 5 ml eisgekühlter Natriumbicarbonatlösung und zweimal mit je 5 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete mit Natriumsulfat und dampfte im Vakuum ein. Den auf diese Art erhaltenen 11,15-Bis(trimethylsilyläther) löste man in 16 ml abs. Methylenchlorid und versetzte bei  $+5^{\circ}\text{C}$  mit einer Lösung von 665 mg Collins-Reagenz (Herstellung siehe „Org. Synthesen“, vol. 52, 5), rührte 10 min, verdünnte mit 50 ml Äther, filtrierte und dampfte im Vakuum ein. Zur Abspaltung der Silylätherschutzgruppen rührte man den Rückstand mit einer Mischung aus 9 ml Methanol, 0,9 ml Wasser und 0,45 ml Eisessig 45 min bei Raumtemperatur.

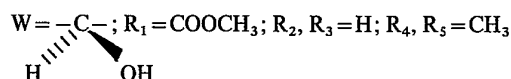
Anschließend verdünnte man mit 60 ml Äther, schüttelte mit 10 ml Natriumbicarbonatlösung, zweimal mit je 10 ml gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und dampfte im Vakuum ein. Nach Reinigung durch präparative Schichtchromatographie (Äther/Dioxan 9 + 1 als Laufmittel) an Kieselgelplatten erhielt man 60 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR: 3400, 3000-2860, 1737, 1670, 1650, 1440, 1160, 1070  $\text{cm}^{-1}$

Beispiel 10:

(13*E*)-(8*R*,11*R*,12*R*,15*R*)-9-Oxo-11,15-dihydroxy-19-methyl-13,18-prostadiensäuremethylester

Allgemeine Formel I: A =  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ; B = trans  $\text{CH}=\text{CH}$ ;



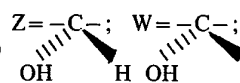
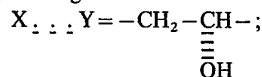
In Analogie zur Vorschrift in Beispiel 9 erhält man ausgehend von dem nach Beispiel 8 dargestellten Triol die Titelverbindung.

IR: 3400, 3000-2850, 1735, 1670, 1650, 1440, 1160, 1075  $\text{cm}^{-1}$

Beispiel 11:

(5*Z*,13*E*)-(8*R*,9*S*,11*R*,12*R*,15*S*)-9,11,15-Trihydroxy-19-methyl-5,13,18-prostadiensäure-(4-phenyl)phenacylester

Allgemeine Formel I: A = cis  $\text{CH}=\text{CH}$ ; B = trans  $\text{CH}=\text{CH}$ ;



R<sub>1</sub> = COOCH<sub>2</sub>CO-; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> = CH<sub>3</sub>

66 mg (5*Z*,13*E*)-(8*R*,9*S*,11*R*,12*R*,15*S*)-9,11,15-Trihydroxy-19-methyl-5,13,18-prostadiensäure wurden mit 21 mg Triäthylamin und 53 mg p-Phenylphenacylbromid in 4 ml Aceton 14 h bei Raumtemperatur unter Argon gerührt. Nach Verdünnen mit Wasser



wurde mit Äther extrahiert, der Ätherextrakt mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Methylenchlorid/1-5% Isopropanol) gereinigt. Man erhielt 52 mg der Titelverbindung.

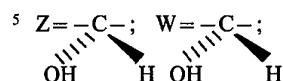
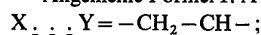
IR: 3500-3400, 3000-2860, 1735, 1670, 1650, 1440, 1175, 1050, 980  $\text{cm}^{-1}$

In Analogie zu Beispiel 11 kann man auch alle anderen, in den vorstehenden Beispielen beschriebenen Prostaglandinsäuren in die entsprechenden Phenacylester umwandeln.

**Beispiel 12:**

*Tris(hydroxymethyl)aminomethansalz von (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-19-methyl-5,13,18-prostatriensäure*

Allgemeine Formel I: A = cis  $\text{CH}=\text{CH}$ ; B = trans  $\text{CH}=\text{CH}$ ;



$\text{R}_1 = \text{COONH}_3\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3$ ;  $\text{R}_2, \text{R}_3 = \text{H}$ ;  $\text{R}_4, \text{R}_5 = \text{CH}_3$

10 Zu einer Lösung von (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-19-methyl-5,13,18-prostatriensäure in 14 ml Acetonitril gab man bei 60° C eine Lösung von 32,9 mg Tris(hydroxymethyl)aminomethan in 0,1 ml Wasser und liess 14 h bei Raumtemperatur stehen. Man erhielt 65 mg der Titelverbindung.

15 In Analogie zu Beispiel 12 kann man auch alle anderen, in den vorstehenden Beispielen beschriebenen Prostaglandinsäuren in die entsprechenden Tris(hydroxymethyl)aminomethansalze umwandeln.