



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 D 261/20

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



PATENTSCHRIFT A5

(11)

633 543

(21) Gesuchsnummer: 7034/81

(62) Teilgesuch von: 9513/77

(22) Anmeldungsdatum: 16.08.1977

(30) Priorität(en): 16.08.1976 US 714390
30.06.1977 US 810811

(24) Patent erteilt: 15.12.1982

(45) Patentschrift
veröffentlicht: 15.12.1982

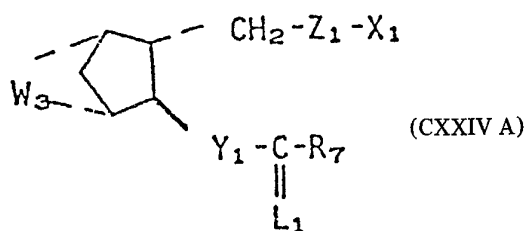
(73) Inhaber:
The Upjohn Company, Kalamazoo/MI (US)

(72) Erfinder:
Gordon Leonard Bundy, Kalamazoo/MI (US)
David Charles Peterson, Portage/MI (US)

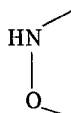
(74) Vertreter:
E. Blum & Co., Zürich

(54) Verfahren zur Herstellung neuer Prostaglandin-Analoga.

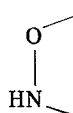
(57) Es werden neue Prostaglandin-Analoga der Formel



worin die Substituenten in Anspruch 1 definiert sind, hergestellt. Diese Verbindungen werden erhalten, indem man eine entsprechende 9,11-Dihydroxy-Verbindung, in welcher entweder die 9- oder 11-Hydroxygruppe durch einen Alkyl-, Aralkyl- oder Arylsulfonylrest geschützt ist, am ungeschützten Kohlenstoffatom mit N-Hydroxyphthalimid umsetzt. Das Reaktionsprodukt wird dann mit Hydrazin umgesetzt, wobei man die entsprechenden Cycloepoxyimino-Verbindungen erhält, worin W₃ die folgende Bedeutung hat



oder

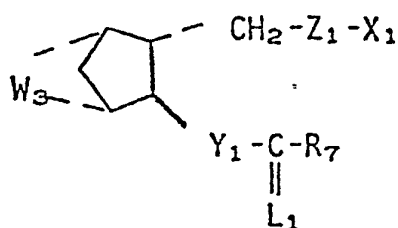


Aus diesen Verbindungen werden durch Alkylierung entsprechende Mono- oder Dialkylverbindungen erhalten.

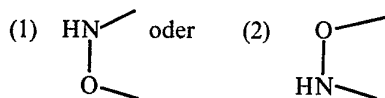
Die erhaltenen neuen Prostaglandin-Analoga können für die gleichen pharmakologischen Zwecke wie die natürlichen Prostaglandine verwendet werden.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von neuen Prostaglandin-Analoga der Formel



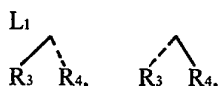
worin W₃ die folgende Bedeutung hat



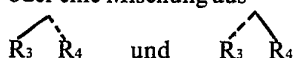
und worin Y₁

folgende Bedeutung hat

- (1) trans-CH=CH-CH₂,
 (2) -(CH₂)₃-,
 (3) -C≡C-CH₂-,
 (4) trans-CH₂-CH=CH- oder
 (5) cis-CH=CH-CH₂-
 worin



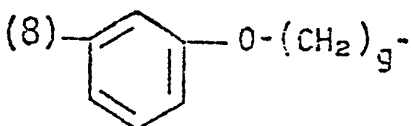
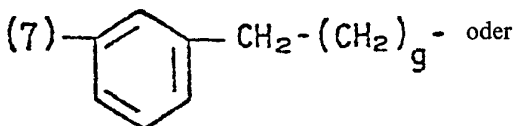
oder eine Mischung aus



bedeutet,

worin R₃ und R₄ Wasserstoff, Methyl oder Fluor sind und gleich oder verschieden sein können, mit der Massgabe, dass nur dann einer der Substituenten R₃ und R₄ Fluor bedeutet, wenn der andere Wasserstoff oder Fluor ist; worin Z₁ die folgende Bedeutung hat

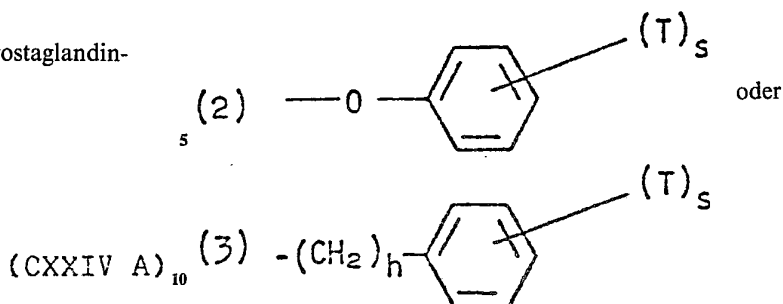
- (1) cis-CH=CH-CH₂-(CH₂)₆-CH₂-,
 (2) cis-CH=CH-CH₂-(CH₂)₆-CF₂-,
 (3) cis-CH₂-CH=CH-(CH₂)₆-CH₂-,
 (4) -(CH₂)₃-(CH₂)₆-CH₂-,
 (5) -(CH₂)₃-(CH₂)₆-CF₂-,
 (6) -CH₂-O-CH₂-(CH₂)₆-CH₂-,



worin g 1, 2 oder 3 ist;

worin R₇ die folgende Bedeutung hat

- (1) -(CH₂)_m-CH₃,



worin

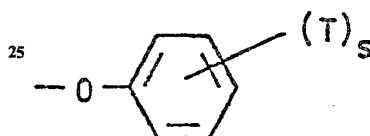
h Null oder 1 bis 3 ist,

m 1 bis 5 bedeutet,

15 T Chlor, Fluor, Trifluormethyl, Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeutet und

s Null, 1, 2 oder 3 ist,

die verschiedenen Reste T gleich oder verschieden sind, mit
 20 der Massgabe, dass nicht mehr als zwei Reste T verschieden von Alkyl sind, mit der weiteren Massgabe, dass R₇ nur die folgende Bedeutung hat



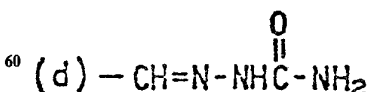
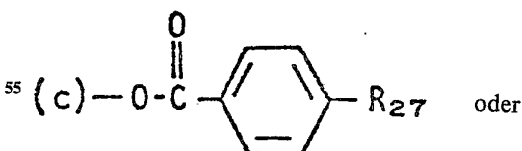
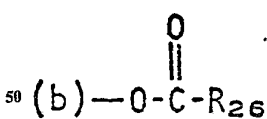
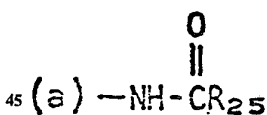
30 worin

T und s weiter oben definiert sind, wenn R₃ und R₄ Wasserstoff oder Methyl sind und gleich oder verschieden sind;

worin

X₁ die folgende Bedeutung hat:

35 (1) -COOR₁, worin R₁ Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, Aralkyl mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen, Phenyl, mit 1, 2 oder 3 Chloratomen oder mit Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiertes Phenyl ist, oder Phenyl bedeutet, das in para-
 40 Stellung durch



substituiert ist,

65 worin R₂₅ Methyl, Phenyl, Acetamidophenyl, Benzamidophenyl oder -NH₂, R₂₆ Methyl, Phenyl, -NH₂ oder Methoxy bedeuten und R₂₇ Wasserstoff oder Acetamido ist, oder R₁ ein pharmakologisch annehmbares Kation darstellt;

(2) $-\text{CH}_2\text{OH}$; (3) $-\text{COL}_4$,

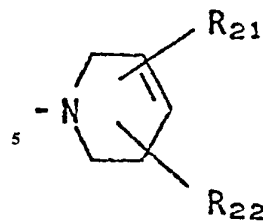
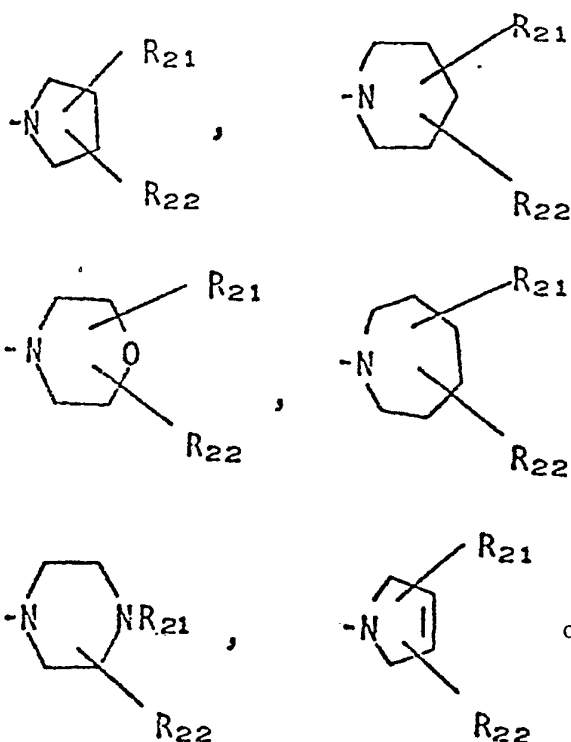
worin L_4 die folgende Bedeutung hat

(a) Amido der Formel $-\text{NR}_{21}\text{R}_{22}$,

worin R_{21} und R_{22} die folgende Bedeutung haben

- (1) Wasserstoff;
- (2) Alkyl mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen;
- (3) Cycloalkyl mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen;
- (4) Aralkyl mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen;
- (5) Phenyl;
- (6) Phenyl, substituiert mit 1, 2 oder 3 Chloratomen, Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Carboxy, Alkoxy-carbonyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Nitro;
- (7) Carboxyalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen;
- (8) Carbamoylalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen;
- (9) Cyanoalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen;
- (10) Acetylalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen;
- (11) Benzoylalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen;
- (12) Benzoylalkyl, substituiert mit 1, 2 oder 3 Chloratomen, Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Carboxy, Alkoxy-carbonyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Nitro;
- (13) Pyridyl;
- (14) Pyridyl, substituiert mit 1, 2 oder 3 Chloratomen, Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen;
- (15) Pyridylalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen;
- (16) Pyridylalkyl, substituiert mit 1, 2 oder 3 Chloratomen, Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Hydroxy oder Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen;
- (17) Hydroxyalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen;
- (18) Dihydroxyalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen; oder
- (19) Trihydroxyalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen; mit der weiteren Massgabe, dass nicht mehr als einer der Reste R_{21} und R_{22} von Wasserstoff oder Alkyl verschieden ist;

(b) Cycloamido, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



worin R_{21} und R_{22} weiter oben definiert sind;

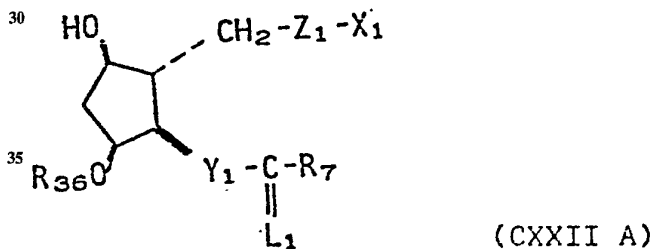
(c) Carbonylamido der Formel $-\text{NR}_{23}\text{COR}_{21}$, worin R_{23} Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist und R_{21} die weiter oben angegebene Bedeutung hat;

(d) Sulfonylamido der Formel $-\text{NR}_{23}\text{SO}_2\text{R}_{21}$, worin R_{21} und R_{23} weiter oben definiert sind; oder

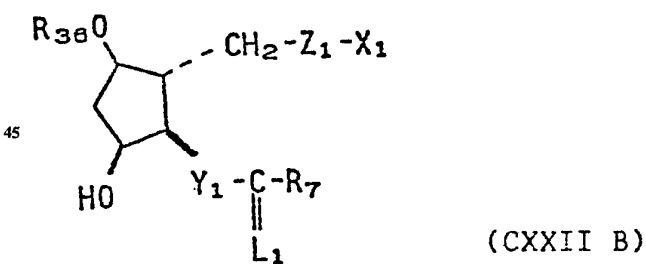
(e) Hydrazino der Formel $-\text{NR}_{23}\text{R}_{24}$, worin R_{24} Amido der Formel $-\text{NR}_{22}\text{R}_{21}$, wie es weiter oben definiert ist, bedeutet, oder Cycloamido, wie weiter oben definiert, bedeutet, oder

(4) $-\text{CHNL}_2\text{L}_3$, worin L_2 und L_3 Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten und gleich oder verschieden sind; und die pharmakologisch annehmbaren Säureadditionssalze der genannten Verbindungen, wenn X_1 nicht COOR_1 bedeutet, und R_1 ein Kation ist, dadurch gekennzeichnet, dass man

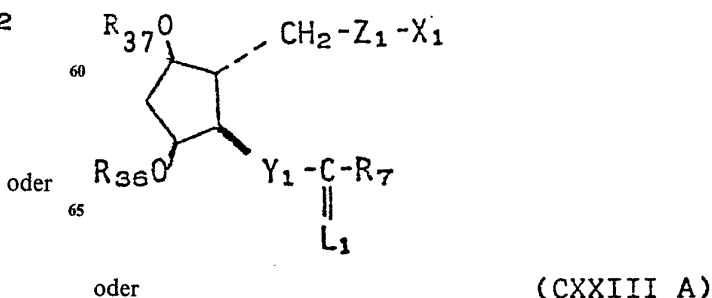
(1) eine Prostaglandin-Zwischenverbindung der Formel

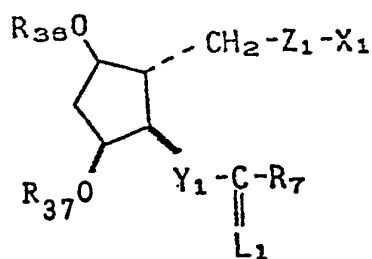


oder



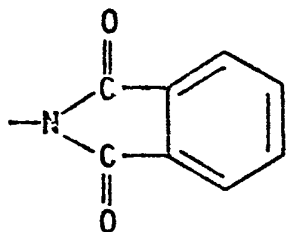
worin X_1 , Z_1 , Y_1 , L_1 und R_7 weiter oben definiert sind und R_{36} Alkyl-, Aralkyl- oder Arylsulfonyl bedeutet, am Kohlenstoffatom 9 oder am Kohlenstoffatom 11 mit N-Hydroxyphthalimid umgesetzt, wobei sich Verbindungen der Formeln





(CXXIII B)

bilden, worin R_{36} weiter oben definiert ist und R_{37} einen N-Phthalimidorest der Formel



bedeutet, und

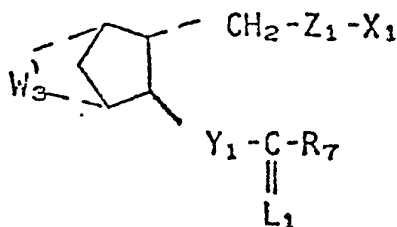
(2) Das Reaktionsprodukt der Stufe (1) mit Hydrazin zur Bildung der entsprechenden Cycloepoxyimino-Verbindungen umgesetzt und erhaltene Verbindungen, die als freie Säure vorliegen, gegebenenfalls in die entsprechenden Salze überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man erhaltene Verbindungen, in welchen X_1 den Rest $-\text{COOH}$ bedeutet, in die entsprechenden C_1 - C_{12} -Alkyl-, C_3 - C_{10} -Cycloalkyl-, C_7 - C_{12} -Aralkyl-, Phenyl- oder in die entsprechenden substituierten Phenylester überführt.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man erhaltene Verbindungen, in welchen X_1 den Rest $-\text{COOH}$ bedeutet, in die entsprechenden Amide bzw. Cycloamide überführt.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man erhaltene Verbindungen, in welchen X_1 den Rest $-\text{COOR}_1$ bedeutet, worin R_1 weiter oben definiert ist, aber verschieden von Wasserstoff ist, zur freien Säure hydrolysiert.

5. Verfahren zur Herstellung von neuen Prostaglandinanaloga der Formel



(CXXV A)

worin $W'3$ die folgende Bedeutung hat

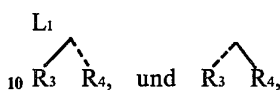
(1) oder (2)



und R_2 Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, Y_1 die folgende Bedeutung hat

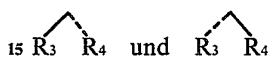
4

- (1) trans-CH=CH-CH_2 ,
- (2) $-(\text{CH}_2)_3-$,
- (3) $-\text{C}\equiv\text{C-CH}_2-$,
- (4) $\text{trans-CH}_2\text{-CH=CH-}$ oder
- (5) cis-CH=CH-CH_2- worin



10 R_3 R_4 , und R_3 R_4 ,

oder eine Mischung aus

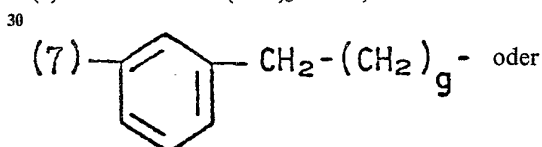


15 R_3 R_4 und R_3 R_4

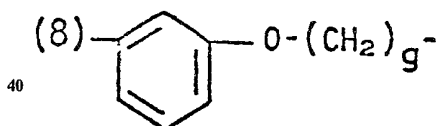
bedeutet,

worin R_3 und R_4 Wasserstoff, Methyl oder Fluor sind und gleich oder verschieden sein können, mit der Massgabe, dass
20 nur dann einer der Substituenten R_3 und R_4 Fluor bedeutet, wenn der andere Wasserstoff oder Fluor ist;
worin Z_1 die folgende Bedeutung hat

- (1) $\text{cis-CH=CH-CH}_2-(\text{CH}_2)_g\text{-CH}_2-$,
- (2) $\text{cis-CH=CH-CH}_2-(\text{CH}_2)_g\text{-CF}_2$,
- (3) $\text{cis-CH}_2\text{-CH=CH-}(\text{CH}_2)_g\text{-CH}_2-$,
- (4) $-(\text{CH}_2)_3-(\text{CH}_2)_g\text{-CH}_2-$,
- (5) $-(\text{CH}_2)_3-(\text{CH}_2)_g\text{-CF}_2-$,
- (6) $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2-(\text{CH}_2)_g\text{-CH}_2-$,



35

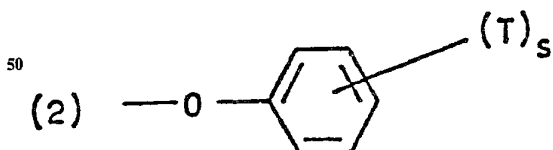


40

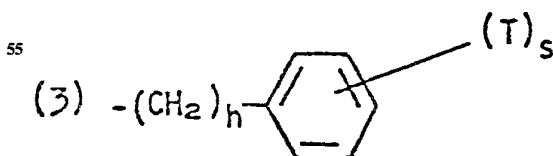
worin g 1, 2 oder 3 ist;

45 worin R_7 die folgende Bedeutung hat

- (1) $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_3$,



50



55

60

worin

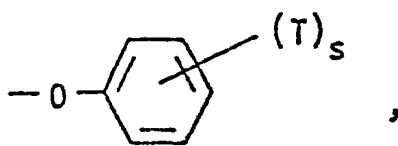
h Null oder 1 bis 3 ist,

m 1 bis 5 bedeutet,

65 T Chlor, Fluor, Trifluormethyl, Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeutet und

s Null, 1, 2 oder 3 ist, die verschiedenen Reste T gleich oder verschieden sind, mit der Massgabe, dass nicht mehr als zwei

Reste T verschieden von Alkyl sind, mit der weiteren Massgabe, dass R_7 nur die folgende Bedeutung hat



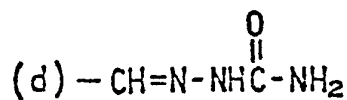
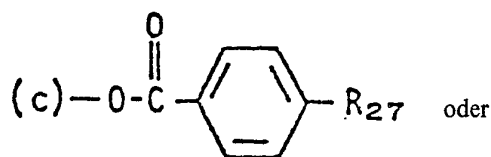
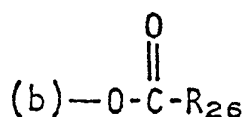
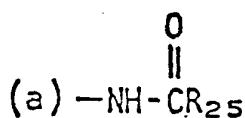
worin

T und s weiter oben definiert sind, wenn R_3 und R_4 Wasserstoff oder Methyl sind und gleich oder verschieden sind;

worin

X_1 die folgende Bedeutung hat:

(1) $-\text{COOR}_1$, worin R_1 Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, Aralkyl mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen, Phenyl, mit 1, 2 oder 3 Chloratomen oder mit Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiertes Phenyl ist, oder Phenyl bedeutet, das in para-Stellung durch



substituiert ist,

worin R_{25} Methyl, Phenyl, Acetamidophenyl, Benzamidophenyl oder $-\text{NH}_2$, R_{26} Methyl, Phenyl, $-\text{NH}_2$ oder Methoxy bedeuten und R_{27} Wasserstoff oder Acetamido ist, oder R_1 ein pharmakologisch annehmbares Kation darstellt;

(2) $-\text{CH}_2\text{OH}$; (3) $-\text{COL}_4$,

worin L_4 die folgende Bedeutung hat

(a) Amido der Formel $-\text{NR}_{21}\text{R}_{22}$,

worin R_{21} und R_{22} die folgende Bedeutung haben

- (1) Wasserstoff;
- (2) Alkyl mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen;
- (3) Cycloalkyl mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen;
- (4) Aralkyl mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen;
- (5) Penyl;
- (6) Phenyl, substituiert mit 1, 2 oder 3 Chloratomen, Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Carboxy, Alkoxycarbonyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Nitro;
- (7) Carboxylalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen;
- (8) Carbamoylalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen;
- (9) Cyanoalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen;
- (10) Acetylalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen;
- (11) Benzoylalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen;

(12) Benzoylalkyl, substituiert mit 1, 2 oder 3 Chloratomen, Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Carboxy, Alkoxycarbonyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Nitro;

(13) Pyridyl;

(14) Pyridyl, substituiert mit 1, 2 oder 3 Chloratomen, Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Alkyl mit mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen;

(15) Pyridylalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen;

(16) Pyridylalkyl, substituiert mit 1, 2 oder 3 Chloratomen, Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Hydroxy oder Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen;

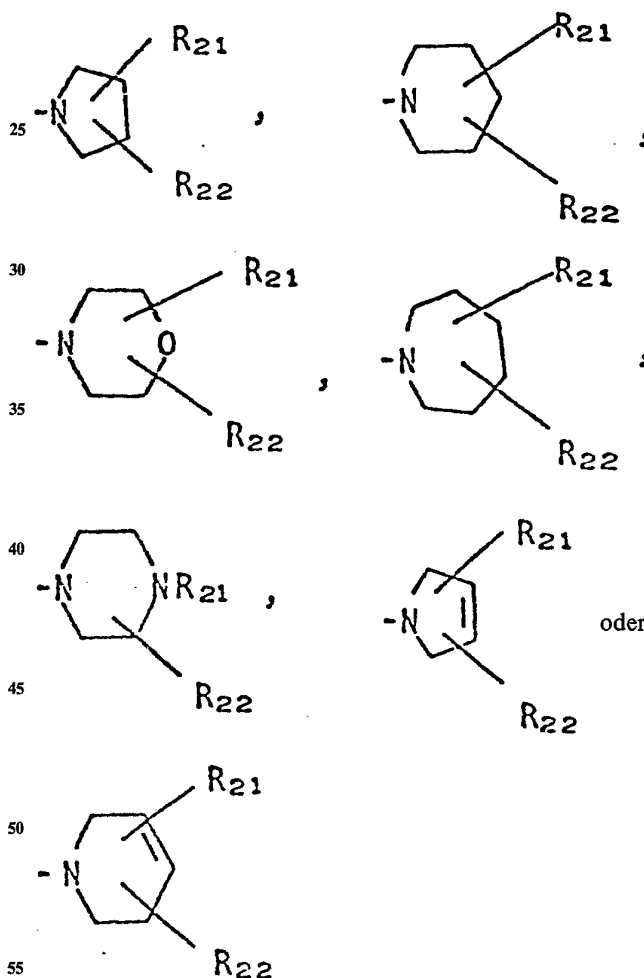
(17) Hydroxyalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen;

(18) Dihydroxyalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen;

15 oder

(19) Trihydroxyalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen; mit der weiteren Massgabe, dass nicht mehr als einer der Reste R_{21} und R_{22} von Wasserstoff oder Alkyl verschieden ist;

(b) Cycloamido, ausgewählt aus der Gruppe bestehend
20 aus



worin R_{21} und R_{22} weiter oben definiert sind;

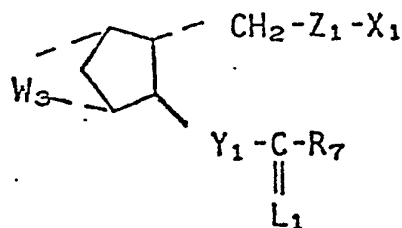
(c) Carbonylamido der Formel $-\text{NR}_{23}\text{COR}_{21}$, worin R_{23} Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist und R_{21} die weiter oben angegebene Bedeutung hat;

(d) Sulfonylamido der Formel $-\text{NR}_{23}\text{SO}_2\text{R}_{21}$, worin R_{21} und R_{23} weiter oben definiert sind; oder

(e) Hydrazino der Formel $\text{NR}_{23}\text{R}_{24}$, worin R_{24} Amido der Formel $-\text{NR}_{22}\text{R}_{21}$, wie es weiter oben definiert ist, bedeutet,

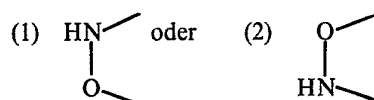
oder Cycloamido, wie weiter oben definiert, bedeutet, oder
(4) $-\text{CHNL}_2\text{L}_3$, worin L_2 und L_3 Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten und gleich oder verschieden sind; und die pharmakologisch annehmbaren Säure-

readditionssalze der genannten Verbindungen, wenn X_1 nicht COOR_1 bedeutet, und R_1 ein Kation ist, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren gemäss Anspruch 1 eine Verbindung der folgenden Formel herstellt



(CXXIV A)

worin W_3 die folgende Bedeutung hat

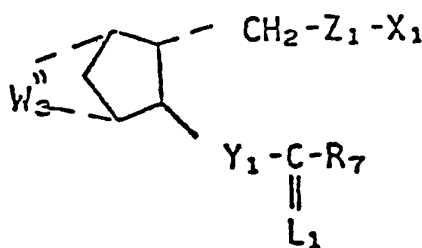


L_1 , R_7 , X_1 , Y_1 und Z_1 weiter oben definiert sind und diese entsprechend alkyliert und erhaltene Verbindungen, die als freie Säure vorliegen, gegebenenfalls in die entsprechenden Salze überführt.

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass man erhaltene Verbindungen, in welchen X_1 den Rest $-\text{COOH}$ bedeutet, in die entsprechenden C_1 - C_{12} -Alkyl-, C_3 - C_{10} -Cycloalkyl-, C_7 - C_{12} -Aralkyl-, Phenyl- oder in die entsprechenden substituierten Phenylester überführt.

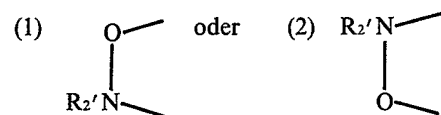
7. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass man erhaltene Verbindungen, in welchen X_1 den Rest $-\text{COOH}$ bedeutet, in die entsprechenden Amide bzw. Cycloamide überführt.

8. Verfahren zur Herstellung von neuen Prostaglandinen der Formel



(CXXV B)

worin W_3'' die folgende Bedeutung hat



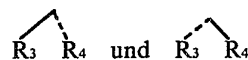
und worin R_2' Alkylcarbonyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
 Y_1 folgende Bedeutung hat

- (1) trans-CH=CH-CH_2 ,
 - (2) $-(\text{CH}_2)_3-$,
 - (3) $-\text{C}\equiv\text{C-CH}_2-$,
 - (4) $\text{trans-CH}_2\text{-CH=CH-}$ oder
 - (5) cis-CH=CH-CH_2-
- worin

6



5 oder eine Mischung aus



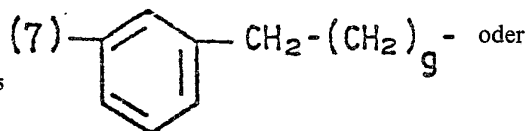
10 bedeutet,

worin R_3 und R_4 Wasserstoff, Methyl oder Fluor sind und gleich oder verschieden sein können, mit der Massgabe, dass nur dann einer der Substituenten R_3 und R_4 Fluor bedeutet, wenn der andere Wasserstoff oder Fluor ist;

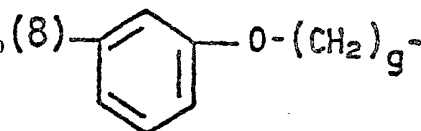
15 worin Z_1 die folgende Bedeutung hat

- (1) $\text{cis-CH=CH-CH}_2-(\text{CH}_2)_g\text{-CH}_2-$,
- (2) $\text{cis-CH=CH-CH}_2-(\text{CH}_2)_g\text{-CF}_2$,
- (3) $\text{cis-CH}_2\text{-CH=CH-CH}_2-(\text{CH}_2)_g\text{-CH}_2-$,
- (4) $-(\text{CH}_2)_3-(\text{CH}_2)_g\text{-CH}_2-$,
- (5) $-(\text{CH}_2)_3-(\text{CH}_2)_g\text{-CF}_2-$,
- (6) $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2-(\text{CH}_2)_g\text{-CH}_2-$,

25



30

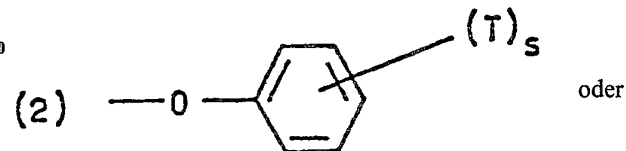


35

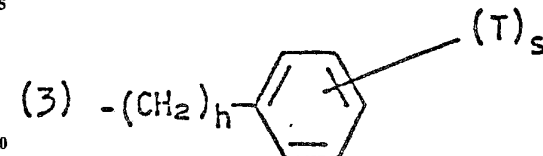
worin g 1, 2 oder 3 ist;
worin R_7 die folgende Bedeutung hat

- (1) $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_3$,

40



45



50

worin

h Null oder 1 bis 3 ist,

m 1 bis 5 bedeutet,

55 T Chlor, Fluor, Trifluormethyl, Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeutet und

s Null, 1, 2 oder 3 ist,

die verschiedenen Reste T gleich oder verschieden sind, mit der Massgabe, dass nicht mehr als zwei Reste T verschieden von Alkyl sind, mit der weiteren Massgabe, dass R_7 nur die folgende Bedeutung hat



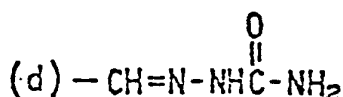
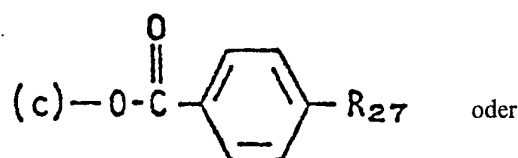
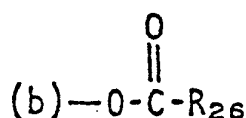
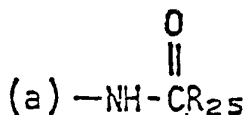
worin

T und s weiter oben definiert sind, wenn R₃ und R₄ Wasserstoff oder Methyl sind und gleich oder verschieden sind;

worin

X₁ die folgende Bedeutung hat:

(1) -COOR₁, worin R₁ Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, Aralkyl mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen, Phenyl, mit 1, 2 oder 3 Chloratomen oder mit Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiertes Phenyl ist, oder Phenyl bedeutet, das in para-Stellung durch



substituiert ist,

worin R₂₅ Methyl, Phenyl, Acetamidophenyl, Benzamidophenyl oder -NH₂, R₂₆ Methyl, Phenyl, -NH₂ oder Methoxy bedeuten und R₂₇ Wasserstoff oder Acetamido ist, oder R₁ ein pharmakologisch annehmbares Kation darstellt;

(2) -CH₂OH; (3) -COL₄,

worin L₄ die folgende Bedeutung hat

(a) Amido der Formel -NR₂₁R₂₂,

worin R₂₁ und R₂₂ die folgende Bedeutung haben

(1) Wasserstoff;

(2) Alkyl mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen;

(3) Cycloalkyl mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen;

(4) Aralkyl mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen;

(5) Phenyl;

(6) Phenyl, substituiert mit 1, 2 oder 3 Chloratomen, Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Carboxy, Alkoxycarbonyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Nitro;

(7) Carboxyalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen;

(8) Carbamoylalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen;

(9) Cyanoalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen;

(10) Acetylalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen;

(11) Benzoylalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen;

(12) Benzoylalkyl, substituiert mit 1, 2 oder 3 Chloratomen, Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Carboxy, Alkoxycarbonyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Nitro;

(13) Pyridyl;

(14) Pyridyl, substituiert mit 1, 2 oder 3 Chloratomen, Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen;

(15) Pyridylalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen;

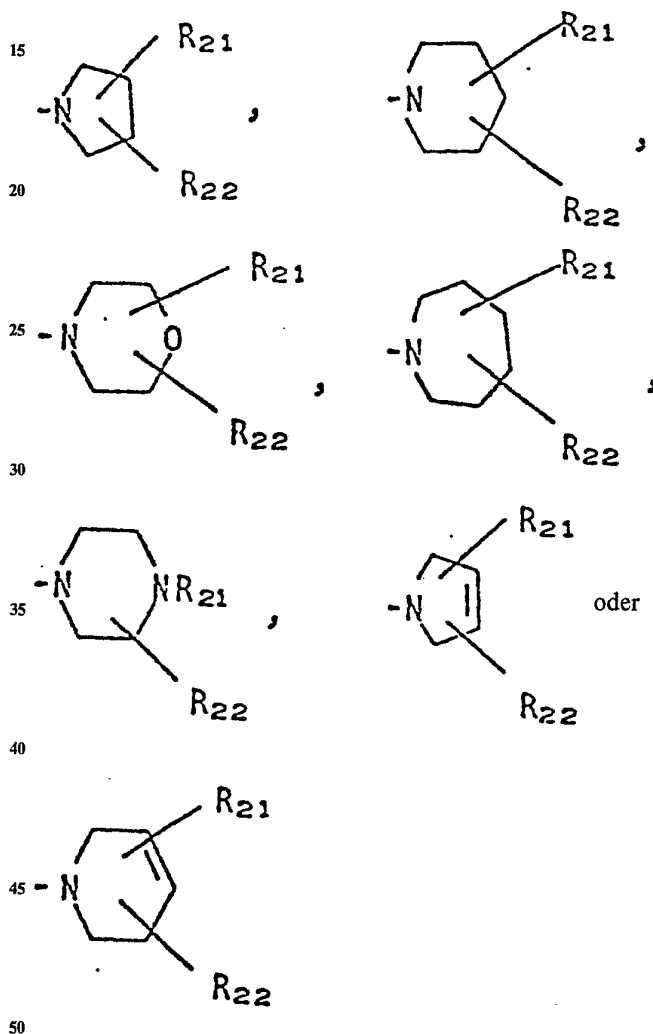
(16) Pyridylalkyl, substituiert mit 1, 2 oder 3 Chloratomen, Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Hydroxy oder Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen;

(17) Hydroxyalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen;

(18) Dihydroxyalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen; oder

(19) Trihydroxyalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen; mit der weiteren Massgabe, dass nicht mehr als einer der Reste R₂₁ und R₂₂ von Wasserstoff oder Alkyl verschieden ist;

(b) Cycloamido, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



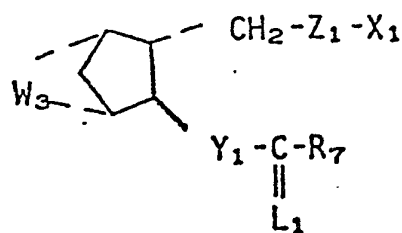
worin R₂₁ und R₂₂ weiter oben definiert sind;

(c) Carbonylamido der Formel -NR₂₃COR₂₁, worin R₂₃ Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist und R₂₁ die weiter oben angegebene Bedeutung hat;

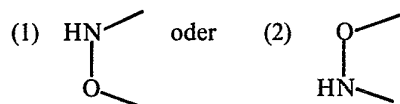
(d) Sulfonylamido der Formel -NR₂₃SO₂R₂₁, worin R₂₁ und R₂₃ weiter oben definiert sind; oder

(e) Hydrazino der Formel -NR₂₃R₂₄, worin R₂₄ Amido der Formel -NR₂₂R₂₁, wie es weiter oben definiert ist, bedeutet, oder Cycloamido, wie weiter oben definiert, bedeutet, oder

(4) -CHNL₂L₃, worin L₂ und L₃ Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten und gleich oder verschieden sind; und die pharmakologisch annehmbaren Säureadditionssalze der genannten Verbindungen, wenn X₁ nicht COOR₁ bedeutet, und R₁ ein Kation ist, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren gemäss Anspruch 1 eine Verbindung der Formel herstellt,



worin W₃ die folgende Bedeutung hat

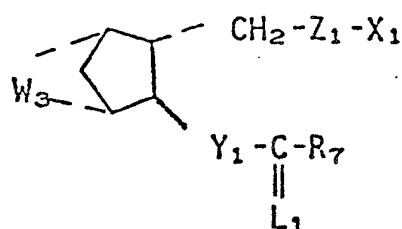


und worin L₁, R₇, X₁, Y₁ und Z₁ weiter oben definiert sind und diese entsprechend acyliert und erhaltene Verbindungen, die als freie Säure vorliegen, gegebenenfalls in die entsprechenden Salze überführt.

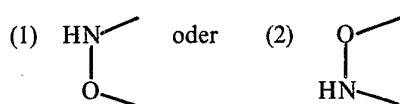
9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass man erhaltene Verbindungen, in welchen X₁ den Rest -COOH bedeutet, in die entsprechenden C₁-C₁₂-Alkyl-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, C₇-C₁₂-Aralkyl-, Phenyl- oder in die entsprechenden substituierten Phenylester überführt.

10. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass man erhaltene Verbindungen, in welchen X₁ den Rest -COOH bedeutet, in die entsprechenden Amide bzw. Cycloamide überführt.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung neuer Prostaglandin-Analoga der Formel



worin W₃ die folgende Bedeutung hat



und worin Y₁ folgende Bedeutung hat

- (1) trans-CH=CH-CH₂,
- (2) -(CH₂)₃-,
- (3) -C≡C-CH₂-,
- (4) trans-CH₂-CH=CH- oder
- (5) cis-CH=CH-CH₂-

worin



oder eine Mischung aus

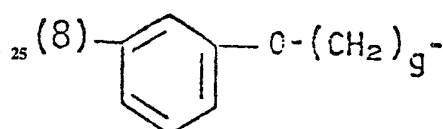
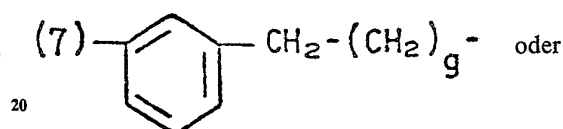
8



bedeutet,

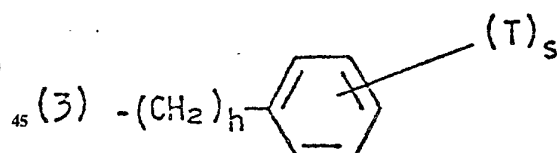
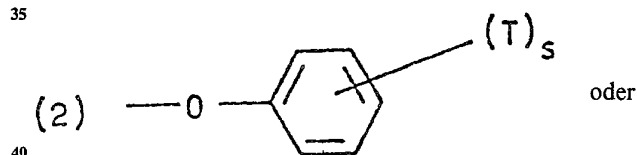
worin R₃ und R₄ Wasserstoff, Methyl oder Fluor sind und gleich oder verschieden sein können, mit der Massgabe, dass nur dann einer der Substituenten R₃ und R₄ Fluor bedeutet, wenn der andere Wasserstoff oder Fluor ist; worin Z₁ die folgende Bedeutung hat

- 10 (1) cis-CH=CH-CH₂-(CH₂)_g-CH₂-,
- (2) cis-CH=CH-CH₂-(CH₂)_g-CF₂-,
- (3) cis-CH₂-CH=CH-(CH₂)_g-CH₂-,
- (4) -(CH₂)₃-(CH₂)_g-CH₂-,
- (5) -(CH₂)₃-(CH₂)_g-CF₂-,
- 15 (6) -CH₂-O-CH₂-(CH₂)_g-CH₂-,



30 worin g 1, 2 oder 3 ist; worin R₇ die folgende Bedeutung hat

- (1) -(CH₂)_m-CH₃,



worin

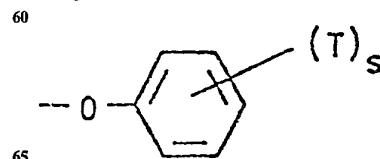
h Null oder 1 bis 3 ist,

50 m 1 bis 5 bedeutet,

T Chlor, Fluor, Trifluormethyl, Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeutet und

s Null, 1, 2 oder 3 ist,

55 die verschiedenen Reste T gleich oder verschieden sind, mit der Massgabe, dass nicht mehr als zwei Reste T verschieden von Alkyl sind, mit der weiteren Massgabe, dass R₇ nur die folgende Bedeutung hat



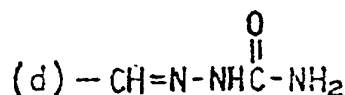
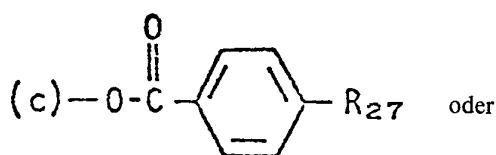
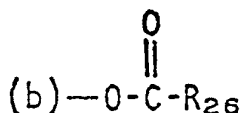
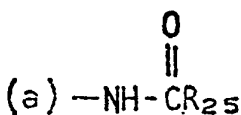
worin

T und s weiter oben definiert sind, wenn R₃ und R₄ Wasser-

stoff oder Methyl sind und gleich oder verschieden sind; worin

X₁ die folgende Bedeutung hat:

(1) -COOR₁, worin R₁ Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, Aralkyl mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen, Phenyl, mit 1, 2 oder 3 Chloratomen oder mit Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiertes Phenyl ist, oder Phenyl bedeutet, das in para-Stellung durch



substituiert ist,

worin R₂₅ Methyl, Phenyl, Acetamidophenyl, Benzamidophenyl oder -NH₂, R₂₆ Methyl, Phenyl, -NH₂ oder Methoxy bedeuten und R₂₇ Wasserstoff oder Acetamido ist, oder R₁ ein pharmakologisch annehmbares Kation darstellt;

(2) -CH₂OH; (3) -COL₄,

worin L₄ die folgende Bedeutung hat

(a) Amido der Formel -NR₂₁R₂₂,

worin R₂₁ und R₂₂ die folgende Bedeutung haben

(1) Wasserstoff;

(2) Alkyl mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen;

(3) Cycloalkyl mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen;

(4) Aralkyl mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen;

(5) Phenyl;

(6) Phenyl, substituiert mit 1, 2 oder 3 Chloratomen, Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Carboxy, Alkoxy-carbonyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Nitro;

(7) Carboxyalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen;

(8) Carbamoylalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen;

(9) Cyanoalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen;

(10) Acetylalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen;

(11) Benzoylalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen;

(12) Benzoylalkyl, substituiert mit 1, 2 oder 3 Chloratomen, Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Carboxy, Alkoxy-carbonyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Nitro;

(13) Pyridyl;

(14) Pyridyl, substituiert mit 1, 2 oder 3 Chloratomen, Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen;

(15) Pyridylalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen;

(16) Pyridylalkyl, substituiert mit 1, 2 oder 3 Chloratomen, Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Hydroxy oder Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen;

(17) Hydroxyalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen;

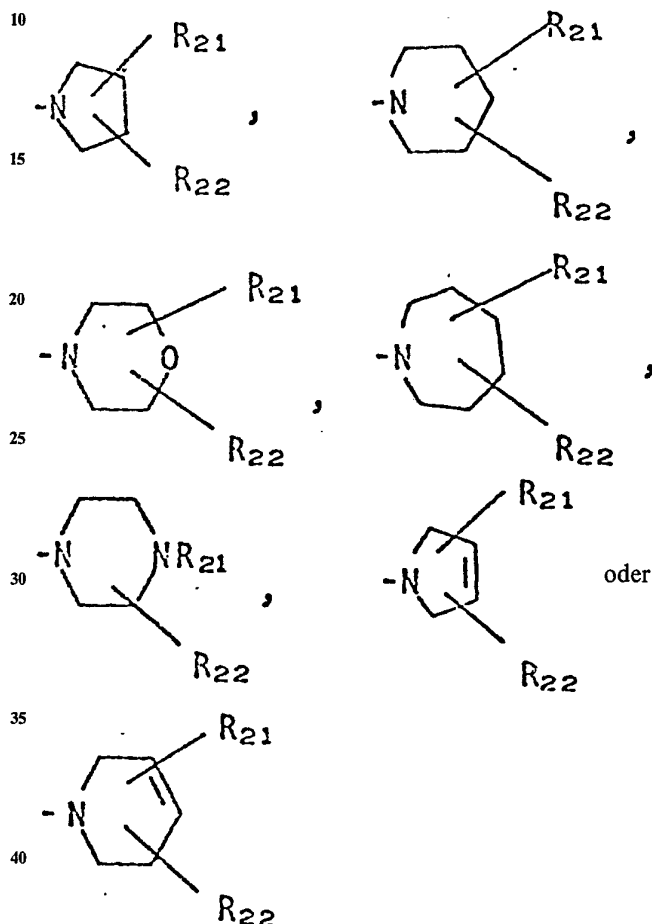
(18) Dihydroxyalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen;

oder

(19) Trihydroxyalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen;

mit der weiteren Massgabe, dass nicht mehr als einer der Reste R₂₁ und R₂₂ von Wasserstoff oder Alkyl verschieden ist;

(b) Cycloamido, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



worin R₂₁ und R₂₂ weiter oben definiert sind;

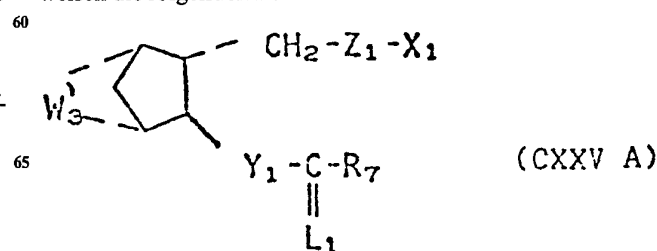
(c) Carbonylamido der Formel -NR₂₃COR₂₁, worin R₂₃ Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist und R₂₁ die weiter oben angegebene Bedeutung hat;

(d) Sulfonylamido der Formel -NR₂₃SO₂R₂₁, worin R₂₁ und R₂₃ weiter oben definiert sind; oder

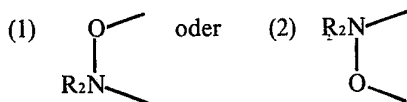
(e) Hydrazino der Formel -NR₂₃R₂₄, worin R₂₄ Amido der Formel -NR₂₂R₂₁, wie es weiter oben definiert ist, bedeutet, oder Cycloamido, wie weiter oben definiert, bedeutet, oder

(4) -CHNL₂L₃, worin L₂ und L₃ Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten und gleich oder verschieden sind, und die pharmakologisch annehmbaren Säureadditionssalze der genannten Verbindungen, wenn X₁ nicht COOR₁ bedeutet, und R₁ ein Kation ist.

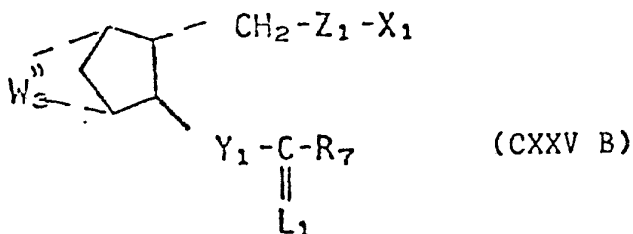
Weitere erfindungsgemäss herstellbare neue Verbindungen weisen die folgenden Formeln auf



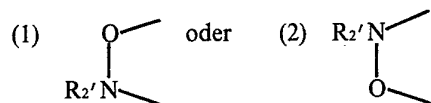
worin W_3' die folgende Bedeutung hat



und R_2 Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, sowie

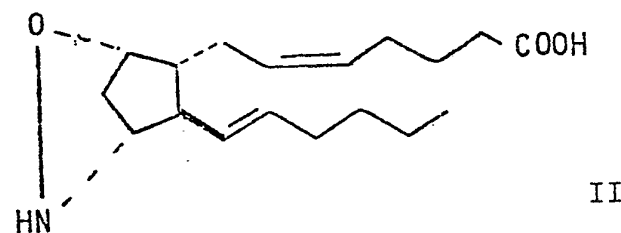


worin W_3'' die folgende Bedeutung hat



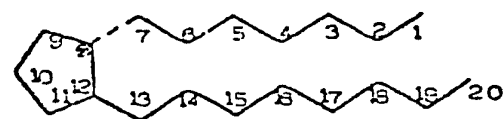
und worin R_2' Alkylcarbonyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet.

Bevorzugte, erfindungsgemäss herstellbare Verbindungen sind $9\alpha,11\alpha$ -epoxyimino-9,11,15-tridesoxy-PGF-artige Verbindungen der Formel



Dementsprechend betrifft die vorliegende Erfindung auch ein Verfahren zur Herstellung neuer heterocyclischer stickstoffhaltiger Analoga von Prostaglandinen, nämlich $9\alpha,11\alpha$ -Epoxyimino- und $11\alpha,9\alpha$ -Epoxyimino-Derivate sowie von entsprechenden Acyl- und Alkyl-Derivaten davon.

Jeder der weiter oben genannten Verbindungen stellt ein Derivat von Prostan dar, welches die folgende Struktur und die folgende Nummerierung der Kohlenstoffatome besitzt:



Für eine Beschreibung der Verwendung von entsprechenden C-1-Carbonsäurederivaten, nämlich die Prostaglandine, siehe u.a. Bergstrom et al., Pharmacol. Rev. 20,1 (1968). Ein systematischer Name für Prostansäure, nämlich die weiter oben genannte C-1-Carbonsäure, ist 7-[2β-Octyl)-cyclopentyl]-heptansäure.

In den weiter oben angeführten Formeln sowie auch in den nachfolgenden Formeln weisen die gestrichelten Linien, durch welche Substituenten mit dem Cyclopentanring verbunden sind, darauf hin, dass diese Substituenten in α -Konfiguration vorliegen, nämlich unterhalb der Ebene des Cyclopentanrings. Dicke Striche in den Formeln zeigen an, dass sich die Substituenten in Bezug auf den Cyclopentanring in β -Konfiguration befinden, nämlich oberhalb der Ebene des Cyclopentanrings. Die Verwendung von Wellenlinien (~) bedeutet, dass die Substituenten in Bezug auf den Cyclo-

pentanring entweder in α - oder β -Konfiguration vorliegen, oder dass eine Mischung von α - und β -Konfigurationen vorhanden ist.

Die Moleküle bekannter Prostaglandine weisen jeweils verschiedene Asymmetriezentren auf und sie können in der racemischen (optisch inaktiven) Form vorliegen oder entweder in zwei enantiomeren (optisch aktiven) Formen, nämlich in den rechts und links drehenden Formen. Die weiter oben angeführte Formel stellt eine besonders optisch aktive Form von Prostaglandin dar, wie es aus Säugetiergeweben, z.B. aus Samenrüden von Schafen, Schweinelungen oder menschlichem Samenplasma, erhalten wurde, sowie durch Reduktion von Carbonylgruppen und/oder Doppelbindungen von auf solche Weise hergestelltem Prostaglandin. Siehe z.B. die weiter oben angeführte Literaturstelle Bergstrom et al. Das Spiegelbild jedes dieser Formeln stellt das andere Enantiomer von dem entsprechenden Prostaglandin dar. Die racemische Form eines Prostaglandins enthält die gleiche Anzahl beider enantiomerer Moleküle, und man benötigt eine der weiter oben angegebenen Formeln und das Spiegelbild dieser Formel, um das entsprechende racemische Prostaglandin auf korrekte Weise darzustellen. In der nachfolgenden Beschreibung bedeutet der Ausdruck Prostaglandin oder «PG», dass es sich um die optisch aktive Form dieses Prostaglandins handelt, wobei man sich auf die gleiche absolute Konfiguration wie bei PGE_1 , das aus Säugetiergeweben erhalten wurde, bezieht. Wenn man sich auf die racemische Form eines dieser Prostaglandine beziehen will, so wird der Ausdruck «racemisch» oder «dl» vor dem Namen des Prostaglandins stehen.

Der Ausdruck «prostaglandinartiges» (PG-Typ)-Produkt, wie er hier verwendet wird, bezieht sich auf beliebige bicyclische Cyclopentanderivate, die sich dazu eignen, als entzündungshemmende Mittel eingesetzt zu werden.

Der Ausdruck prostaglandinartige Zwischenprodukte, wie er hier verwendet wird, bezieht sich auf beliebige Cyclopentanderivate, die sich zur Herstellung prostaglandinartiger Verbindungen als nützlich erweisen.

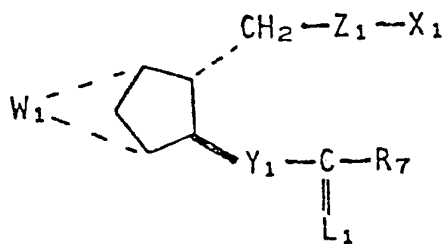
Die Formeln, wie sie hier angeführt sind, veranschaulichen prostaglandinartige Produkte oder auch Zwischenprodukte, die zur Herstellung prostaglandinartiger Produkte nützlich sind. Jede dieser Formeln stellt ein besonderes Stereoisomer eines prostaglandinartigen Produktes dar, welches die gleiche relative stereochemische Konfiguration wie das entsprechende Prostaglandin aufweist, das aus Säugetiergewebe erhalten wurde, oder die genannten Formeln beziehen sich auf ein besonderes Stereoisomer des Zwischenproduktes, welches sich zur Herstellung der weiter oben genannten Stereoisomeren prostaglandinartiger Produkte eignet.

Die Bezeichnung «Prostaglandin-Analoga», wie sie hier verwendet wird, bezieht sich auf dasjenige Stereoisomer eines prostaglandinartigen Produktes, welches die gleiche relative stereochemische Konfiguration wie das entsprechende Prostaglandin aufweist, das aus Säugetiergeweben erhalten wurde, oder auch aus einer Mischung aus den entsprechenden Stereoisomeren und dem Enantiomeren davon. Insbesondere, falls man eine Formel verwendet, um hier eine prostaglandinartige Verbindung zu bezeichnen, so bezieht sich die Bezeichnung Prostaglandin-Analoga auch auf eine Verbindung dieser Formel oder auch auf eine Mischung aus dieser Verbindung und dem entsprechenden Enantiomeren.

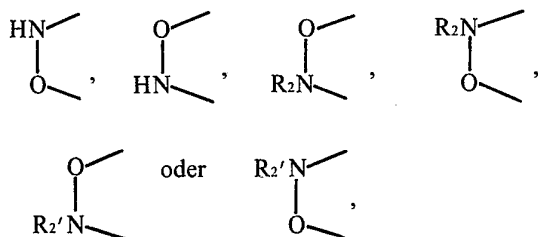
Siehe U.S.-Patente 3 950 363 und 4 028 350, wo $9\alpha,11\alpha$ - oder $11\alpha,9\alpha$ -Epoxyimino-9,11,15-tridesoxy-PGF-Verbindungen beschrieben sind, ebenfalls auch gewisse Verbindungen, die hier beschrieben werden. Für die Beschreibung von $9,11$ -Didesoxy- $9\alpha,11\alpha$ -azo-PGF₂ siehe E.J. Corey, et al., Biochemistry, 72:3355-3358 (1975).

Die weiter oben beschriebenen erfindungsgemäss herstell-

baren Verbindungen der Formel CXXIV A, CXXV A und CXXV B können durch die folgende allgemeine Strukturformel zusammengefasst werden



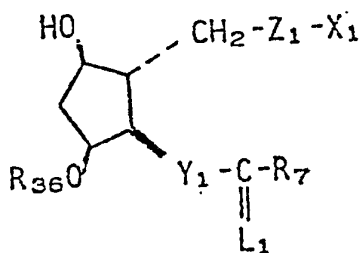
worin W₁ die folgende Bedeutung hat



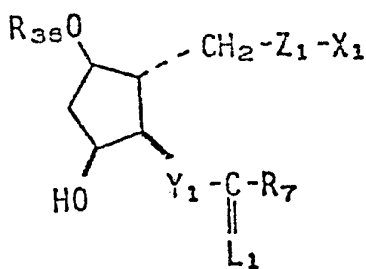
worin R₂ Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und R₂' Alkyl-carbonyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten und die restlichen Substituenten weiter oben definiert sind.

Das erfindungsgemässe Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen der Formel CXXIV A ist dadurch gekennzeichnet, dass man

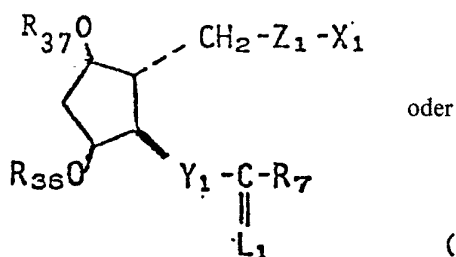
(1) eine Prostaglandin-Zwischenverbindung der Formel



oder

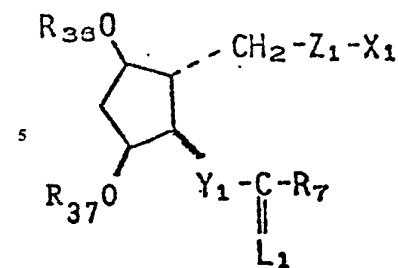


worin X₁, Z₁, Y₁, L₁ und R₇ weiter oben definiert sind und R₃₆ Alkyl-, Aralkyl- oder Arylsulfonyl bedeutet, am Kohlenstoffatom 9 oder am Kohlenstoffatom 11 mit N-Hydroxyphthalimid umgesetzt, wobei sich Verbindungen der Formeln



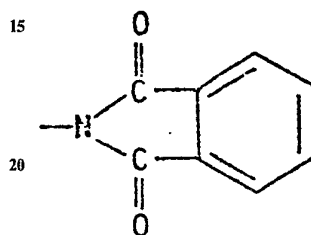
(CXXIII A)

IV



(CXXIII B)

bilden, worin R₃₆ weiter oben definiert ist und R₃₇ einen N-Phthalimidorest der Formel

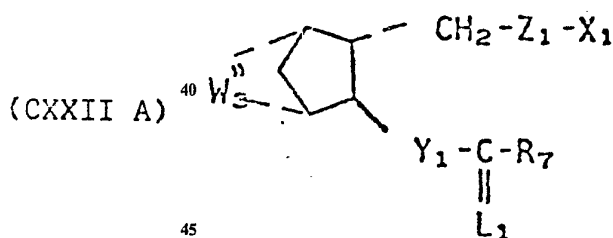


bedeutet, und

(2) Das Reaktionsprodukt der Stufe (1) mit Hydrazin zur Bildung der entsprechenden Cycloepoxyimino-Verbindungen umgesetzt und erhaltene Verbindungen, die als freie Säure vorliegen, gegebenenfalls in die entsprechenden Salze überführt.

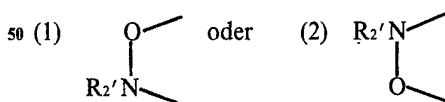
Die Verbindungen der Formel CXXV A werden erfindungsgemäss erhalten, indem man zuerst, wie weiter oben beschrieben, eine Verbindung der Formel CXXIV A herstellt und diese entsprechend alkyliert und erhaltene Verbindungen, die als freie Säure vorliegen, gegebenenfalls in die entsprechenden Salze überführt.

Die neuen Verbindungen der Formel

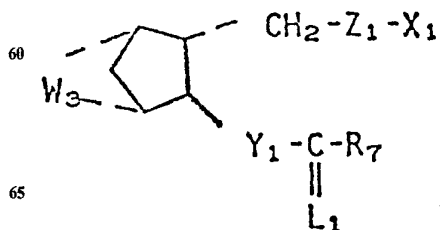


(CXXV B)

worin W₃ die folgende Bedeutung hat

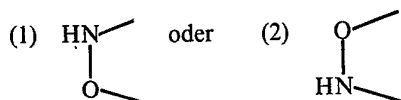


und worin R₂' Alkylcarbonyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, werden erfindungsgemäss hergestellt, indem man zuerst eine Verbindung der Formel



(CXXIV A)

worin W₃ die folgende Bedeutung hat



L_1 , R_7 , X_1 , Y_1 und Z_1 weiter oben definiert sind und diese entsprechend acyliert und erhaltene Verbindungen, die als freie Säure vorliegen, gegebenenfalls in die entsprechenden Salze überführt.

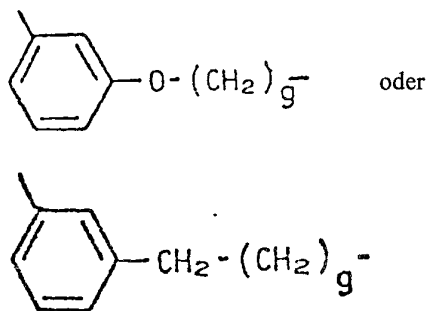
Diejenigen Prostaglandin-Analoga, worin Z_1 die folgende Gruppe darstellt $\text{cis-CH=CH-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_g\text{-CH}_2\text{-}$ oder $\text{cis-CH=CH-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_g\text{-CF}_2\text{-}$, werden als «PG₂»-Verbindungen bezeichnet. Die letzteren Verbindungen werden ebenfalls als «2,2-difluor»-PG-artige Verbindungen bezeichnet. Wenn g 2 oder 3 ist, so werden die Prostaglandin-Analoga als «2a-Homo» oder «2a,2b-Dihomo»-Verbindungen bezeichnet, da in diesem Fall die Seitenkette, welche eine Carboxylgruppe als endständige Gruppe aufweist, 8 oder 9 Kohlenstoffatome enthält, anstelle der 7 Kohlenstoffatome, welche in PGE₁ enthalten sind. Man betrachtet diese zusätzlichen Kohlenstoffatome auf solche Weise, als ob sie zwischen dem Kohlenstoff in Stellung 2 und dem Kohlenstoffatom in Stellung 3 eingefügt wären. Dementsprechend bezieht man sich auf diese zusätzlichen Kohlenstoffatome mit C-2a und C-2b, wobei man von der C-2- bis zur C-3-Stellung zählt.

Ausserdem, wenn Z_1 die folgende Bedeutung hat $\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-(CH}_2\text{)}_g\text{-CH}_2\text{-}$ oder $\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-(CH}_2\text{)}_g\text{-CF}_2\text{-}$, worin g weiter oben definiert ist, bezeichnet man derartige Verbindungen als «PG₁»-Verbindungen. Falls g 2 oder 3 ist, so haben wir es mit «2a-Homo» und «2a,2b-Dihomo»-Verbindungen zu tun, die schon weiter oben beschrieben wurden.

Falls $Z_1\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_g\text{-CH}_2\text{-}$ bedeutet, so werden die in Frage kommenden Verbindungen als «5-Oxa-PG₁»-Verbindungen bezeichnet. Falls g 2 oder 3 ist, so werden die in Frage kommenden Verbindungen mit «2a-Homo»- bzw. «2a,2b-Dihomo»-Verbindungen bezeichnet, wie weiter oben bereits beschrieben wurde.

Falls Z_1 die folgende Bedeutung hat $\text{cis-CH}_2\text{-CH=CH-(CH}_2\text{)}_g\text{-CH}_2\text{-}$, worin g weiter oben definiert ist, so werden die beschriebenen Verbindungen als «cis-4,5-Didehydro-PG₁»-Verbindungen bezeichnet. Falls g 2 oder 3 ist, so werden die in Frage kommenden Verbindungen als «2a-Homo»- bzw. «2a,2b-Dihomo»-Verbindungen bezeichnet, wie weiter oben diskutiert ist.

Die neuen Verbindungen, worin Z_1 die folgende Bedeutung hat:



werden als 3-oxa-3,7-inter-m-phenylen-4,5,6-trinor- oder 3,7-inter-m-phenylen-4,5,6-trinor-PG-artige Verbindungen bezeichnet, falls g 1 ist. Für den Fall, dass g 2 oder 3 bedeutet, so werden die weiter oben genannten Verbindungen zusätzlich als «2a-homo»- oder «2a,2b-dihomo»-PG-artige Verbindungen bezeichnet.

Die hier genannten Prostaglandin-Analoga, welche eine $\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-}$, $\text{cis-CH=CH-CH}_2\text{-}$ oder $\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-}$ Gruppe bei der Bedeutung von Y_1 aufweisen, werden zusätzlich als

12

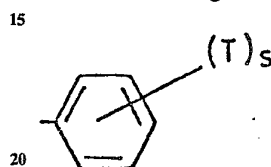
«13,14-Dihydro-», «cis-13-» bzw. «13,14-Didehydro»-Verbindungen bezeichnet.

Falls $Y_1\text{ trans-CH}_2\text{-CH=CH-}$ ist, so nennt man die entsprechenden Verbindungen «13,14-Dihydro-trans-14,15-didehydro»-Verbindungen.

Falls $R_7\text{ -(CH}_2\text{)}_m\text{-CH}_3$ ist, worin m die weiter oben angegebene Definition hat, dann benennt man die Verbindungen mit «19,20-Dinor-», «20-Nor-», «20-Methyl»- oder «20-Äthyl»-Verbindungen, wenn m 1, 2, 4 oder 5 ist.

Falls R_7 eine $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-CH}_3$ -Gruppe ist, worin m die weiter oben angegebene Bedeutung hat, so bezeichnet man die Verbindungen als «19,20-Dinor», «20-Nor-», «20-Methyl»- bzw. «20-Äthyl»-Verbindungen, wenn m 1, 2, 4 bzw. 5 ist.

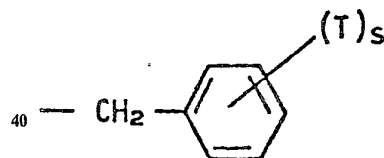
Falls R_7 die folgende Bedeutung hat:



worin T und s weiter oben definiert sind und weder R_3 noch R_4 Methyl bedeuten, so beschreibt man die in Frage kommenden Verbindungen als «16-Phenyl-17,18,19,20-

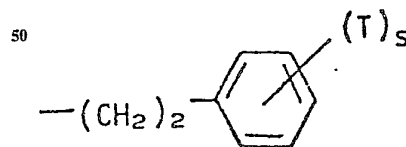
tetranor»-Verbindungen, falls s gleich Null ist. Wenn s 1, 2 oder 3 ist, so werden die entsprechenden Verbindungen als «16-(substituierte Phenyl)-17,18,19,20-tetranor»-Verbindungen bezeichnet. Wenn wirklich nur ein einziger der Reste R_3 und R_4 Methyl bedeutet oder beide Reste R_3 und R_4 Methyl sind, dann werden die entsprechenden Verbindungen, worin R_7 weiter oben definiert ist, als «16-Phenyl- oder 16-(substituierte Phenyl)-18,19,20-trinor»-Verbindungen bzw. «16-Methyl-16-phenyl- oder 16-(substituierte Phenyl)-18,19,20-trinor»-Verbindungen bezeichnet.

Falls R_7 die folgende Bedeutung hat



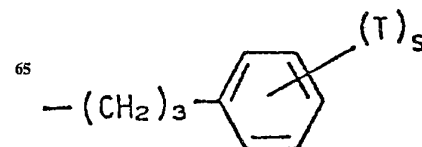
worin T und s weiter oben definiert sind, so bezeichnet man die Verbindungen als «17-Phenyl-18,19,20-trinor»-Verbindungen, wenn s gleich Null ist. Falls s 1, 2 oder 3 bedeutet, so werden die entsprechenden Verbindungen als «17-(substituierte Phenyl)-18,19,20-trinor»-Verbindungen beschrieben.

Falls R_7 eine Gruppe der Formel ist



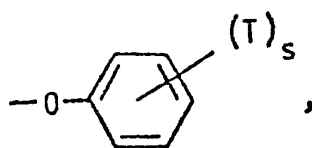
worin T und s weiter oben definiert sind, so werden die beschriebenen Verbindungen als «18-Phenyl-19,20-dinor»-Verbindungen bezeichnet, falls s Null ist. Für den Fall, dass s 1, 2 oder 3 ist, heissen die entsprechenden Verbindungen «18-(substituierte Phenyl)-19,20-dinor»-Verbindungen.

Falls R_7 die folgende Gruppe ist



worin T und s weiter oben definiert sind, so werden diese Verbindungen als «19-Phenyl-2]-nor»-Verbindungen bezeichnet, falls s gleich Null ist. Wenn s 1, 2 oder 3 ist, bezeichnet man die entsprechenden Verbindungen als «19-(substituierte Phenyl)-20-nor»-Verbindungen.

Falls R₇ die folgende Bedeutung hat



worin T und s weiter oben definiert sind und weder R₃ noch R₄ Methyl sind, so bezeichnet man die entsprechenden Verbindungen als «16-Phenoxy-17,18,19,20-tetranor»-Verbindungen, wenn s Null ist. Falls s 1, 2 oder 3 bedeutet, so werden die entsprechenden Verbindungen als «16-(substituierte Phenoxy)-17,18,19,20-tetranor»-Verbindungen bezeichnet. Wenn nur ein einziger der Reste R₃ und R₄ Methyl ist oder beide Reste R₃ und R₄ Methyl bedeuten, dann werden die entsprechenden Verbindungen, in welchen R₇ weiter oben definiert ist, als «16-Phenoxy- oder 16-(substituierte Phenoxy)-18,19,20-trinor»-Verbindungen bzw. «16-Methyl-16-phenoxy- oder 16-(substituierte Phenoxy)-18,19,20-trinor»-Verbindungen bezeichnet.

Wenn mindestens einer der Reste R₃ und R₄ nicht Wasserstoff ist, dann (ausser für die weiter oben beschriebenen 16-Phenoxy- oder 16-Phenylverbindungen) bezeichnet man diese Verbindungen mit «16-Methyl»- (nur ein einziger Rest von R₃ und R₄ ist Methyl), «16,16-Dimethyl»- (R₃ und R₄ sind beide Methyl), «16-Fluor» (nur ein einziger Rest R₃ und R₄ ist Fluor), «16,16-Difluor» (R₃ und R₄ sind beide Fluor-Verbindungen). Falls in den derartig beschriebenen Prostaglandin-Analoga R₃ und R₄ voneinander verschieden sind, so weisen diese Prostaglandine am Kohlenstoffatom 16 ein asymmetrisches Kohlenstoffatom auf. Es sind also zwei epimerische Konfigurationen möglich: «(16S)» und «(16R)». Ausserdem wird von der vorliegenden Erfindung die C-16 Epimer-Mischung: «(16RS)» umfasst.

Falls X₁ -CH₂OH bedeutet, so bezeichnet man die Verbindungen als «2-Decarboxy-2-hydroxymethyl»-Verbindungen.

Falls X₁ -CH₂NL₂L₃ ist, so bezeichnet man die Verbindungen als «2-Decarboxy-2-aminomethyl- oder 2-(substituierte Amino)-methyl»-Verbindungen.

Falls X₁ -COL₄ bedeutet, so bezeichnet man die neuen Verbindungen hier als PG-artige Amide. Ausserdem, falls X₁ -COOR bedeutet, so werden die vorliegenden neuen Verbindungen als PG-artige Ester und PG-artige Salze bezeichnet, wenn R₁ verschieden von Wasserstoff ist.

Schliesslich sind in der nachstehenden Nomenklatur-Tabelle Trivialnamen für weitere neue Verbindungen angeführt:

Nomenklaturtabelle

	W ₁	R ₂	Art der Verbindung
(1)			9,11,15-tridesoxy-11α,9α-epoxyimino-PGF-artige Verbindung
(2)			9,11,15-tridesoxy-9α,11α-epoximino-PGF-artige Verbindung

Nomenklaturtabelle (Fortsetzung)

	W ₁	R ₂	Art der Verbindung
5			N,N'-bis(alkylcarbonyl)-9,11,15-tridesoxy-9α,11α-hydrazino-PGF-artige Verbindung
(3)			N-alkyl-9,11,15-tridesoxy-11α,9α-epoxyimino-PGF-artige Verbindung
10			N-(alkylcarbonyl)-9,11,15-tridesoxy-11α,9α-epoxyimino-PGF-artige Verbindung
15			N-(alkylcarbonyl)-9,11,15-tridesoxy-9α,11α-epoxyimino-PGF-artige Verbindung
(4)			N-(alkylcarbonyl)-9,11,15-tridesoxy-9α,11α-epoxyimino-PGF-artige Verbindung
20			N-(alkylcarbonyl)-9,11,15-tridesoxy-9α,11α-epoxyimino-PGF-artige Verbindung

Beispiele für Phenylester die in para-Stellung substituiert sind (X₁ ist -COOR₁ und R₁ ist p-substituiertes Phenyl) sind p-Acetamidophenylester, p-Benzamidophenylester, p-(p-Acetamidobenzamido)phenylester, p-(p-Benzamidobenzamido)phenylester, p-Amidocarbonylamidophenylester, p-Acetylphenylester, p-Benzylphenylester, p-Amidocarbonylphenylester, p-Methoxycarbonylphenylester, p-Benzoyloxyphenylester, p-(p-Acetamidobenzoyloxy)phenylester und p-Hydroxybenzaldehyd-semicarbazonester.

Beispiele für neue Amide (X₁ ist COL₄) sind die folgenden:

(1) Amide, deren Alkylamido-Gruppe unter die folgende Formel -NR₂₁R₂₂ fällt: Methylamid, Äthylamid, n-Propylamid, n-Butylamid, n-Penylamid, n-Hexylamid, n-Heptylamid, n-Octylamid, n-Nonylamid, n-Decylamid, n-Undecylamid und n-Dodecylamid sowie isomere Formen davon. Weitere Beispiele sind Dimethylamid, Diäthylamid, Di-n-propylamid, Di-n-butylamid, Methyläthylamid, Methylpropylamid, Methylbutylamid, Äthylpropylamid, Äthylbutylamid, und Propylbutylamid. Amide, welche eine Cycloalkylamido-Gruppe aufweisen, sind Cyclopropylamid, Cyclobutylamid, Cyclopentylamid, 2,3-Dimethylcyclopentylamid, 2,2-Dimethylcyclopentylamid, 2-Methylcyclopentylamid, 3-tert-Butylcyclopentylamid, Cyclohexylamid, 4-tert-Butylcyclohexylamid, 3-Isopropylcyclohexylamid, 2,2-Dimethylcyclohexylamid, Cycloheptylamid, Cyclooctylamid, Cyclononylamid, Cyclodecylamid, N-Methyl-N-cyclobutylamid, N-Methyl-N-cyclopentylamid, N-Methyl-N-cyclohexylamid, N-Äthyl-N-cyclopentylamid, N-Äthyl-N-cyclohexylamid, Dicyclopentylamid und Dicyclohexylamid. Amide, die eine Aralkylamido-Gruppe aufweisen, sind Benzylamid, 2-Phenyläthylamid, 2-Phenyläthylamid, N-Methyl-N-benzylamid und Dibenzylamid. Amide mit einer substituierten Phenylamidogruppe sind die folgenden p-Chloranilid, m-Chloranilid, 2,4-Dichloranilid, 2,4,6-Trichloranilid, m-Nitroanilid, p-Nitroanilid, p-Methoxyanilid, 3,4-Dimethoxyanilid, 3,4,5-Trimethoxyanilid, p-Hydroxymethylanilid, p-Methylanilid, m-Methylanilid, p-Äthylanilid, t-Butylanilid, p-Carboxyanilid, p-Methoxycarbonylanilid, o-Carboxyanilid und o-Hydroxyanilid. Beispiele für Amide mit einer Carboxylalkylamido-Gruppe sind Carboxymethylamid, Carboxyäthylamid, Carboxypropylamid und Carboxybutylamid. Beispiele für Amide mit einer Carbamoylalkylamido-Gruppe sind Carbamoylmethylamid, Carbamoyläthylamid, Carbamoylpropylamid und Carbamoylbutylamid. Amide, die eine Cyanoalkylamido-Gruppe aufweisen, sind z.B. Cyanomethylamid, Cyanoäthylamid, Cyanopropylamid und Cyanobutyl-

amid. Beispiele für Amide mit einer Acetylalkyl-amido-Gruppe sind Acetylmethylamid, Acetyläthylamid, Acetylpropylamid und Acetylbutylamid. Amide mit einer Benzoylalkylamido-Gruppe sind z.B. Benzoylmethylamid, Benzoyläthylamid, Benzoylpropylamid und Benzoylbutylamid. Amide mit einer substituierten Benzoylalkylamido-Gruppe sind die folgenden p-Chlorbenzoylmethylamid, m-Chlorbenzoylmethylamid, 2,4-Dichlorbenzoylmethylamid, 2,4,6-Trichlorbenzoylmethylamid, m-Nitrobenzoylmethylamid, p-Nitrobenzoylmethylamid, p-Methoxybenzoylmethylamid, 2,4-Dimethoxybenzoylmethylamid, 3,4,5-Trimethoxybenzoylmethylamid, p-Hydroxymethylbenzoylmethylamid, p-Methylbenzoylmethylamid, m-Methylbenzoylmethylamid, p-Äthylbenzoylmethylamid, t-Butylbenzoylmethylamid, p-Carboxylbenzoylmethylamid, m-Methoxycarbonylbenzoylmethylamid, o-Carboxybenzoylmethylamid, o-Hydroxybenzoylmethylamid, p-Chlorbenzoyläthylamid, m-Chlorbenzoyläthylamid, 2,4-Dichlorbenzoyläthylamid, 2,4,6-Trichlorbenzoyläthylamid, m-Nitrobenzoyläthylamid, p-Nitrobenzoyläthylamid, p-Methoxybenzoyläthylamid, p-Methoxybenzoyläthylamid, 2,4-Dimethoxybenzoyläthylamid, 3,4,5-Trimethoxybenzoyläthylamid, p-Hydroxymethylbenzoyläthylamid, p-Methylbenzoyläthylamid, m-Methylbenzoyläthylamid, p-Äthylbenzoyläthylamid, t-Butylbenzoyläthylamid, p-Carboxybenzoyläthylamid, m-Methoxycarbonylbenzoyläthylamid, o-Carboxybenzoyläthylamid, o-Hydroxybenzoyläthylamid, p-Chlorbenzoylpropylamid, m-Chlorbenzoylpropylamid, 2,4-Dichlorbenzoylpropylamid, 2,4,6-Trichlorbenzoylpropylamid, m-Nitrobenzoylpropylamid, p-Nitrobenzoylpropylamid, p-Methoxybenzoylpropylamid, 2,4-Dimethoxybenzoylpropylamid, 3,4,5-Trimethoxybenzoylpropylamid, p-Hydroxymethylbenzoylpropylamid, p-Methylbenzoylpropylamid, m-Methylbenzoylpropylamid, p-Äthylbenzoylpropylamid, t-Butylbenzoylpropylamid, p-Carboxybenzoylpropylamid, m-Methoxycarbonylbenzoylpropylamid, o-Carboxybenzoylpropylamid, o-Hydroxybenzoylpropylamid, p-Chlorbenzoylbutylamid, m-Chlorbenzoylbutylamid, 2,4-Dichlorbenzoylbutylamid, 2,4,6-Trichlorbenzoylbutylamid, m-Nitrobenzoylbutylamid, p-Nitrobenzoylbutylamid, p-Methoxybenzoylbutylamid, 2,4-Dimethoxybenzoylbutylamid, 3,4,5-Trimethoxybenzoylbutylamid, p-Hydroxymethylbenzoylbutylamid, p-Methylbenzoylbutylamid, m-Methylbenzoylbutylamid, p-Äthylbenzoylbutylamid, t-Butylbenzoylbutylamid, p-Carboxybenzoylbutylamid, m-Methoxycarbonylbenzoylbutylamid, o-Carboxybenzoylbutylamid, o-Hydroxybenzoylbutylamid. Amide mit einer Pyridylamido-Gruppe sind die folgenden α -Pyridylamid, β -Pyridylamid und γ -Pyridylamid. Amide mit einer substituierten Pyridylamido-Gruppe sind die folgenden 4-Methyl- α -pyridylamid, 4-Methyl- β -pyridylamid, 4-Chlor- α -pyridylamid und 4-Chlor- β -pyridylamid. Amide, welche eine Pyridylalkylamido-Gruppe aufweisen, sind α -Pyridylmethylamid, β -Pyridylmethylamid, γ -Pyridylmethylamid, α -Pyridyläthylamid, β -Pyridyläthylamid, γ -Pyridyläthylamid, α -Pyridylpropylamid, β -Pyridylpropylamid, γ -Pyridylpropylamid, α -Pyridylbutylamid, β -Pyridylbutylamid und γ -Pyridylbutylamid. Amide mit einer substituierten Pyridylalkylamido-Gruppe sind 4-Methyl- α -pyridylmethylamid, 4-Methyl- β -pyridylmethylamid, 4-Chlorpyridylmethylamid, 4-Chlor- β -pyridylmethylamid, 4-Methyl- α -pyridyläthylamid, 4-Methyl- β -pyridyläthylamid, 4-Chlorpyridyläthylamid, 4-Chlor- β -pyridyläthylamid, 4-Methyl- α -pyridylpropylamid, 4-Methyl- β -pyridylpropylamid, 4-Chlorpyridylpropylamid, 4-Chlor- β -pyridylpropylamid, 4-Methyl- β -pyridylbutylamid, 4-Methyl- α -pyridylbutylamid, 4-Chlorpyridylbutylamid, 4-Chlor- β -pyridylbutylamid, 4-Methyl- β -pyridylbutylamid. Beispiele für Amide mit einer Hydroxyalkyl-

gruppe sind Hydroxymethylamid, α -Hydroxyäthylamid, β -Hydroxyäthylamid, α -Hydroxypropylamid, β -Hydroxypropylamid, γ -Hydroxypropylamid, 1-(Hydroxymethyl)äthylamid, 1-(Hydroxymethyl)propylamid, 2-(Hydroxymethyl)propylamid und α,α -Dimethyl- β -hydroxyäthylamid. Amide mit einer Dihydroxyalkylamido-Gruppe sind z.B. Dihydroxymethylamid, α,α -Dihydroxyäthylamid, α,β -Dihydroxyäthylamid, β,β -Dihydroxyäthylamid, α,α -Dihydroxypropylamid, α,β -Dihydroxypropylamid, α,γ -Dihydroxypropylamid, β,β -Dihydroxypropylamid, β,γ -Dihydroxypropylamid, γ,γ -Dihydroxypropylamid, 1-(Hydroxymethyl)-2-hydroxyäthylamid, 1-(Hydroxymethyl)-1-Hydroxyäthylamid, α,α -Dihydroxybutylamid, α,β -Dihydroxybutylamid, α,γ -Dihydroxybutylamid, α,δ -Dihydroxybutylamid, β,β -Dihydroxybutylamid, β,γ -Dihydroxybutylamid, β,δ -Dihydroxybutylamid, γ,γ -Dihydroxybutylamid, γ,δ -Dihydroxybutylamid, δ,δ -Dihydroxybutylamid und 1,1-Bis(hydroxymethyl)-äthylamid. Amide, die eine Trihydroxyalkylamido-Gruppe aufweisen, sind z.B. Tris(hydroxymethyl)methylamid und 1,3-Dihydroxy-2-hydroxymethyl-propylamid.

(2) Amide mit einer Cycloamido-Gruppe, wie sie weiter oben beschrieben ist, sind z.B. Pyrrolidylamid, Piperidylamid, Morpholinylamid, Hexamethyleniminylamid, Piperazinylamid, Pyrrolinylamid und 3,4-Didehydropiperidinylamid.

(3) Amide mit einer Carbonylamido-Gruppe der Formel $-NR_{23}COR_{21}$ sind z.B. Methylcarbonylamid, Äthylcarbonylamid, Phenylcarbonylamid und Benzylcarbonylamid.

(4) Amide, die eine Sulfonylamido-Gruppe der Formel $-NR_{23}SO_2R_{21}$ aufweisen, sind u.a. Methylsulfonylamid, Äthylsulfonylamid, Phenylsulfonylamid, p-Tolylsulfonylamid und Benzylsulfonylamid.

(5) Hydrazide mit einer weiter oben beschriebenen Hydrazino-Gruppe sind die folgenden Hydrazin, N-Aminopiperidin, Benzoylhydrazin, Phenylhydrazin, N-Aminomorpholin, 2-Hydroxyäthylhydrazin, Methylhydrazin, 2,2,2-Hydroxyäthylhydrazin und p-Carboxyphenylhydrazin.

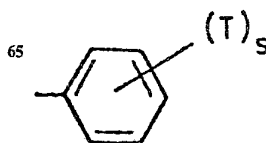
Alkylreste mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen sind Methyl, Äthyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl, Undecyl, Dodecyl sowie die isomeren Formen davon.

Beispiel für Cycloalkylreste mit 3 bis 12 Kohlenstoffatomen sowie auch für Alkyl substituierte Cycloalkylreste sind u.a. die folgenden: Cyclopropyl, 2-Methylcyclopropyl, 2,2-Dimethylcyclopropyl, 2,3-Diäthylcyclopropyl, 2-Butylcyclopropyl, Cyclobutyl, 2-Methylcyclobutyl, 3-Propylcyclobutyl, 2,3,4-Triäthylcyclobutyl, Cyclopentyl, 2,2-Dimethylcyclopentyl, 2-Pentylcyclopentyl, 3-tert-Butylcyclopentyl, Cyclohexyl, 4-tert-Butylcyclohexyl, 3-Isopropylcyclohexyl, 2,2-Dimethylcyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl und Cyclodecyl.

Beispiele für Aralkylreste mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen sind u.a.: Benzyl, 2-Phenäthyl, 1-Phenyläthyl, 2-Phenylpropyl, 4-Phenylbutyl, 3-Phenylbutyl, 2-(1-Naphthyläthyl) und 1-(2-Naphthylmethyl).

Beispiele für Phenyl, das mit 1 bis 3 Chloratomen oder mit Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, sind z.B. p-Chlorphenyl, m-Chlorphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 2,4,6-Trichlorphenyl, p-Tolyl, m-Tolyl, o-Tolyl, p-Äthylphenyl, p-tert-Butylphenyl, 2,5-Dimethylphenyl, 4-Chloro-2-methylphenyl, und 2,4-Dichlor-3-methylphenyl.

Beispiele für die Gruppe



worin T Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Fluor, Chlor, Trifluormethyl oder Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeutet und s Null 1,2 oder 3 ist, mit der Massgabe, dass nicht mehr als 2 Reste T verschieden von Alkyl sind, sind Phenyl, (o-, m- oder p-)Tolyl, (o-, m- oder p-)Äthylphenyl, 2-Äthyl-p-tolyl, 4-Äthyl-o-tolyl, 5-Äthyl-m-tolyl, (o-, m- oder p-)Propylphenyl, 2-Propyl-(o-, m- oder p-)tolyl, 4-Isopropyl-2,6-xylyl, 3-Propyl-4-äthylphenyl, (2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6- oder 2,4,5-)Trimethylphenyl, (o-, m- oder p-)Fluorphenyl, 2-Fluor-(o-, m- oder p-)tolyl, 4-Fluor-2,5-xylyl, (2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-)Difluorphenyl, (o-, m- oder p-)Chlorphenyl 2-chlor-p-tolyl, (3-, 4-, 5- oder 6-)Chlor-o-tolyl, 4-Chlor-2-propylphenyl, 2-Isopropyl-4-chlorphenyl, 4-Chlor-3,5-xylyl, (2,3- 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-)Dichlorphenyl, 4-Chlor-3-fluorphenyl, (3- oder 4-)Chlor-2-fluorphenyl, o-, m- oder p-Trifluormethylphenyl, (o-, m- oder p-)Methoxyphenyl, (o-, m- oder p-)Äthoxyphenyl, (4- oder 5-)Chlor-2-methoxyphenyl und 2,4-Dichlor-(5- oder 6-)methylphenyl.

Die Säureadditionssalze der erfindungsgemäss herstellbaren 2-Decarboxy-2-aminomethyl- oder 2-(substituierten Aminomethyl)-PG-Analoga sind die Hydrochloride, Hydrobromide, Hydrojodide, Sulfate, Phosphate, Cyclohexansulfamate, Methansulfonate, Äthansulfonate, Benzolsulfonate, Toluolsulfonate und ähnliche. Diese Salze können hergestellt werden, indem man das entsprechende PG-Analoga mit der stöchiometrischen Menge der entsprechenden Säure zum pharmakologisch annehmbaren Säureadditionssalz umsetzt.

Die neuen, erfindungsgemäss herstellbaren Prostaglandin-Analoga sind als Inhibitoren des Thromboxan-Synthetase-Enzymsystems äusserst aktiv. Dementsprechend sind die neuen Verbindungen nützlich für die Verabreichung an Säugetiere, inkl. Menschen, falls medizinisch erwünscht ist, das genannte Enzymsystem zu hemmen. So sind die neuen Verbindungen z.B. als entzündungshemmende Mittel für Säugetiere und insbesondere für Menschen nützlich, und für diese Zwecke verabreicht man sie gewöhnlich auf systemische Weise und vorzugsweise oral. In der Regel verwendet man für eine orale Verabreichung eine Dosis im Bereich von 0,05 bis 50 mg pro kg menschliches Körpergewicht, damit der Schmerz, welcher durch die Entzündung, wie z.B. rheumatoide Arthritis hervorgerufen wird, gelindert werden kann. In schweren Fällen von Entzündungen kann man die Verbindungen auch intravenös verabreichen, vorzugsweise mit Dosen in einem Bereich von 0,01 bis 100 µg pro kg pro Minute, bis der Schmerz schwächer wird. Wenn man die neuen Verbindungen für diese Zwecke verwendet, so verursachen sie weniger unerwünschte Nebenwirkungen als die bekannten Synthetase-Inhibitoren, die üblicherweise verwendet werden, um Entzündungen zu behandeln, wie z.B. Aspirin und Indomethacin. Zur oralen Verabreichung liegen diese neuen Verbindungen gewöhnlich als Tabletten, Kapseln oder als flüssige Präparationen vor, zusammen mit den üblichen pharmazeutischen Trägermaterialien, Bindemitteln usw. Für eine intravenöse Verwendung werden sterile isotonische Lösungen bevorzugt.

Die neuen Prostaglandin-Analoga sind für die Behandlung von Asthma nützlich; sie eignen sich z.B. als Mittel zur Erweiterung der Bronchien oder als Inhibitoren von Mediatoren, wie z.B. SRS-A und Histamin, welche aus Zellen freigesetzt werden, die durch einen Antigen-Antikörper-Komplex aktiviert wurden. So können die genannten Verbindungen Spasmen kontrollieren und die Atmung bei solchen Zuständen, wie z.B. Bronchialasthma, Bronchitis, Bronchiektase, Lungenentzündung und Emphysema, erleichtern. Für diese Zwecke verabreicht man die Verbindungen in den verschiedensten Dosierungsformen. z.B. oral in Form von Tabletten, Kapseln oder Flüssigkeiten; rektal in Form von

Suppositorien parenteral, subcutan oder intramuskulär; wobei die intravenöse Verabreichung bei Notfällen bevorzugt wird; durch Inhalation in Form von Aerosolen oder Lösungen für eine Verneblung; oder durch Einblasen in Form von Pulver. Die Dosen liegen in einem Bereich von etwa 0,01 bis 5 mg pro kg Körpergewicht und man verwendet sie gewöhnlich 1 bis 4 Mal täglich, wobei die genaue Dosis vom Alter, Gewicht und dem Zustand des Patienten sowie von der Häufigkeit und dem Weg der Verabreichung abhängt. Für die weiter oben beschriebenen Verwendungszwecke können die vorliegenden Prostaglandine vorzugsweise mit anderen Antiasthmamitteln, wie z.B. sympathomimetische Mittel (Isoproterenol, Phenylephrin, Epinephrin usw.); Xanthin-Derivate (Theophyllin und Aminophyllin) sowie Corticosteroide (ACTH und Prednisolon), kombiniert werden. Für die Verwendung dieser Verbindungen siehe M. E. Rosenthale et al., U.S. Patent Nr. 3.644.638.

Die neuen Prostaglandin-Analoga sind nützlich als nasale Dekongestionsmittel für Säugetiere, einschliesslich Menschen, und sie werden in der Regel für diesen Zweck in einem Dosisbereich von etwa 10 µg bis etwa 10 mg pro ml eines pharmakologisch geeigneten flüssigen Trägermaterials oder als ein Aerosolspray eingesetzt, die sich beide für eine topische Verabreichung eignen.

Falls nötig, können die Prostaglandine immer eingesetzt werden, wenn es sich darum handelt, eine Blutplättchen-Aggregation zu verhindern, den adhäsiven Charakter der Blutplättchen herabzusetzen und die Bildung von Thromben bei Säugetieren, einschliesslich Menschen, Kaninchen und Ratten, zu verhindern oder Thromben zu entfernen. So z.B. sind diese Verbindungen bei der Behandlung und für die Verhinderung des Eintretens eines Herzinfarktes nützlich, man kann sie verwenden, um nach der Operation auftretende Thrombosen zu behandeln oder ihrem Entstehen entgegenzuwirken, die Auflösung von Nachoperationen gebildeter vaskulärer Pfropfen zu fördern und solche Zustände, wie z.B. Atherosclerosis, Arteriosclerosis, Blutgerinnsel aufgrund von Lipämie und andere klinische Zustände, die aufgrund der Ätiologie zusammen mit einer Störung des Lipoidgleichgewichtes oder der Hyperlipämie auftreten, zu behandeln. Für diese Zwecke kann man die genannten Verbindungen systemisch verabreichen, nämlich intravenös, subcutan, intramuskulär und in Form von sterilen Implantaten für eine verlängerte Wirkung. Für eine schnelle Wirkung, besonders bei Notfällen, wird der intravenöse Weg der Verabreichung bevorzugt. In der Regel verwendet man Dosen, die in einem Bereich von etwa 0,005 bis etwa 20 mg pro kg Körpergewicht pro Tag liegen, wobei die genaue Dosis von dem Alter, Gewicht und dem Zustand des Patienten oder des Tieres sowie von der Häufigkeit und dem Weg der Verabreichung abhängig ist.

Die genannten Verbindungen sind ausserdem als Zusatzstoffe für Blut, Blutersatzstoffe oder andere Flüssigkeiten nützlich, welche man für eine künstliche Zirkulation ausserhalb des Körpers oder für eine Perfusion von isolierten Körperteilen verwendet, nämlich für Glieder und Organe, ganz gleich, ob sie mit dem ursprünglichen Körper verbunden sind oder ob man sie aufbewahrt oder für Transplantate vorbereitet oder ob sie mit einem neuen Körper verbunden werden. Während der Durchführung derartiger Zirkulationen und Perfusionen neigen zusammengeballte Blutplättchen dazu, die Blutgefässe zu verstopfen sowie ebenfalls auch Teile des Zirkulationsapparates. Diese Verstopfung kann durch die Anwesenheit der genannten Verbindungen verhindert werden. Für diese genannten Zwecke wird die Verbindung stufenweise oder in einzelnen oder mehreren Portionen zu dem zirkulierenden Blut hinzugefügt, zu dem Blut des Blutspendietieres, zu dem perfusierten Körperteil, der entweder

mit dem Körper verbunden oder mit diesem keinen Kontakt hat, zu dem Empfänger, oder zu zwei oder auch allen der weiter oben genannten Verwendungszwecke, und zwar mit einer gleichbleibenden ständigen Dosis von etwa 0,001 bis 10 mg pro Liter der zirkulierenden Flüssigkeit. Es ist insbesondere nützlich, diese Verbindungen für solche Laboratoriumstiere, wie z.B. Katzen, Hunde, Kaninchen, Affen und Ratten, zu verwenden, und zwar für die weiter oben genannten Verwendungsarten, um neue Methoden und Techniken für Organ- und Gliedverpflanzungen zu entwickeln.

Falls X_1 eine Gruppe der Formel $-COOR_1$ in den weiter oben beschriebenen neuen PG-Analoga bedeutet und diese für die beschriebenen Zwecke verwendet werden, so können sie als freie Säuren, als Ester oder als pharmakologisch annehmbare Salze vorliegen. Falls man die Verbindungen in Form ihrer Ester einsetzt, so können alle Ester verwendet werden, die unter die weiter oben angeführte Definition des Substituenten R_1 fallen. Es wird jedoch bevorzugt, dass die Ester Alkylgruppen mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen aufweisen. Von diesen Alkylestern sind die Methyl- und Äthylester insbesondere bevorzugt, da sie eine optimale Absorption der Verbindung durch den Körper oder durch das experimentelle Tiersystem aufweisen; ebenfalls bevorzugt man die geradkettigen Octyl-, Nonyl-, Decyl-, Undecyl- und Dodecylester für eine verlängerte Aktivität im Körper oder des Tieres, welches für das Experiment verwendet wird.

Pharmakologisch annehmbare Salze der weiter oben beschriebenen neuen Prostaglandin-Analoga wurden ebenfalls für diese beschriebenen Zwecke als nützlich befunden, und insbesondere Salze mit pharmakologisch annehmbaren Metallkationen, Ammonium- und Aminkationen oder auch quaternären Ammoniumkationen.

Insbesondere bevorzugt sind die Metallkationen, die sich von Alkalimetallen ableiten, nämlich von Lithium, Natrium und Kalium sowie auch von den Erdalkalimetallen, nämlich von Magnesium und Calcium, obwohl die kationischen Formen anderer Metalle, nämlich Aluminium, Zink und Eisen, innerhalb des Rahmens der vorliegenden Erfindung liegen.

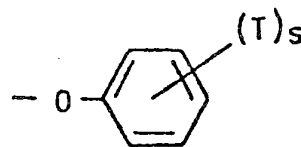
Pharmakologisch annehmbare Aminkationen sind solche, die sich von primären, sekundären oder tertiären Aminen ableiten. Beispiele für geeignete Amine sind die folgenden: Methylamin, Dimethylamin, Trimethylamin, Äthylamin, Dibutylamin, Triisopropylamin, N-Methylhexylamin, Decylamin, Dodecylamin, Allylamin, Crotylamin, Cyclopentylamin, Dicyclohexylamin, Benzylamin, Dibenzylamin, α -Phenyläthylamin, β -Phenyläthylamin, Äthylendiamin, Diäthylentriamin und ähnliche, ebenfalls auch aliphatische, cycloaliphatische, araliphatische Amine, welche bis zu 18 Kohlenstoffatome aufweisen, ausserdem auch heterocyclische Amine, wie z.B. Piperidin, Morpholin, Pyrrolidin, Piperazin und Niederalkylderivate davon, wie 1-Methylpiperidin, 4-Äthylmorpholin, 1-Isopropylpyrrolidin, 2-Methylpyrrolidin, 1,4-Dimethylpiperazin, 2-Methylpiperidin und ähnliche, ebenfalls können Amine eingesetzt werden, die wasserlöslich machende oder hydrophile Gruppen enthalten, wie z.B. Mono-, Di- und Triäthanolamin, Äthyl-diäthanolamin, N-Butyläthanolamin, 2-Amino-1-butanol, 2-Amino-2-äthyl-1,3-propandiol, 2-Amino-2-methyl-1-propanol, Tris(hydroxymethyl)aminomethan, N-Phenyläthanolamin, N-(p-tert-Amylphenyl)-diäthanolamin, Galactamin, N-Methylglycamin, n-Methylglucosamin, Ephedrin, Phenylephrin, Epinephrin, Procaine und ähnliche. Ausserdem sind die Aminsalze der basischen Aminosäuresalze besonders nützlich, nämlich Lysin und Arginin.

Beispiele für geeignete pharmakologisch annehmbare quaternäre Ammoniumkationen sind die folgenden: Tetrame-

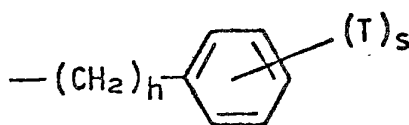
thylammonium, Tetraäthylammonium, Benzyltrimethylammonium, Phenyltriäthylammonium und ähnliche.

Um eine optimale Kombination der biologisch spezifischen Reaktion, der Stärke und der Aktivitätsdauer zu erzielen, werden bestimmte neue Verbindungen bevorzugt.

Es wird bevorzugt, dass in der 8- α -Seitenkette g entweder 1 oder 3 ist, insbesondere 1, was die natürliche Kettenlänge der Prostaglandine bedeutet. Ausserdem wird bevorzugt, dass die andere Kette eine Gruppe der Formel $-(CH_2)_m-CH_3$, enthält, worin m 3 ist. Ebenfalls bevorzugt man, dass h Null oder 1 ist, insbesondere 1. Für diese genannten Verbindungen, worin R_7 die folgende Bedeutung hat

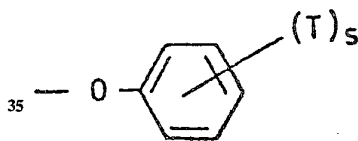


20 oder

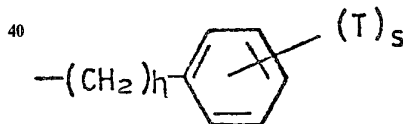


ist bevorzugt, dass s Null oder 1 ist und T Chlor, Fluor oder Trifluormethyl bedeutet.

Für diejenigen Verbindungen, in welchen R_7 eine der folgenden Gruppen darstellt



oder

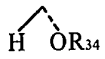


wird bevorzugt, dass die Substituenten R_3 und R_4 beide Wasserstoff bedeuten.

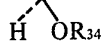
Insbesondere sind diejenigen Verbindungen bevorzugt, welche eine oder mehr der weiter oben angegebenen Vorteile aufweisen. Zusätzlich wird durch die Angabe der weiter oben genannten Vorzüge ausdrücklich beabsichtigt, solche bevorzugten Verbindungen zu beschreiben, die unter die allgemeine Formel der hier offenbarten neuen Prostaglandin-Analoga fallen.

In den nachfolgenden Schemata sind bevorzugte Verfahren beschrieben, durch welche man die neuen Prostaglandin-Analoga sowie die im erfindungsgemässen Verfahren eingesetzten Ausgangsprodukte herstellen kann. In bezug auf die genannten Schemata sind die Substituenten L_1 , L_2 , L_3 , R_1 , R_7 , Z_1 , Y_1 , g, m und X_1 weiter oben definiert, mit der Ausnahme, dass R_1 und X_1 , falls X_1 $-COOR_1$ ist, vorzugsweise einen Ester darstellt, in bezug auf die entsprechende Säure oder das entsprechende kationische Salz.

Ausserdem, in bezug auf den Substituenten X, werden bestimmte geschützte entsprechende Derivate anstelle der primären Alkoholderivate oder der entsprechenden Aminoderivate oder auch besonders in den nachfolgenden Schemata angezeigte Derivate bevorzugt.

M₁₄ ist

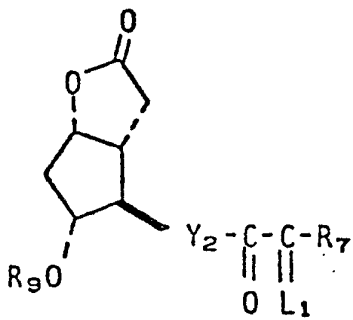
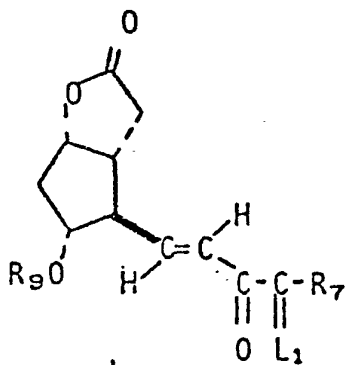
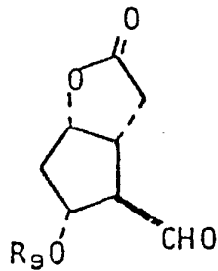
oder



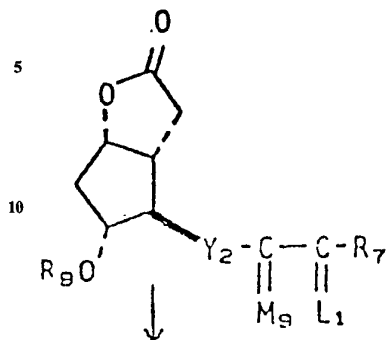
worin R₃₄ eine Hydroxy-Wasserstoff ersetzende Gruppe darstellt; M₉ ist



Schema A

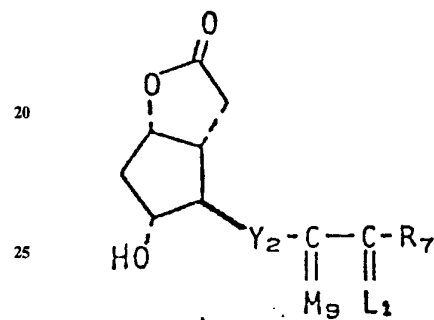


Schema A (Fortsetzung)



15

XXI



20

25

30

35

40

45

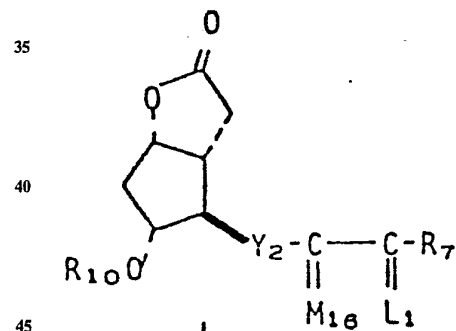
50

55

60

65

XXII



45

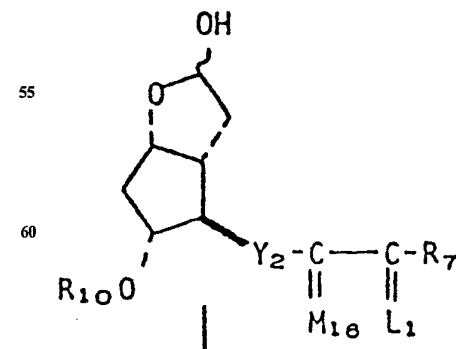
50

55

60

65

XXIII



65

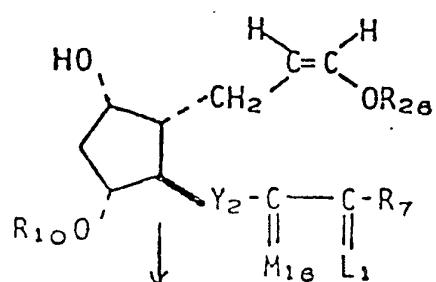
XXIV

XXV

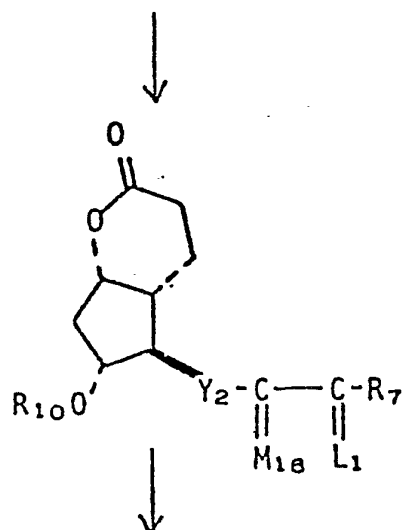
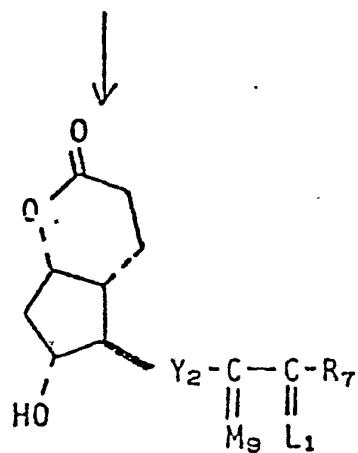
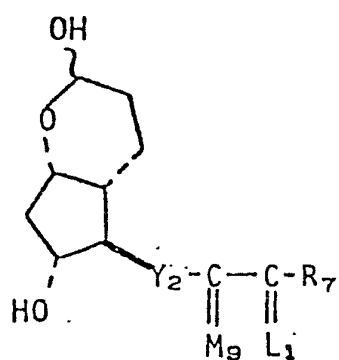
XXVI

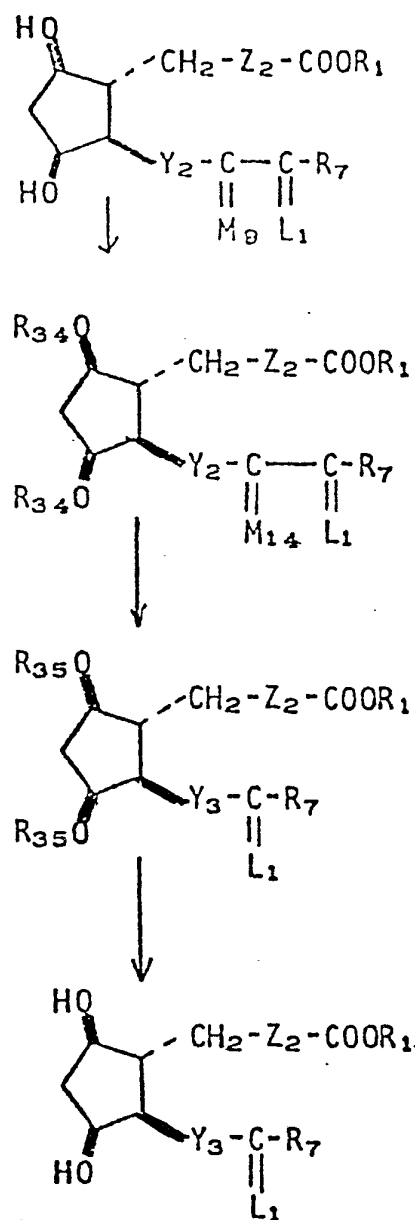
XXVII

Schema A (Fortsetzung)

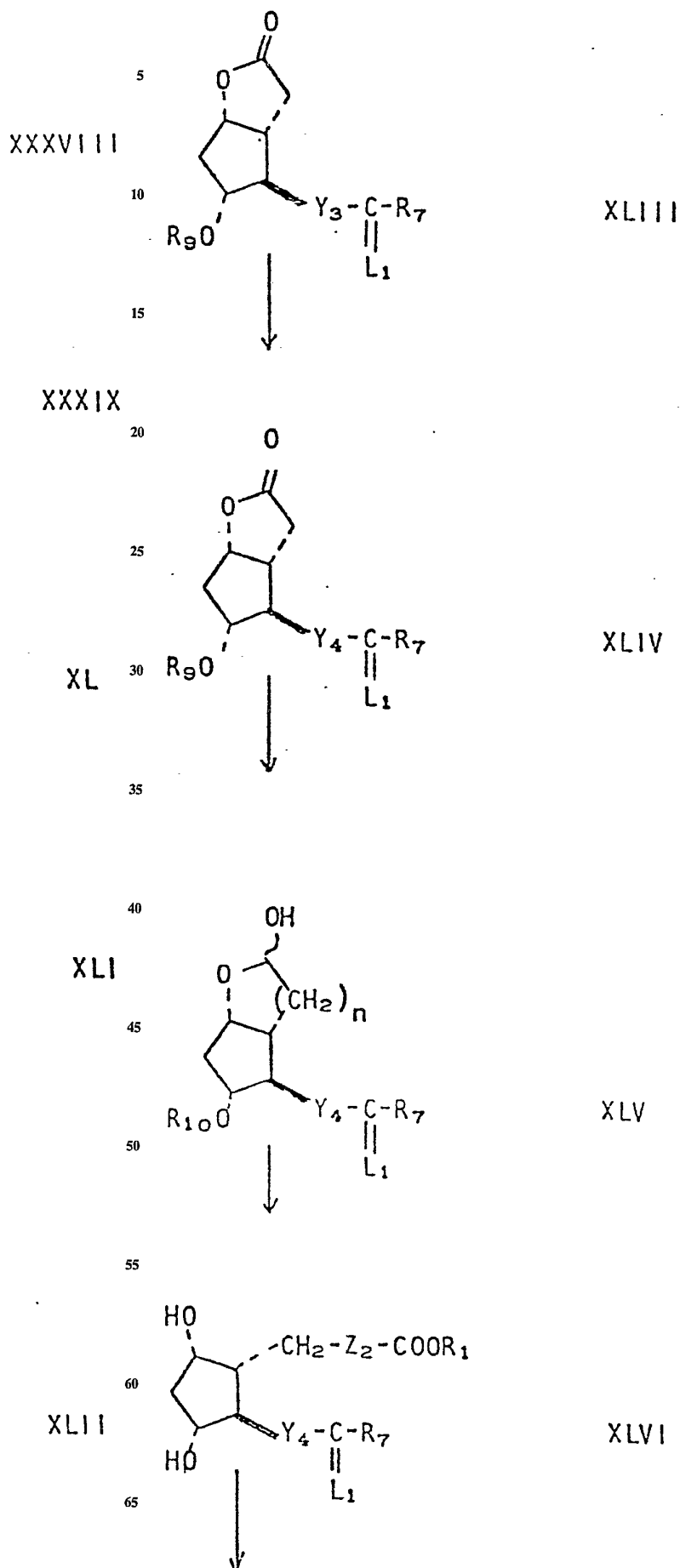
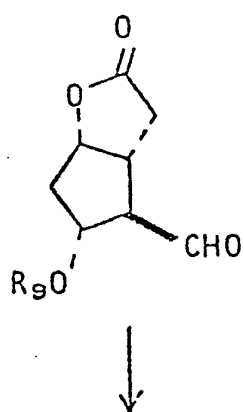


zu XXXII
von XXVII

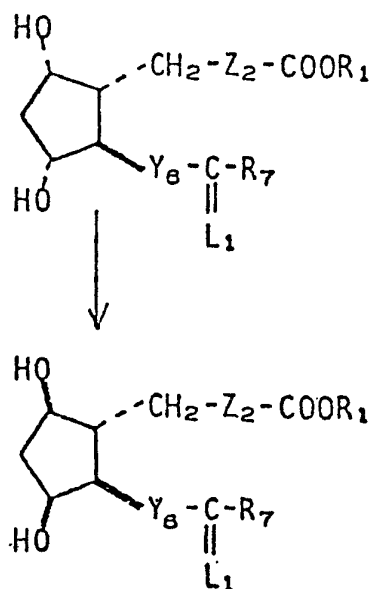




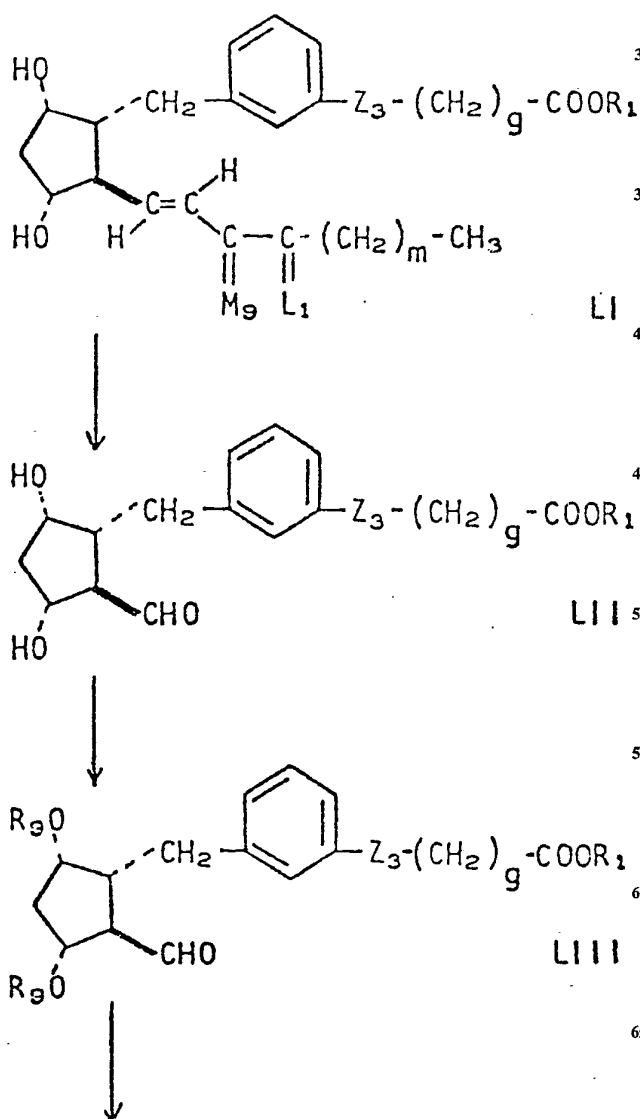
Schema B



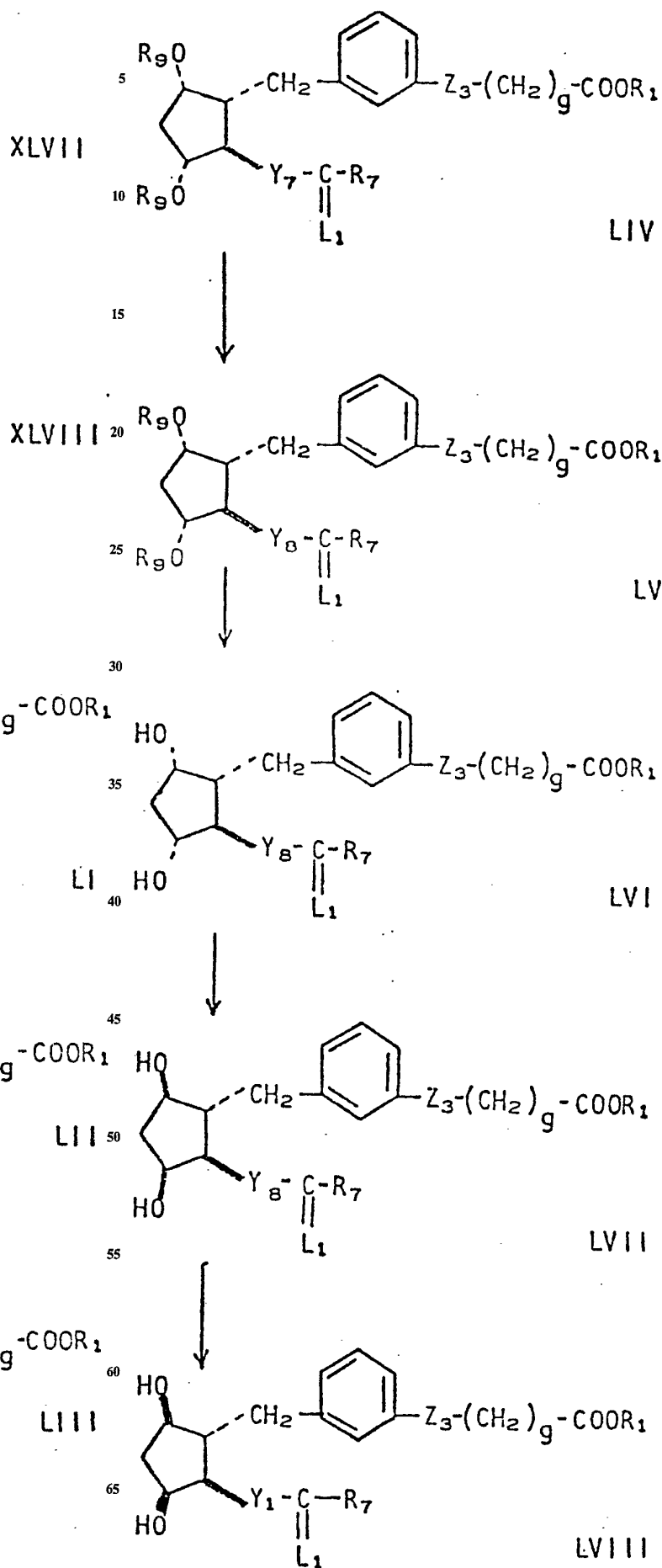
Schema B (Fortsetzung)



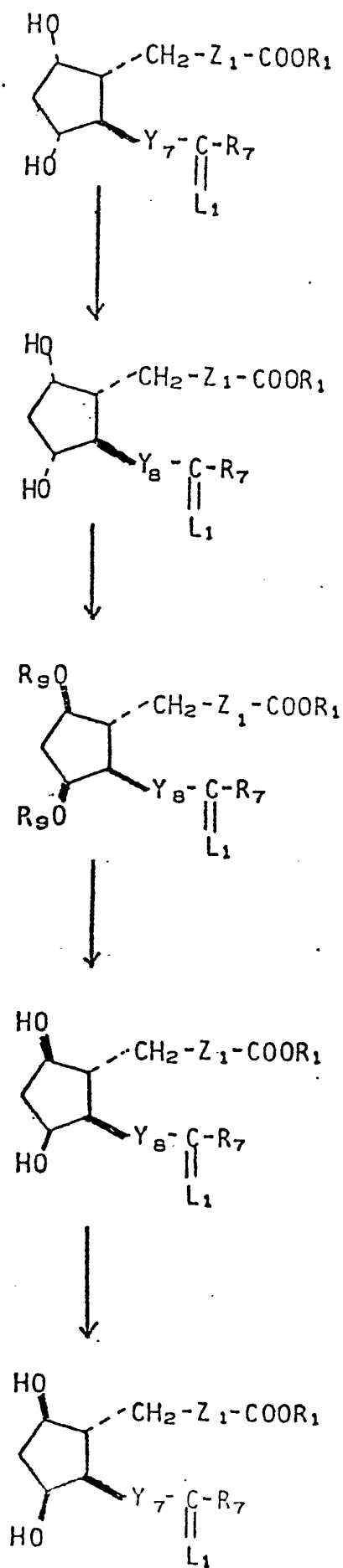
Schema C



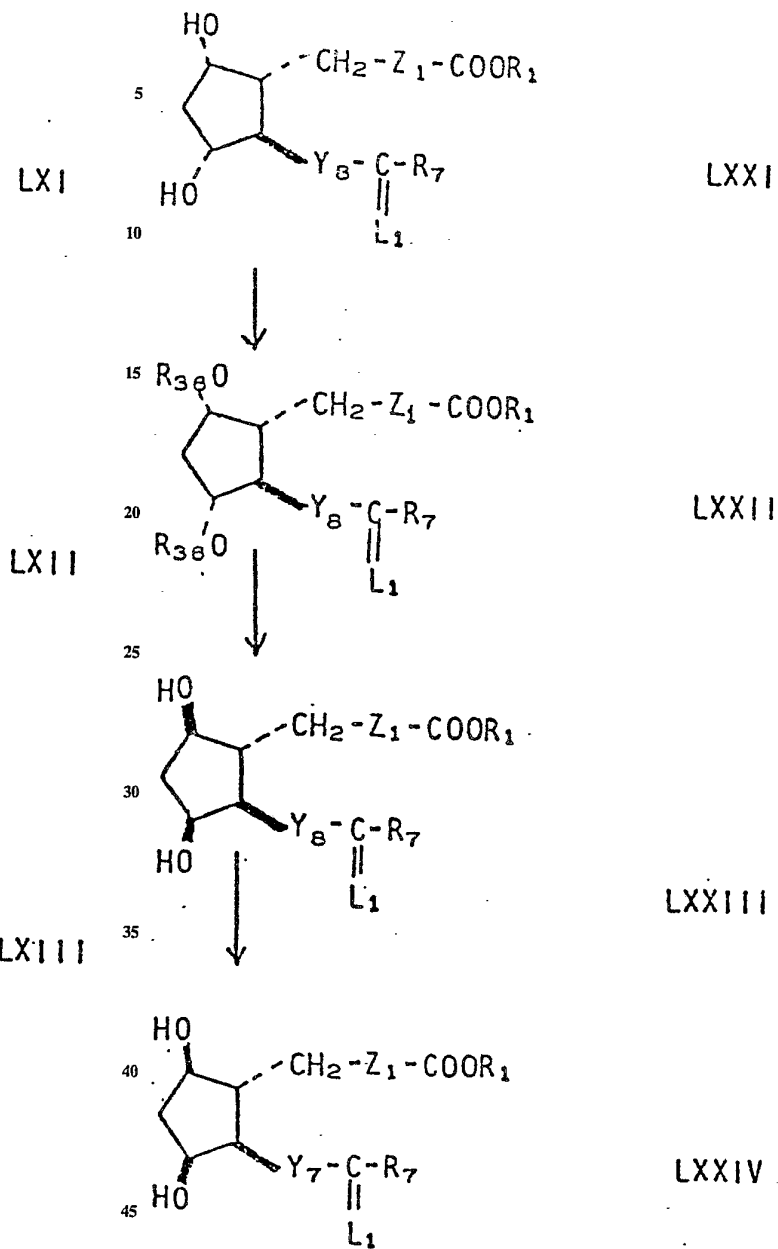
Schema C (Fortsetzung)



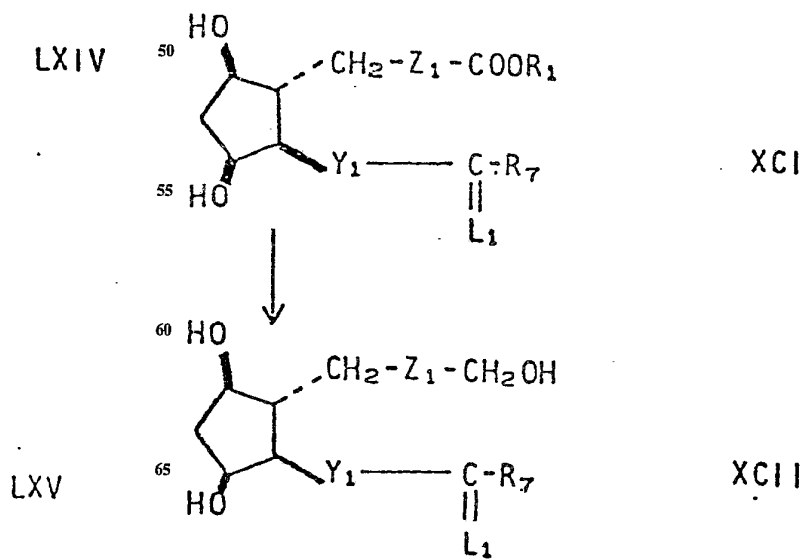
Schema D



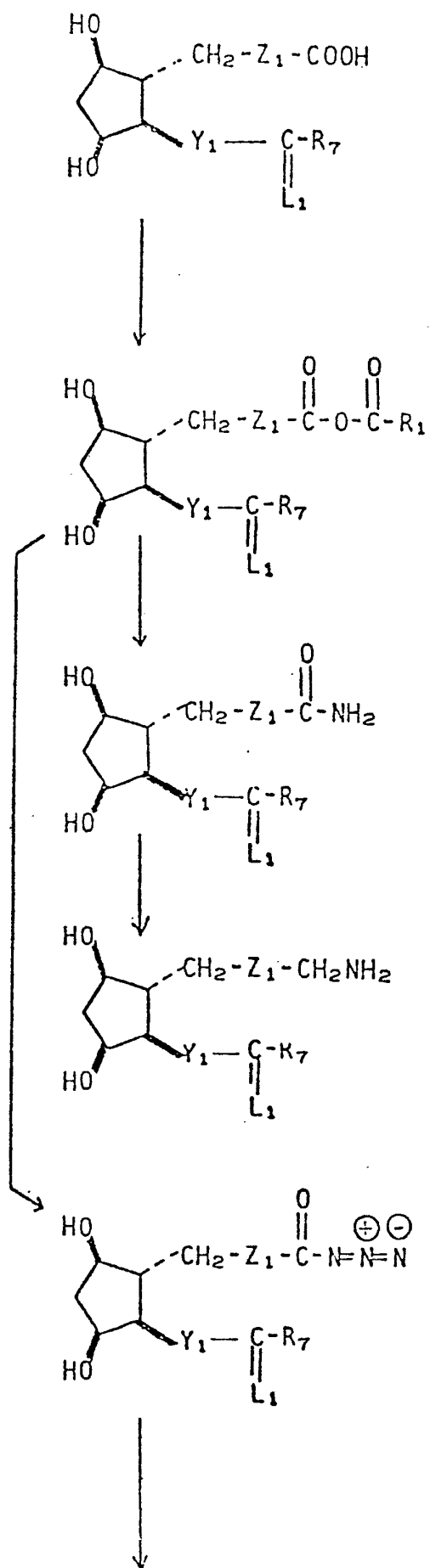
Schema E



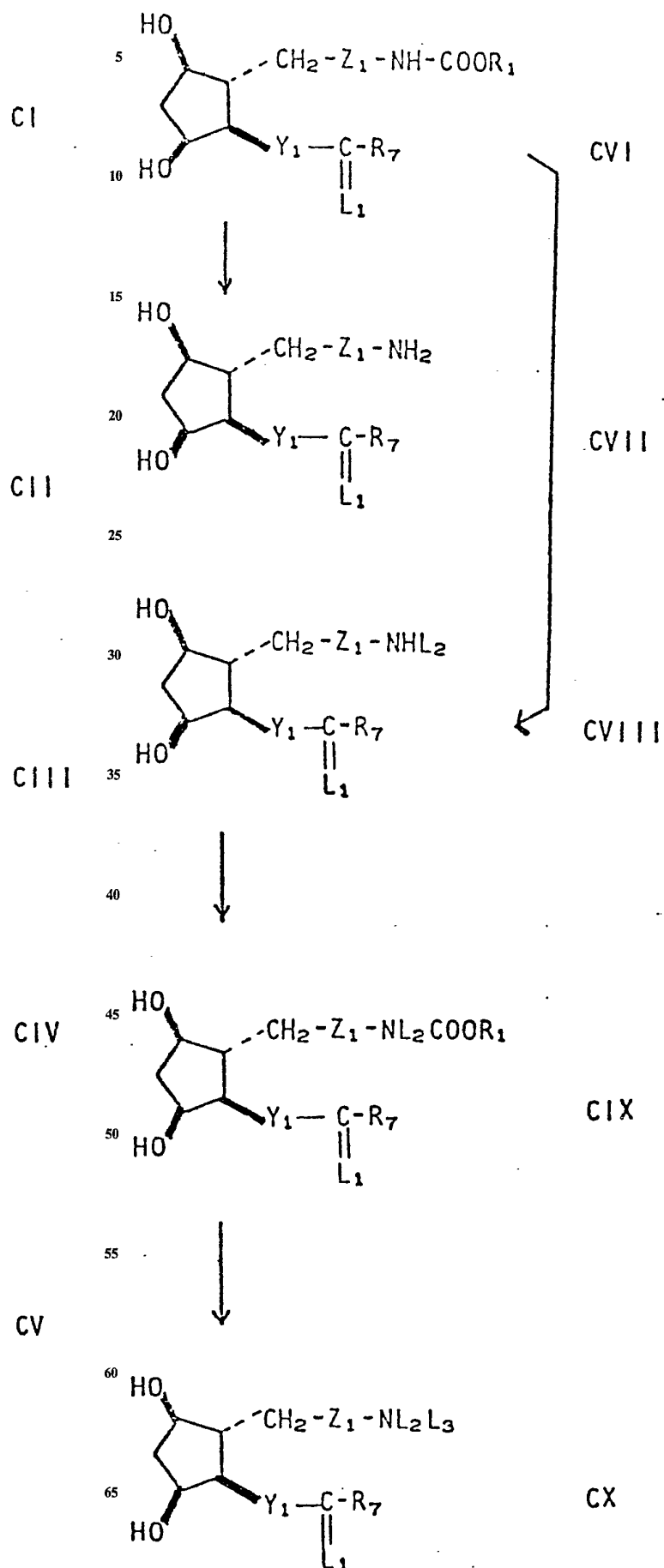
Schema F



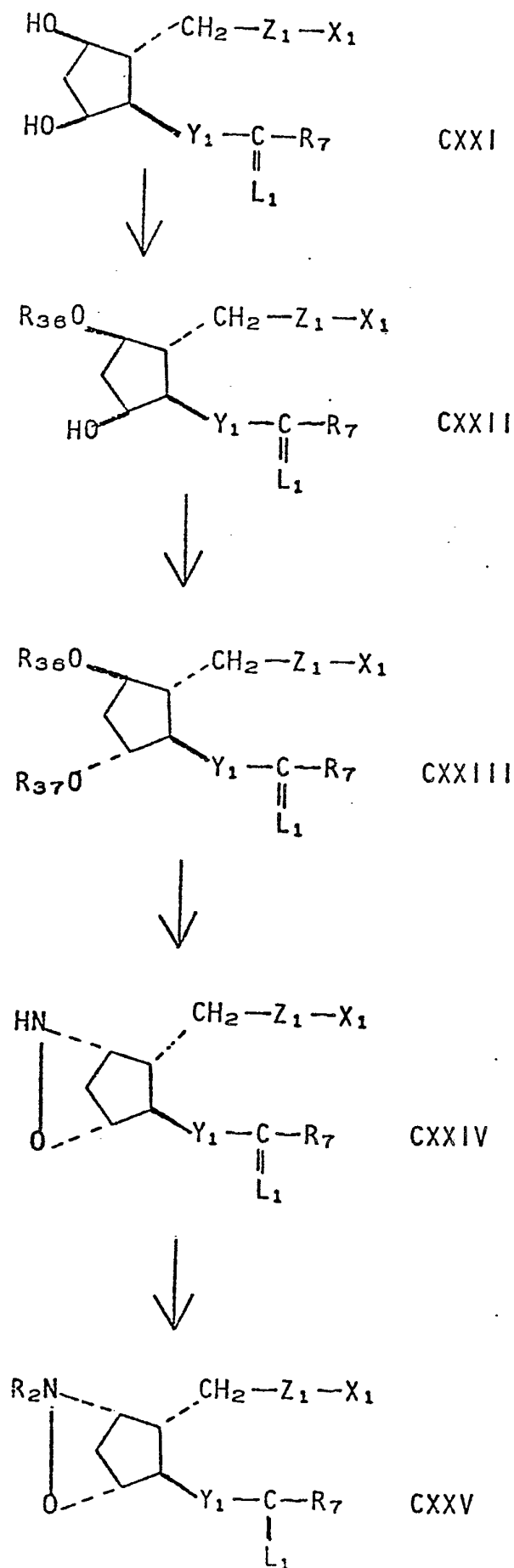
Schema G



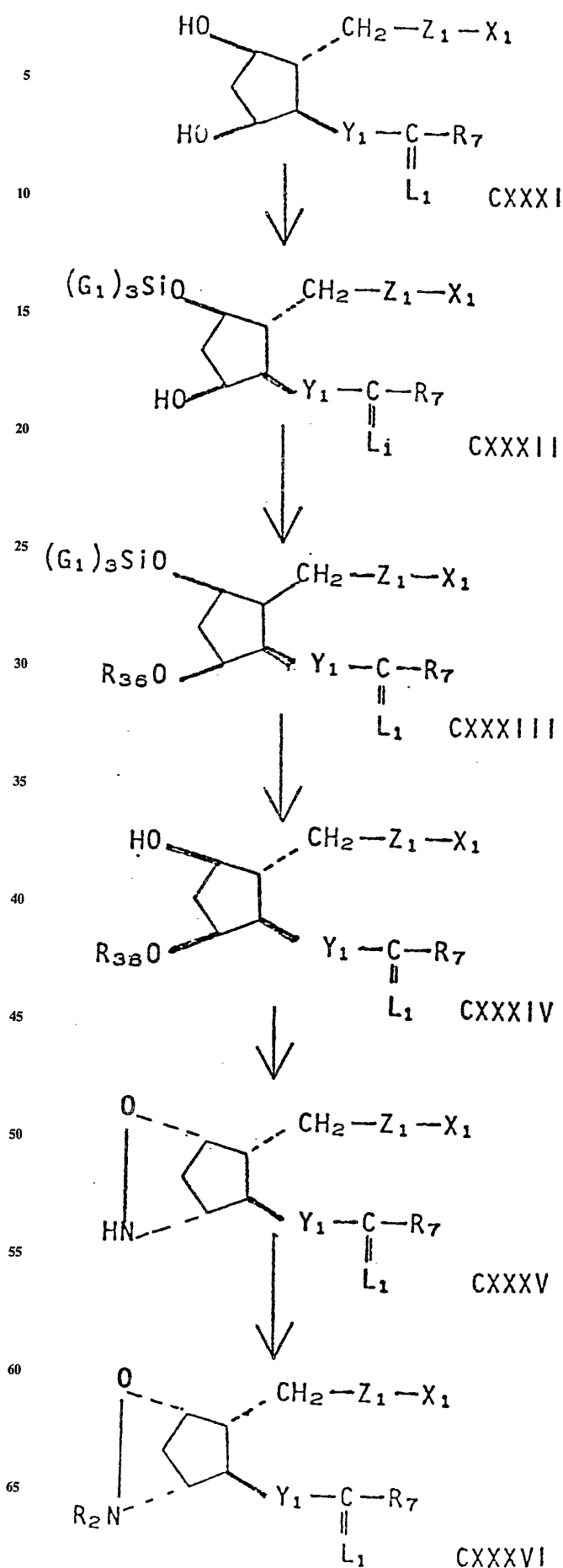
Schema G (Fortsetzung)



Schema H



Schema J





M₁₆ ist

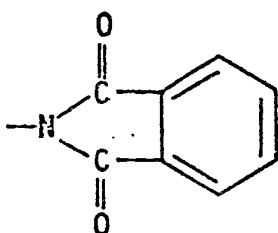


oder



worin R₁₀ eine Schutzgruppe bedeutet.

R₅ ist Wasserstoff oder Fluor. R₃₆ stellt eine nicht-reaktionsfähige organische Gruppe dar, die nachfolgend näher definiert wird, und sie ist Alkyl-, Aralkyl- oder Arylsulfonyl. Bequemerweise stellt R₃₆ einen durch Synthese leicht herstellbaren p-Toluolsulfonyl- oder Methylsulfonylrest dar. R₃₇ ist ein N-Phthalimidorest, nämlich



R₂₆ ist ein Kohlenwasserstoffrest, wie z.B. Alkyl, Aralkyl, Cycloalkyl und ähnliche. Beispiele für diese Kohlenwasserstoffreste sind u.a. 2-Methylbutyl, Iospentyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Tridecyl, Octadecyl, Benzyl, Phenäthyl, p-Methylphenäthyl, 1-Methyl-3-phenylpropyl, Cyclohexyl, Phenyl und p-Methylphenyl.

G₁ ist Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, Aralkyl mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder mit 1 oder 2 Fluor- oder Chloratomen oder mit 1 oder 2 Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiertes Phenyl, mit der Massgabe, dass in einem -Si(G₁)-Rest die verschiedenen Definitionen der Reste G₁ gleich oder verschieden sind.

R₉ ist eine Acylgruppe. Acylgruppen gemäss der Definition von R₉ umfassen:

- (a) Benzoyl;
- (b) Benzoyl, das mit 1 bis 5 Alkylresten mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Phenylalkyl mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen oder Nitro substituiert ist, mit der Massgabe, dass nicht mehr als zwei Substituenten von Alkyl verschieden sind, und dass die gesamte Anzahl der Kohlenstoffatome in den Substituenten nicht mehr als 10 Kohlenstoffatome beträgt, mit der weiteren Massgabe, dass die Substituenten gleich oder verschieden sind;
- (c) mit Alkoxy-carbonyl mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen substituiertes Benzoyl;
- (d) Naphthoyl;
- (e) Naphtoyl, das mit 1 bis 9 Alkylresten mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Phenylalkyl mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Nitro substituiert ist, mit der Massgabe, dass nicht mehr als zwei Substituenten an einem der vereinigten aromatischen Ringe verschieden von Alkyl sind und dass die Gesamtzahl der Kohlenstoffatome in den Substituenten in irgendeinem der vereinigten aromatischen Ringe nicht mehr als 10 Kohlenstoffatome beträgt, und schliesslich mit der weiteren Massgabe, dass die verschiedenen Substituenten gleich oder verschieden sind;

- (f) Alkanoyl mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen; oder
- (g) Formyl.

- 5 Bei Einführung dieser Acyl-Schutzgruppen in eine Hydroxylgruppen enthaltende Verbindung werden allgemein bekannte Methoden verwendet. So z.B. kann man eine aromatische Säure der Formel R₉OH, worin R₉ weiter oben definiert ist (nämlich Benzoesäure) mit der eine Hydroxygruppe enthaltende Verbindung in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels umsetzen, wie z.B. Schwefelsäure, Zinkchlorid oder Phosphorylchlorid; man kann aber auch ein Anhydrid der aromatischen Säure der Formel (R₉)₂O (nämlich Benzoesäureanhydrid) verwenden.
- 15 Vorzugsweise führt man jedoch das weiter oben beschriebene Verfahren aus, indem man ein entsprechendes Acylhalogenid, nämlich ein Halogenid der Formel R₉Hal, worin Hal Chlor, Brom oder Jod bedeutet, einsetzt. Z.B. setzt man Benzoylchlorid mit der eine Hydroxygruppe enthaltenden Verbindung in Gegenwart eines Chlorwasserstoff absorbierenden Mittels um, nämlich einem Amin, wie z.B. Pyridin, Triäthylamin oder ähnliche. Die Umsetzung kann unter den verschiedensten Bedingungen ausgeführt werden, unter Verwendung allgemein bekannter Methoden. Im allgemeinen setzt man milde Reaktionsbedingungen ein: Bei 20 bis 60°C Kontakt der Ausgangsstoffe in einem flüssigen Medium (nämlich Überschuss an Pyridin oder einem inerten Lösungsmittel, wie z.B. Benzol, Toluol oder Chloroform). Das Acylierungsmittel kann entweder in der stöchiometrischen Menge oder mit einem wesentlichen stöchiometrischen Überschuss eingesetzt werden.

- Als Beispiele für den Substituenten R₉ sind die folgenden Verbindungen in Form von Säuren der Formel (R₉OH) zugänglich, als Anhydride der Formel ((R₉)₂O) oder als Acylchloride der Formel (R₉Cl): Benzoyl, substituiertes Benzoyl, wie z.B. (2-, 3- oder 4-) Methylbenzoyl, (2-, 3- oder 4-) Äthylbenzoyl, (2-, 3- oder 4-) Isopropylbenzoyl, (2-, 3- oder 4-) tert-Butylbenzoyl, 2,4-Dimethylbenzoyl, 3,5-Dimethylbenzoyl, 2-Isopropyltoluyl, 2,4,6-Trimethylbenzoyl, Penta-methylbenzoyl, Alphaphenyl, (2-, 3- oder 4-) toluyl, (2-, 3- oder 4-) Phenäthylbenzoyl, (2-, 3- oder 4-) Nitrobenzoyl, (2,4-, 2,5- oder 2,3-) Dinitrobenzoyl, 2,3-Dimethyl-2-nitrobenzoyl, 4,5-Dimethyl-2-nitrobenzoyl, 2-Nitro-6-phenäthylbenzoyl, 3-Nitro-2-phenäthylbenzoyl; 2-Nitro-6-phenäthylbenzoyl, 3-Nitro-2-phenäthylbenzoyl: mono-verestertes Phthaloyl, Isophthaloyl oder Terephthaloyl; 1- oder 2-Naphthoyl; substituiertes Naphthoyl, nämlich (2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-) Methyl-1-naphthoyl, (2- oder 4-) Äthyl-1-naphthoyl, 2-Isopropyl-1-naphthoyl, 4,5-Dimethyl-1-naphthoyl, 6-Isopropyl-4-methyl-1-naphthoyl, 8-Benzyl-1-naphthoyl, (3-, 4-, 5-, oder 8-) Nitro-1-naphthoyl, 4,5-Dinitro-1-naphthoyl, (3-, 4-, 6-, 7- oder 8-) Methyl-1-naphthoyl, 4-Äthyl-2-naphthoyl und (5- oder 8-) Nitro-2-naphthoyl und Acetyl.

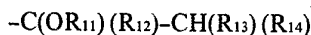
- Man kann daher Benzoylchlorid, 4-Nitrobenzoylchlorid, 3,5-Dinitrobenzoylchlorid oder ähnliche Verbindungen einsetzen, nämlich solche Verbindungen, die einen Rest R₉Cl enthalten, welcher der R₉-Gruppe entspricht. Falls das Acylchlorid nicht zugänglich ist, kann es aus der entsprechenden Säure und Phosphorpentachlorid nach bekannten Verfahren hergestellt werden. Es ist bevorzugt, dass die R₉OH-, (R₉)₂O- oder R₉Cl Reaktionsmittel keine voluminösen, hindernde Substituenten aufweisen, wie z.B. tertiäre Butylgruppen an beiden Ringkohlenstoffatomen, die der genannten Carbonylgruppe benachbart sind.

- Für Acylgruppen, die eine Inversion der Atome bedingen, ist im Schema D die Einführung sowie auch die Verwendung derartiger Gruppen nicht beschrieben.

Die Acylgruppen R₉ können durch Deacylierung entfernt

werden. Alkalimetallcarbonate werden wirkungsvoll bei Umgebungstemperatur für diesen Zweck eingesetzt. Zum Beispiel wird Calciumcarbonat in Methanol bei einer Temperatur von 25°C mit grossem Vorteil verwendet. R₁₀ stellt eine Schutz- bzw. Blockierungsgruppe dar. Diese Schutzgruppen, welche unter die Definition des Substituenten R₁₀ fallen, sind beliebige Gruppen, welche Hydroxyl-Wasserstoff ersetzen und weder von den eingesetzten Reaktionsmitteln angegriffen werden noch sich mit diesen umsetzen, wobei auf die Reaktionsmittel Bezug genommen wird, die man zum Ersatz von Hydroxylgruppen durch Wasserstoff bei der Herstellung der prostaglandinartigen Verbindungen verwendet. Verschiedene Schutzgruppen sind allgemein bekannt, z.B. die Tetrahydropyranylgruppe. Siehe E.J. Corey, Proceedings of the Robert A. Welch Foundation Conferences on Chemical Research, 12, Organic Synthesis, Seiten 51–79 (1969). Diese Schutzgruppen, welche sich als nützlich erwiesen haben, sind z.B.

- (a) Tetrahydropyranyl;
- (b) Tetrahydrofuranyl und
- (c) ein Rest der Formel

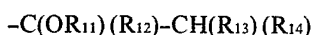


worin R₁₁ Alkyl mit 1 bis 18 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, Aralkyl mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder mit 1 bis 3 Alkylresten mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiertes Phenyl bedeutet, worin weiter R₁₂ und R₁₃ Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Phenyl, substituiert mit 1, 2 oder 3 Alkylresten mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen sind, oder, wenn man R₁₂ und R₁₃ zusammennimmt, Gruppen der folgenden Formel bedeuten $-(CH_2)_a-$ oder $-(CH_2)_b-O-(CH_2)_c$, worin a 3, 4 oder 5 ist, oder b 1, 2 oder 3 bedeutet und c 1, 2 oder 3 ist, mit der Massgabe, dass b + c 2, 3 oder 4 ist und mit der weiteren Massgabe, dass R₁₂ und R₁₃ gleich oder verschieden sind, und dass in der oben genannten Formel R₁₄ Wasserstoff oder Phenyl bedeutet.

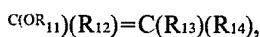
Falls die Schutz- bzw. Blockierungsgruppe R₁₀ Tetrahydropyranyl bedeutet, so kann man die entsprechenden Tetrahydropyranyläther-Derivate beliebiger Hydroxyreste von PG-artigen Zwischenverbindungen herstellen, indem man eine hydroxylgruppenhaltige Verbindung mit 2,3-Dihydropyran in einem inerten Lösungsmittel umsetzt, z.B. Dichlormethan, in Gegenwart eines Säurekondensationsmittels, z.B. p-Toluolsulfonsäure oder Pyridin-hydrochlorid. Das Dihydropyran wird in einem grossen stöchiometrischen Überschuss verwendet, vorzugsweise 4 bis 10 Mal mehr, als die stöchiometrische Menge beträgt. In der Regel ist die Reaktion innerhalb einiger Stunden bei einer Temperatur von 20 bis 50°C vollständig.

Falls die Blockierungsgruppe Tetrahydrofuranyl ist, so verwendet man 2,3-Dihydrofuran, wie es weiter oben beschrieben ist, anstelle von 2,3-Dihydropyran.

Falls die Blockierungsgruppe die folgende Formel aufweist



worin R₁₁, R₁₂, R₁₃ und R₁₄ weiter oben definiert sind, so verwendet man als entsprechendes Reagens vorzugsweise Vinyläther, nämlich Isobutylvinylether oder beliebige Vinyläther der Formel



worin R₁₁, R₁₂, R₁₃ und R₁₄ weiter oben definiert sind; oder man kann ungesättigte zyklische oder heterozyklische Verbindungen einsetzen, wie z.B. 1-Cyclohexen-1-yl-methyl-

äther oder 5,6-Dihydro-4-methoxy-2H-pyran. Siehe C.B. Reese et al., Journal of the Chemical Society 89, 3366 (1967). Die Reaktionsbedingungen für derartige Vinyläther und ungesättigte Verbindungen sind denjenigen ähnlich, wie sie für die weiter oben beschriebenen Dihydropyran-Verbindungen beschrieben wurden.

Die Blockierungsgruppen gemäss R₁₀ werden gewöhnlich durch eine milde saure Hydrolyse entfernt. So z.B. durch die Umsetzung mit (1) Chlorwasserstoffsäure in Methanol; (2) mit einer Mischung aus Essigsäure, Wasser und Tetrahydrofuran; oder (3) mit wässriger Zitronensäure oder wässriger Phosphorsäure in Tetrahydrofuran bei einer Temperatur, die weniger als 55°C beträgt, wobei eine Hydrolyse der Blockierungsgruppe erzielt wird.

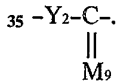
Der Substituent R₃₄ stellt eine Hydroxy-Wasserstoff ersetzende Gruppe dar, welche hier als Acyl-Schutzgruppe gemäss R₉ definiert wurde, eine Blockierungsgruppe gemäss der Definition von R₁₀ oder eine Silylgruppe, die unter die Formel $-Si(G_1)_3$ fällt. R₃₅ ist entweder eine R₁₀-Blockierungsgruppe oder eine Silylgruppe, welche unter die Formel $-Si(G_1)_3$ fällt.

«n» bedeutet 1 oder 2.

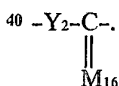
Z₂ bedeutet $cis-CH=CH-CH_2-(CH_2)_g-C(R_5)_2-$, $cis-CH_2-CH=CH-(CH_2)_g-CH_2-$, $-(CH_2)_3-(CH_2)_g-C(R_5)_2-$ oder $-CH_2-O-CH_2-(CH_2)_g-CH_2-$, worin R₅ und g weiter oben definiert sind.

Z₃ ist Oxa oder Methylen.

Y₂ bedeutet $cis-CH=CH-$ oder $trans-CH=CH-$. Y₃ ist $cis-CH=CH-CH_2-$ oder $trans-CH=CH-CH_2-$. Y₄ bedeutet $cis-CH=CH-CH_2-$, $trans-CH=CH-CH_2-$, $-(CH_2)_3-$ oder $trans-CH=C(Hal)-CH_2-$, worin Hal Chlor, Brom oder Jod ist. Y₆ ist gleich Y₃ oder bedeutet $-(CH_2)_3-$ oder $-C=C-CH_2-$. Y₇ ist gleich Y₃ oder bedeutet die Gruppe



Y₈ ist gleich Y₃ oder bedeutet

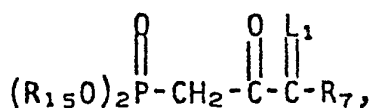


In den Schemata A–G sind Verfahren zur Herstellung von Ausgangsmaterialien dargestellt, die sich bei der Synthese der neuen, hier erwähnten, Prostaglandin-Analoga als nützlich erwiesen haben. Insbesondere sind in den Schemata A–C Methoden angeführt, nach welchen 15-Desoxy-11β-PGF_β-Verbindungen hergestellt werden können. In den Schemata D und E werden Methoden für die Diepimerisierung von PGF_{2α}-Verbindungen in die entsprechenden 11β-PGF_{2β}-Verbindungen gezeigt. Die Schemata F und G zeigen Verfahren, wobei man die C-1 Carboxylsäuren, hergestellt nach den vorher angegebenen Schemata, in die entsprechenden C-1 Alkohole und C-1 primären, sekundären oder tertiären Amine überführt.

In Schema A ist eine Methode beschrieben, nach welcher man bicyclische Lactonaldehyde der Formel XXI, die entweder als optisch aktive Verbindungen oder als Racemat bekannt sind, in Verbindungen der Formel XLI überführt, nämlich in 15-Desoxy-11β-PGF_β-Verbindungen.

Die Verbindung der Formel XXII wird aus der Verbindung der Formel XXI durch eine Wittig-Oxoalkylierung hergestellt. Die Reagenzien für diese Umsetzung sind entweder bekannt oder man kann sie unter Anwendung bekannter Methoden herstellen. Man erhält das Transeanon-Lacton auf stereospezifischem Weg. Siehe als Referenz D.H. Wadsworth et al., Journal of Organic Chemistry 30, 680 (1965).

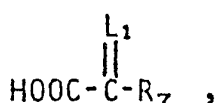
Bei der Herstellung einer Verbindung der Formel XXII kann man bestimmte Phosphonate in die Wittig-Reaktion einsetzen. Diese Phosphonate weisen die folgende allgemeine Formel auf



worin L_1 und R_7 weiter oben definiert sind und R_{15} Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet.

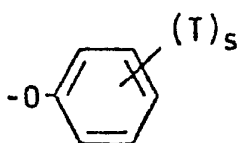
Die Phosphate der weiter oben angeführten allgemeinen Formel werden nach bekannten Verfahren hergestellt. Siehe Wadsworth et al. wie weiter oben erwähnt.

Bequemerweise werden die entsprechenden aliphatischen Säureester mit dem Anion Dimethylmethylphosphonat kondensiert, das unter Verwendung von *n*-Butyllithium hergestellt wurde. Für diesen Zweck kann man Säuren der folgenden allgemeinen Formel einsetzen.



welche in Form ihrer Niederalkylester, vorzugsweise als Methyl- oder Äthylester, verwendet werden. Die Methylester können z.B. leicht durch die Umsetzung der entsprechenden Säuren mit Diazomethan erhalten werden.

So z.B., wenn R_7 die folgende Bedeutung hat



worin T und s weiter oben definiert sind und R_3 und R_4 des Restes L_1 beide Wasserstoff bedeuten, sind die entsprechenden Phenoxy- oder substituierten Phenoxyessigsäuren bekannt oder nach bekannten Methoden leicht zugänglich. Derartige bekannte Verbindungen sind solche, in welchen der Rest R_7 die folgende Bedeutung hat: Phenoxy, (o-, m- oder p-)Tolyloxy, (o-, m-, oder p-)Äthylphenoxy, 4-Äthyl-o-tolyloxy, (o-, m- oder p-)Propyl-phenoxy, (o-, m oder p-)t-Butylphenoxy, (o-, m- oder p-) Fluorphenoxy-, 4-Fluor-2,5-xylyloxy, (o-, m- oder p-)Chlorphenoxy (2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-)Dichlorphenoxy (o-, m- oder p-)Trifluormethylphenoxy oder (o-, m- oder p-) Methoxyphenoxy.

Ausserdem sind viele der 2-Phenoxy- oder substituierte Phenoxypropionsäuren leicht erhältlich und daher sind sie sehr nützlich für die Herstellung der Säuren der weiter oben angeführten Formel, worin nur ein einziger der Substituenten R_3 und R_4 der Gruppe L_1 Methyl bedeutet und R_7 Phenoxy oder substituiertes Phenoxy ist. Diese 2-Phenoxy- oder 2-substituierten Phenoxypropionsäuren umfassen solche Verbindungen, in welchen der Rest R_7 die folgende Bedeutung hat: p-Fluorphenoxy-, (o-, m- oder p-)Chlorphenoxy, (2,3, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-)Dichlorphenoxy, (4- oder 6-Chlor-o-tolyloxy-, Phenoxy (o-, m- oder p-)Tolyloxy, 3,5-Xylyloxy, oder m-Trifluormethylphenoxy.

Schliesslich sind viele 2-Methyl-2-phenoxy- oder (2-substituierte) Phenoxypropionsäuren zugänglich, die sich zur Herstellung der weiter oben genannten Säuren als nützlich erweisen, in welchen R_3 und R_4 der Gruppe L_1 beide Methyl sind und R_7 Phenoxy oder substituiertes Phenoxy ist. Die 2-Methyl-2-phenoxy- oder (2-substituierten) Phenoxypropionsäuren umfassen solche, in welchen der Rest R_7 z.B. die

folgende Bedeutung hat: Phenoxy, (o-, m- oder p-)Chlorphenoxy, (2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-)Dichlorphenoxy.

Andere mit Phenoxy substituierte Säuren können leicht nach bekannten Methoden hergestellt werden, z.B. durch die Williamson-Synthese von Äthern unter Verwendung einer α -halogen-aliphatischen Säure oder eines Esters derselben mit Natriumphenoxid oder einem substituierten Natriumphenoxid. So wird das (T)_s-substituierte Natriumphenoxid z.B. mit einer -chloraliphatischen Säure oder dem Alkylester-Derivat dieser Säure unter Erwärmen umgesetzt, wobei man die Säure der weiter oben angegebenen Formel erhält, die man dann aus der Reaktionsmischung durch Anwendung üblicher Reinigungsmethoden isolieren kann. Es sind weitere mit Phenyl substituierte Säuren der weiter oben angegebenen Formel zugänglich, in welchen R_7 Phenyl, Benzyl, Phenylallyl oder substituiertes Phenyl, Benzyl oder Phenylallyl bedeutet.

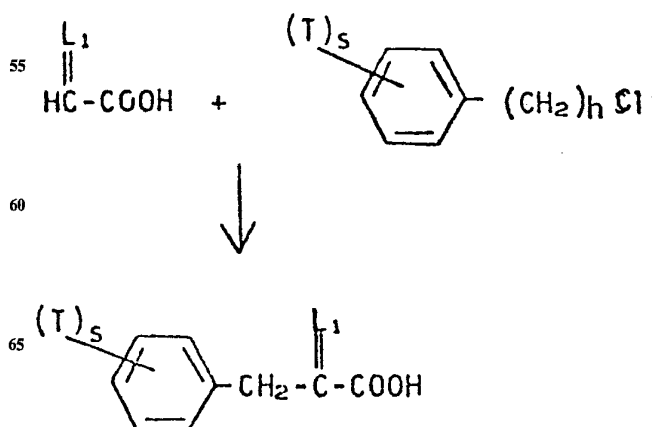
So z.B., wenn R_3 und R_4 der Gruppe L_1 beide Wasserstoff sind und h 1 bedeutet, können die folgenden Phenyl- oder substituierten Phenylpropionsäuren erhalten werden: (o-, m- oder p-) Chlorphenylpropionsäure, p-Fluorphenylpropionsäure, m-Trifluormethylphenylpropionsäure, (o-, m- oder p-)Methylphenylpropionsäure, (o-, m- oder p-)Methoxyphenylpropionsäure, (2,4-, 2,5- oder 3,4-)Dichlorphenylpropionsäure, (2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6- oder 3,4-) Dimethylphenyl- oder (2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, oder 3,5-)Dimethoxyphenylpropionsäure.

Wenn nur ein einziger Substituent R_3 und R_4 der Gruppe L_1 Methyl bedeutet und h 1 ist, so sind z.B. die folgenden 2-Methyl-3-phenyl- oder substituierten Phenylpropionsäuren zugänglich: Phenyl-, o-Chlorphenyl-, (o- oder p-)Methylphenyl-, (o-, m- oder p-)Methoxyphenyl-, (2,4- oder 3,4-)Difluorphenyl-, 2,3-Dimethylphenyl- und (2,3-, 3,4- oder 4,5-)Dimethoxyphenylpropionsäure.

Wenn beide Reste R_3 und R_4 Methyl sind und h eins bedeutet, so sind zum Beispiel die folgenden 2,2-Dimethyl-3-phenyl- oder substituierten Phenylpropionsäuren zugänglich: Phenyl- und p-Methylphenylpropionsäure.

Wenn nur ein einziger der Substituenten R_3 und R_4 Fluor bedeutet und h 1 ist, so ist z.B. die 2-Fluor-3-phenyl-propionsäure erhältlich.

Die Phenyl-substituierten Säuren (die weiter oben beschrieben sind und worin R_7 Benzyl bedeutet) können nach bekannten Verfahren hergestellt werden, so z.B., indem man eine Mischung aus der entsprechenden Methyl oder mit Fluor substituierten Essigsäure, einem sekundären Amin (wie z.B. Diisopropylamin), *n*-Butyllithium und einem organischen Verdünnungsmittel (z.B. Tetrahydrofuran) mit dem entsprechenden substituierten Phenylallyl- oder Benzylchlorid umsetzt. So erhält man die weiter oben genannte Säure, wie es in dem nachfolgenden Reaktionsschema angegeben ist (wenn h verschieden von Null ist):



Die weiter oben genannte Umsetzung verläuft sehr ruhig, gewöhnlich bei 0°C. Die erhaltene Säure kann nach üblichen Methoden isoliert werden.

Viele der Säuren der weiter oben angeführten Formel, in welche R₇ n-Alkyl bedeutet, sind leicht zugänglich. So z.B., wenn R₃ und R₄ der Gruppe L₁ beide Wasserstoff bedeuten, kann man die folgenden entsprechenden Säuren erhalten: Butter-, Pentan-, Hexan-, Heptan- und Octansäure.

So z.B., wenn ein einziger Rest R₃ und R₄ der Gruppe L₁ Methyl ist, so sind die folgenden 2-Methylalkansäuren zugänglich: Butter-, Pentan-, Hexan-, Heptan- und Octansäure.

Z.B., wenn einer der Substituenten R₃ und R₄ der Gruppe L₁ Fluor bedeutet, so sind die folgenden 2-Fluoralkansäuren zugänglich: Butter-, Pentan-, Hexan-, Heptan- und Octansäure.

Die Säuren der weiter oben genannten Formel, worin R₇ Alkyl ist und R₃ und R₄ der Gruppe L₁ Fluor bedeuten, können bequemerweise aus den entsprechenden 2-Oxoalkansäuren hergestellt werden, nämlich Butter-, Pentan-, Hexan-, Heptan- und Octansäure. Die Umwandlung dieser 2-Oxoalkansäuren in die entsprechenden 2,2-Difluoralkansäuren verläuft nach bekannten Verfahren unter Verwendung von ketonischen Fluorinierungsmitteln. Z.B. kann man mit Vorteil MoF₆ · BF₃ für die Fluorinierung einsetzen. Siehe Mathey et al., *Tetrahedron Lett.* 27, 2965 (1971).

Die Verbindung der Formel XXIII kann aus der Verbindung der Formel XXII durch wahlweise Photoisomerisation hergestellt werden, wenn Y₂ -CH=CH- bedeutet, gefolgt von der Abtrennung der entstandenen trans-cis-Mischung der Isomeren. Die Photoisomerisation verläuft unter Verwendung einer üblichen Photon-Erzeugungsquelle, die fähig ist, Photonen zu erzeugen, deren Wellenlänge in einem Bereich von etwa 2800 bis 4000 Angström liegt. Man bevorzugt die Verwendung einer üblichen Photon-Erzeugungsquelle, die fähig ist solche Photonen zu produzieren, deren Wellenlänge etwa 3500 Angström beträgt. Die Bestrahlung wird solange fortgesetzt, bis man eine Gleichgewichtsmischung der cis- und trans-Isomeren erhält. Der Verlauf der Photoisomerisation wird bequemerweise nach üblichen Methoden überwacht, wie z.B. mit Silicagel-Dünnschichtchromatographie (TLC). Die entstandene Gleichgewichtsmischung kann dann unter Anwendung üblicher Methoden getrennt werden. Z.B. kann man mit Vorteil Silicagel-Chromatographie anwenden.

Die Verbindung der Formel XXIV wird aus dem 3-Oxo-bicyclischen-lacton der Formel XXIII durch Umwandlung des 3-Oxoteils der Gruppe M₉ hergestellt.

Das weiter oben genannte 3-Oxo-bicyclische-lacton wird in das entsprechend 3α- oder 3β-Hydroxy-bicyclische-lacton umgewandelt, worin M₉ die folgende Bedeutung hat



oder



Dabei wird der 3-Oxoteil reduziert, gefolgt von der Trennung der 3α- und 3β-Hydroxyepimeren. Für diese Reduktion setzt man gewöhnlich bekannte ketonische Carbonylreduktionsmittel ein, die weder Ester- noch Säuregruppen oder Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindungen reduzieren (für den Fall, dass eine derartige Reduktion nicht erwünscht ist). Beispiele für diese Mittel sind die Metall-Borhydride, insbesondere Natrium-, Kalium- und Zinkborhydride, Lithium(tri-ter-butoxy)-aluminiumhydrid, Metall-tri-alkylborhydride,

wie z.B. Natriumtrimethoxyborhydrid, Lithiumborhydrid und ähnliche. In denjenigen Fällen, wo keine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindungen vorhanden sind, verwendet man Borane, wie z.B. Disiamylboran, (Bis-3-methyl-2-butyl-boran).

Zur Herstellung einer der reinen C-15 Epimer-Verbindung trennt man nach bekannten Verfahren die 15-Epimer-Verbindung aus der Mischung ab. Z.B. setzt man vorzugsweise Silicagel-Chromatographie ein.

Die Verbindung der Formel XXV wird aus der Verbindung der Formel XXIV durch Deacylierung hergestellt, wie weiter oben beschrieben ist. Die Verbindung der Formel XXVI wird dann aus der Verbindung der Formel XXV hergestellt, indem man beliebige freie Hydroxygruppen durch Blockierungsgruppen gemäß R₁₀ besetzt, wobei dieses Verfahren weiter oben beschrieben ist. Dann stellt man die Verbindung der Formel XXVII aus der Verbindung der Formel XXVI durch Reduktion der Verbindung der Formel XXVI her, wobei aus dem Lacton ein Lactol entsteht. Bekannte Methoden werden verwendet. So z.B. setzt man Diisobutylaluminiumhydrid bei -60 bis -70°C ein.

Die Verbindung der Formel XXVII unterliegt einer Kondensation und geht in den Enoläther der Formel XXVIII über. Für diesen Zweck ist ein Kohlenwasserstoffoxyd- und insbesondere ein Alkoxymethylentriphenylphosphoran nützlich. Siehe Levine, *Journal of the American Chemical Society* 80, 6150 (1958). Das Reagenz wird auf bequeme Weise aus dem entsprechenden quarternären Phosphoniumhalogenid in einer Base hergestellt, wie z.B. Butyllithium oder Phenyllithium, bei niedriger Temperatur, wie z.B. vorzugsweise unterhalb von -10°C. Das Lactol der Formel XXVII wird mit dem weiter oben genannten Reagenz vermischt und die Kondensation verläuft glatt innerhalb eines Temperaturbereiches von -30°C bis +30°C. Bei höheren Temperaturen ist das Reagenz nicht stabil, hingegen bei niedrigeren Temperaturen ist die Kondensationsgeschwindigkeit unerwünscht langsam. Beispiele von Alkoxymethylentriphenylphosphoranen, die für die weiter oben beschriebenen Zwecke bevorzugt sind, sind Methoxy-, Äthoxy-, Propoxy-, Isopropoxy-, Butoxy-, Isobutoxy-, s-Butoxy- und t-Butoxy-methylentriphenylphosphoran. Verschiedene Kohlenwasserstoffoxymethylentriphenylphosphorane, die gegebenenfalls für die Alkoxymethylentriphenylphosphorane eingesetzt werden und sich dementsprechend für die Herstellung der Zwischenverbindungen der Formel XXVII eignen, worin R₂₆ ein Kohlenwasserstoffrest ist, sind z.B. Alkoxy-, Aralkoxy-, Cycloalkoxy- und Aryloxymethylentriphenylphosphorane. Beispiele für diese Kohlenwasserstoffoxytri-phenylphosphorane sind 2-Methylbutoxy-, Isopentyloxy-, Heptyloxy-, Octyloxy-, Nonyloxy-, Tridecyläthoxy-, 1-Methyl-3-phenylpropyloxy-, Cyclohexyloxy-, Phenoxy- und p-Methylphenoxy-, Phoxymethylentriphenylphosphoran. Siehe *Organic Reactions*, Band 14, Seiten 346-348, John Wiley and Sons, New York, New York (1965). Die Enol-Zwischenverbindung der Formel XXVIII werden dann zu den Lactolen der Formel XXIX hydrolysiert. Diese Hydrolyse führt man unter sauren Bedingungen durch, z.B. mit Perchlorsäure oder Essigsäure. Tetrahydrofuran ist für diese Reaktionsmischung ein geeignetes Verdünnungsmittel. Man verwendet Reaktionstemperaturen von 10° bis 100°C. Die notwendige Zeit für die Hydrolyse ist teilweise durch die Temperatur der Hydrolyse und der Verwendung von Essigsäure-Wasser-Tetrahydrofuran bei etwa 60°C bestimmt, und in der Regel genügen einige Stunden, um die Hydrolyse zu beenden.

Die Verbindung der Formel XXX wird dann aus der Verbindung der Formel XXIX durch Oxidation der Verbindung XXIX hergestellt, wobei man das Lactol in ein Lacton überführt. Diese Umwandlung wird z.B. unter Verwendung von

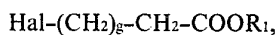
Silberoxid als Oxidationsmittel durchgeführt, und anschliessend folgt die Behandlung mit Pyridin-Hydrochlorid. Die Herstellung der Verbindung der Formel XXXI erfolgt aus der Verbindung der Formel XXX durch Umwandlung vorhandener freier Hydroxygruppen in Blockierungsgruppen gemäss R₁₀, wobei man das weiter oben beschriebene Verfahren für eine derartige Umwandlung anwendet. Anschliessend stellt man die Verbindung der Formel XXXII (worin n 2 ist) aus der Verbindung der Formel XXXI durch Reduktion der Verbindung der Formel XXXI her, wobei das Lacton in ein Lactol übergeht. So z.B. verwendet man Diisobutylaluminiumhydrid, wie weiter oben für die Reduktion von Lactonen in Lactole beschrieben wurde. Die Verbindung der Formel XXXII kann alternativ auch durch die Formel XXVII dargestellt werden, für den Fall, dass n 1 ist.

Die Verbindung der Formel XXXV wird aus der Verbindung der Formel XXXII durch eine Wittig-Carboxyalkylierung hergestellt, unter Verwendung des entsprechenden (ω-Carboxyalkyl)-triphenylphosphoniumbromids mit Natriumdimethylsulfinylcarbamid bei Umgebungstemperatur und Zugabe des Lactols der Formel XXXII. Anschliessend führt man den auf diese Weise gebildeten Carboxywasserstoff der Verbindung unter Anwendung bekannter Verfahren und Methoden, die weiter oben beschrieben sind, in einen Substituenten R₁ über. Entsprechend stellt man Verbindungen der Formel XXXV, cis-4,5-didehydro-PGF_{1α}- oder PGF_{2α}-artige Verbindung her.

Die Verbindung der Formel XXXVI wird dann aus der Verbindung der Formel XXXV durch katalytische Hydrierung der Verbindung der Formel XXXV hergestellt. Man setzt für diese Umwandlung von PG₂-artigen Verbindungen in PG₁-artigen Verbindungen bekannte Methoden ein. So kann man z.B. Metallkatalysatoren (wie z.B. Palladium) auf einem geeigneten Träger (z.B. Kohle) bei etwa 0°C in einer Wasserstoffatmosphäre verwenden. Siehe B. Samuelsson, *Journal of Biological Chemistry*, 239, 491 (1974).

Das Lactol der Formel XXXII wird in die entsprechende 5-oxa-PGF_{1α}-artige Zwischenverbindung der Formel XXXIV zuerst durch Reduktion des Lactols der Formel XXXII umgewandelt, z.B. mit wässrigem metallonischem oder äthanolischem Natriumborhydrid, wobei die Verbindung der Formel XXXIII entsteht. Alternativ und bevorzugt stellt man die Verbindung der Formel XXXIII in einer einstufigen Reaktion durch Reduktion des Lactons der Formel XXVI her, z.B. mit Lithium, Aluminiumhydrid oder Diisobutylaluminiumhydrid bei einer Temperatur von 0 bis 35°C.

Zur Herstellung der Verbindung der Formel XXXIV verwendet man eine Williamson-Synthese. So z.B. wird eine Verbindung der Formel XXXIII mit einem Halogenalkanoat der Formel



kondensiert, in welcher Formel Hal Chlor, Brom oder Jod bedeutet und g weiter oben definiert ist. Üblicherweise führt man die Umsetzung in Gegenwart einer Base durch, z.B. n-Butyllithium, Phenyllithium, Trimethylolithium, Natriumhydrid oder Kalium-t-butoxid.

Alternativ und bevorzugt setzt man ein ortho-4-Bromalkanoat ein. Derartige Reagenzien sind im Handel erhältlich oder man kann sie nach bekannten Methoden herstellen, wie z.B. aus einem entsprechenden Halogenitril über das entsprechende Iminoester-hydrohalogenid, wie nachfolgend beschrieben werden soll.

Die Kondensation wird üblicherweise in einem Lösungsmittel, wie z.B. Tetrahydrofuran oder Dimethylsulfoxid durchgeführt, oder insbesondere, falls man eine Organolithium-Verbindung verwendet, vorzugsweise in Dimethylfor-

mamid oder Hexamethylphosphoramid durchgeführt. Die Reaktion verläuft bei einer Temperatur von -20 bis 50°C glatt, aber es wird bevorzugt, bei Zimmertemperatur zu arbeiten. Nach erfolgter Kondensation erhält man die Verbindung der Formel XXXIV nach bekannten Verfahren, z.B. durch Hydrolyse in kalter verdünnter Mineralsäure.

Dann wird die Verbindung der Formel XXXVII aus einer Verbindung der Formel XXXIV, XXXV oder XXXVI hergestellt, indem man erst vorhandene Blockierungsgruppen gemäss R₁₀ hydrolysiert und anschliessend gegebenenfalls etwaig vorhandene gemischte C-15-Epimere trennt (nämlich, wenn eine solche Trennung bisher noch nicht stattgefunden hat). Bei der Hydrolyse wendet man saure Bedingungen an, wie weiter oben beschrieben ist.

Dann stellt man die Verbindung der Formel XXXVIII aus der Verbindung der Formel XXXVII durch eine 9,11-Diepimerisierung her. Entsprechend werden bei dieser Umwandlung die neuen 9α- und 11α-Hydroxylreste in die 9β- und 11β-Konfiguration umgewandelt, wie es bei der Verbindung der Formel XXXVIII der Fall ist. Verfahren, durch welche diese 9,11-Diepimerisierung erzielt werden kann, sind allgemein bekannt und in den Schemata D und E beschrieben.

Die tri-sekündären Hydroxyl-Verbindungen der Formel XXXVIII werden dann in das entsprechende Triacylat oder tris-äther der Formel XXXIX umgewandelt, indem man jede der sekundären Hydroxylgruppen der Verbindung der Formel XXXVIII mit einer Hydroxy-Wasserstoff ersetzenden Gruppe ersetzt, gemäss R₃₄. Verfahren für die Einführung dieser Hydroxy-Wasserstoff ersetzenden Gruppen gemäss R₃₄ sind weiter oben beschrieben.

Dann stellt man die Verbindung der Formel XL aus einer Verbindung der Formel XXXIX durch reduktive Allyl-Desoxydation her. Bei dieser Umwandlung wird der Sauerstoff, der sich am Kohlenstoff C-15 der Verbindung der Formel XXXIX befindet, durch Wasserstoff ersetzt. Ausserdem, falls die Verbindung der Formel XXXIX ein 9,11-Diacylat ist, werden durch die vorliegende Umwandlung diese C-9- und C-11-Acylgruppen hydrolysiert und man erhält das 9,11-Dihydroxyprodukt der Formel XLI.

Die Umwandlung wird ausgeführt, indem man die Verbindung der Formel XXXIX in Form der freien Säure einsetzt, oder, falls ein C-1 Alkohol, welcher der Carbonsäure der Formel XL entspricht, gewünscht wird, den C-1 Niederalkylester der Formel XXXIX (R₁ ist Niederalkyl) verwendet. Falls die Verbindung der Formel XXXIX einen Ester darstellt und die Herstellung der entsprechenden Säure erwünscht ist, dann setzt man die nachfolgend beschriebenen Verseifungsmethoden ein.

Die Allyl-Desoxydation verläuft, indem man die 11β-PGF_β-Verbindung in Ammoniak oder einem primären (Niederalkyl)-amin-Lösungsmittel zusammen mit einem ätherhaltigen organischen Co-Lösungsmittel, wie z.B. Tetrahydrofuran, Diäthyläther oder Dioxan, auflöst. Zu der Reaktionsmischung wird ein Alkalimetall oder ein Erdalkalimetall hinzugefügt, wie z.B. Lithium, Natrium, Kalium, Calcium oder Magnesium in der Reihenfolge der Bevorzugung für den gewünschten Zweck. Schliesslich setzt man eine Protonenquelle ein, wie z.B. ein niederes Alkanol, vorzugsweise Äthanol, t-Butanol oder Neopentylalkohol oder Spuren von Wasser.

Die Umsetzung verläuft vollständig bei niedrigen Temperaturen, vorzugsweise zwischen -78°C und 0°C.

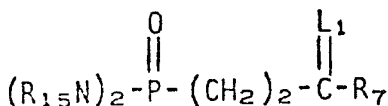
Schliesslich stellt man die Verbindung der Formel XLI aus einer Verbindung der Formel XL her, indem man gegebenenfalls die Blockierungsgruppen hydrolysiert, wobei die Hydrolysemethoden weiter oben beschrieben sind.

In Schema B ist ein Verfahren zur Herstellung der 15-Desoxy-11β-PGF_β-Verbindung der Formel XLVIII aus

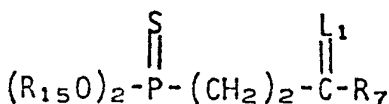
dem entsprechenden bicyclischen Lacton-Aldehyd der Formel XLII angegeben.

Die Verbindung der Formel XLII wird zuerst in eine Verbindung der Formel XLIII umgewandelt, indem man eine Wittig-Alkylierung durchführt.

In dieser Wittig-Alkylierung verwendet man Phosphonamide der folgenden Formel



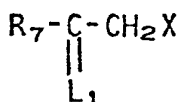
oder Thiophosphonate der nachfolgenden Formel



worin R_{15} weiter oben definiert ist. Diese phosphorhaltigen Verbindungen werden in der Wittig-Alkylierung nach Methoden eingesetzt, die in Schema A für die Wittig-Alkylierung beschrieben sind. Man verwendet jedoch höhere Temperaturen, um eine leichte Elimination sicherzustellen.

Ausserdem sind diese phosphorhaltigen Verbindungen allgemein bekannt oder sie können nach bekannten Methoden hergestellt werden.

Z.B. setzt man N,N-Dialkyl-methylphosphoramid mit n-Butyllithium und einem primären Alkyl- oder Aralkylhalogenid der Formel



um, in welcher Formel Y Chlor, Brom oder Jod bedeutet, und man die weiter oben genannten N,N-Dialkylphosphoramide erhält. Ebenfalls kann man die genannten Dialkylthiophosphonate herstellen, indem man ein Dialkyl-methyl-thiophosphonat mit n-Butyllithium und den weiter oben angeführten Alkyl- oder Aralkylhalogeniden umsetzt. Für eine Diskussion dieses synthetischen Weges siehe Corey et al., J.A.C.S. 88:5654-5657 (drei Veröffentlichungen).

Die Verbindung der Formel XLIII wird in Form einer Mischung aus den cis- und trans-ungesättigten Stereoisomeren erhalten. Diese stereoisomere Mischung kann leicht durch bekannte Verfahren getrennt werden, wie z.B. auf chromatographischem Wege.

Die Verbindung der Formel XLIII wird dann in die Verbindung der Formel XLIV umgewandelt, indem man vorzugsweise eine Sättigung oder eine Monohalogenierung durchführt (nämlich an dem latenten Kohlenstoffatom in Stellung 14 der Verbindung der Formel XLVIII).

Falls man eine gesättigte Verbindung der Formel XLIV herstellen will, so sind katalytische Hydrierungsmethoden bei der Umwandlung von Verbindungen der Formel XXXV in Verbindungen der Formel XXXVI in Schema A beschrieben, welche angewendet werden.

Die Verbindung der Formel XLIV, worin Y_4 trans- $CH=C(Hal)-CH_2-$ bedeutet, wird aus der Verbindung der Formel XLIII durch Dihalogenierung, gefolgt von Dehydrohalogenierung, hergestellt. Die Halogenierung verläuft nach bekannten Verfahren. Die Reaktion verläuft sehr langsam, gewöhnlich innerhalb von 3 bis zu 10 Tagen, wenn die molekulare Form des Halogenides $(Hal)_2$ in einem Verdünnungsmittel (z.B. Tetrachlorkohlenstoff oder eine Mischung aus Essigsäure und Natriumacetat) bei dieser Dihalogenierung verwendet wird. Dann erfolgt die Dehydrohalogenierung durch Zugabe einer organischen Base, vorzugsweise einer

Aminbase, zu dem Halogenid. Z.B. kann man Pyridin oder ein Diazobicycloalken verwenden, und insbesondere sind Aminbasen bevorzugt, obwohl Basen, die keine Amine sind, wie z.B. methanolisches Natriumacetat und ähnliche, auch verwendet werden können.

Auf jeden Fall werden die Chlor-Zwischenverbindungen der Formel XLIV vor den Brom- bzw. Jod-Zwischenverbindungen der Formel XLIV bevorzugt, da diese zu PG-Zwischenverbindungen der Formel XLVI führen, die am Kohlenstoffatom 13 und 14 nach den nachfolgend beschriebenen Verfahren viel leichter dehydrohalogeniert werden können.

In jeder der weiter oben beschriebenen Methode zur Herstellung von Verbindungen der Formel XLIV worin Y_4 trans- $CH=C(Hal)-CH_2-$ bedeutet, ist das gewünschte Produkt der Formel XLIII sehr oft mit dem entsprechenden cis-Isomer und den entsprechenden 13-Halogen-Isomeren verunreinigt. Bei Durchführung der nachfolgenden angegebenen Stufen ist es insbesondere erwünscht, ein reines Produkt der Formel XLIV zu erhalten, damit vermieden wird, komplizierte Mischungen von Stereoisomeren zu erhalten.

Dementsprechend wird eine Verbindung der Formel XLIV nach üblichen Trennmethoden (z.B. Chromatographie) verarbeitet, um das reine Produkt zu erhalten.

Die Verbindung der Formel XLV wird dann aus der Verbindung der Formel XLIV hergestellt, indem man dem allgemeinen Verfahren folgt, welches in Schema A bei der Herstellung von Verbindungen der Formel XXXII aus Verbindungen der Formel XXIV beschrieben ist. Anschliessend wird diese Verbindung der Formel XLV nach dem Verfahren von Schema A für die Herstellung von Verbindungen der Formel XXXVII aus Verbindungen der Formel XXXII in die entsprechende Verbindung der Formel XLVI überführt.

Diese Verbindung der Formel XLVI wird dann beliebig dehydrohalogeniert, um die Verbindung der Formel XLVII herzustellen. Die bevorzugte Methode für diese Dehydrohalogenierung beruht darauf, dass man als Reaktionsverdünnungsmittel eine Mischung aus Dimethylsulfoxid (oder einem ähnlichen aprotischen Lösungsmittel) und Methanol (zwischen 5:1 und 10:1, auf das Volumen bezogen) verwendet. Anschliessend wird eine starke organische Base, z.B. Kalium-t-butoxid oder Natrium-methoxid, hinzugefügt und man lässt die Reaktion bis zur vollständigen Umsetzung bei Zimmertemperatur oder bei einer niedrigeren Temperatur (0 bis 25°C) verlaufen. Im allgemeinen ist die Umsetzung innerhalb von 24 Stunden vollständig.

Die Verbindung der Formel XLVII wird dann 9,11-diepimerisiert, wobei die 15-Desoxy-11 β -PGF $_{\beta}$ -Verbindungen der Formel XLVIII entstehen. Diese 9,11-Diepimerisation, wie sie in Schema A diskutiert ist, verläuft nach den nachfolgend beschriebenen Methoden (in den Schemata D und E).

In Schema C ist ein Verfahren beschrieben, nach welchem man die 3,7-Inter-m-phenylen- oder 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-PGF $_{\alpha}$ -artigen Verbindungen der Formel LI in die entsprechenden 15-Desoxy-9 β -PGF $_{\beta}$ -Verbindungen umwandelt. Die Verbindungen gemäss der Formel LI, welche in Schema C als Ausgangsmaterial eingesetzt werden, sind bekannt oder können leicht nach bekannten Methoden erhalten werden. Siehe z.B. U.S.-Patent Nr. 3 933 900 insbesondere Schema L, worin die Herstellung von 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-4,5,6-trinor-PGF $_{2\alpha}$ -artigen Verbindungen beschrieben ist.

Gemäss Schema C wird die Verbindung der Formel LII aus der Verbindung der Formel LI durch Spaltung der 13,14-trans-Doppelbindung hergestellt, bequemerweise durch Ozonolyse. Die Ozonolyse verläuft, indem man trockenen Sauerstoff, welcher etwa 3% Ozon enthält, in Form von Bläschen durch die Mischung leitet, die eine Verbindung der Formel LI in einem geeigneten inerten Verdünnungsmittel enthält, vorzugsweise n-Hexan. Das Ozon kann nach bekannten Me-

thoden hergestellt werden. Siehe z.B. Fieser et al., «Reagents for Organic Synthesis», John Wiley and Sons, Inc. (1967), Seiten 773–777. Die Reaktionsbedingungen werden solange aufrechterhalten, bis die Umsetzung vollständig ist, was z.B. durch Dünnschichtchromatographie an Silicagel bewiesen werden kann, oder wenn die Reaktionsmischung nicht mehr sehr schnell eine verdünnte Lösung von Brom in Essigsäure entfärbt.

Die Verbindung der Formel LIII wird aus der Verbindung der Formel LII durch Acylierung unter Verwendung weiter oben beschriebener bekannter Methoden für die Einführung von Acylschutzgruppen gemäss R₉ hergestellt.

Anschliessend werden die Verbindungen der Formel LIV und der Formel LV nacheinander aus Verbindungen der Formel LIII hergestellt, indem man Methoden anwendet, wie sie weiter oben in den Schemata A und B beschrieben sind. So z.B. verwendet man das Verfahren von Schema B für die Überführung der Verbindung der Formel XLII in die Verbindung der Formel XLIII und der Verbindung der Formel XLIV.

Anschliessend wird die Verbindung der Formel LV in die Verbindung der Formel LVI durch Deacylierung überführt. Die Deacylierung verläuft nach bekannten Verfahren, die weiter oben für die Entfernung von Acylschutzgruppen gemäss R₉ beschrieben sind.

Die Verbindung der Formel LVI wird dann in die Verbindung der Formel LVII durch eine 9,11-Diepimerisation überführt. Die Verfahren dazu sind nachfolgend in den Schemata D und E beschrieben, die sich für eine derartige Umwandlung eignen.

Schliesslich wird die Verbindung der Formel LVIII aus der Verbindung der Formel LVII durch eine beliebige 15-Desoxydation und beliebige Dehydrohalogenation hergestellt, wie es weiter oben in den Schemata A bzw. B beschrieben ist.

Wie weiter oben angegeben ist, liefert das Schema D Verfahren, durch welche jede der verschiedenen PGF_α- oder 15-desoxy-PGF_α-artigen Verbindungen (Formel LXI) in die entsprechenden 11β-PGF_β- oder 15-desoxy-11β-PGF_β-artigen Verbindungen überführt werden können.

Die 15-Hydroxy-Verbindung der Formel LXI wird in die entsprechende Verbindung der Formel LXII überführt, indem man das Kohlenstoffatom 15 mit einer R₁₀-Blockierungselektiv veräthert. Die Selektivität dieser Umsetzung kann sicher gestellt werden, indem man zuerst ein cyclisches Boronat der 15-Hydroxy-Verbindung der Formel LXI durch Umsetzung mit einem geringen stöchiometrischen Überschuss der entsprechenden n-Butylboronsäure herstellt. In einem geeigneten organischen Verdünnungsmittel, z.B. Methylenchlorid, verläuft diese Reaktion sehr schnell bis zur vollständigen Umsetzung. Anschliessend wird die 15-Hydroxylgruppe mit einer R₁₀-Blockierungsgruppe veräthert, gefolgt von den weiter oben beschriebenen Verfahren. Schliesslich stellt man die Verbindung der Formel LXII durch Hydrolyse des Boronates her, indem man ein Alkalimetallhydroxyd, wie z.B. Natrium-, Lithium- oder Kaliumhydroxid, in Wasser und einem mit Wasser mischbaren Verdünnungsmittel verwendet, wobei diese Mischung die Fähigkeit aufweist, eine homogene Reaktionsmischung (z.B. Methanol, Tetrahydrofuran oder Äthanol) in Gegenwart eines verdünnten wässrigen Wasserstoffperoxids zu bilden.

Die Verbindung der Formel LXII wird dann 9,11-diepimerisiert und zwar in die Verbindung der Formel LXIII. Diese Diepimerisation verläuft nach dem Verfahren, welches von J.E. Herz, et al., J.C.S. Perkin, 1, 1438 (1974) beschrieben ist. Dementsprechend wird die Verbindung der Formel LXII mit Triphenylphosphin, einer Carbonsäure der Formel (R₉OH) in einem Di-(niederalkyl)-azo-dicarboxylat in einem organischen Verdünnungsmittel wie z.B. Tetrahydrofuran, umge-

setzt. Die Reaktion verläuft vollständig bei Raumtemperatur, in der Regel innerhalb von 24 Stunden. Für die weiter oben genannten Zwecke sind geeignete Carbonsäuren solche, welche einen Acylrest gemäss R₉ ergeben.

Das 9,11-Diacylat der Formel LXIII, welches auf diese Weise hergestellt wurde, wird dann nach den weiter oben angegebenen Methoden desacyliert und ergibt die Verbindung der Formel LXIV. Diese Verbindung der Formel LXIV, worin Y₈ einen Aether enthaltenden Rest darstellt, wird dann durch Hydrolyse der R₁₀-Blockierungsgruppen in die Verbindung der Formel LXV übergeführt. Hierfür setzt man weiter oben beschriebene Methoden ein.

Alternativ kann das Verfahren von Schema D modifiziert werden, indem man die Einführung und anschliessende Hydrolyse der R₁₀-Blockierungsgruppe auslässt. Nach diesem modifizierten Verfahren von Schema D wird die Diepimerisation durch ein zweistufiges Verfahren ausgeführt, nämlich Verbindung der Formel LXII in die Verbindung der Formel LXIII und anschliessend in die Verbindung der Formel LXIV.

In Schema E ist eine weitere Methode beschrieben, nach welcher die vorliegende 9,11-Diepimerisation ausgeführt werden kann.

Nach der Methode dieses Schemas wird die Verbindung der Formel LXXI 9,11-alkyl-, aralkyl oder arylsulfoniert, wobei die Verbindung der Formel LXXII entsteht. Diese Alkyl-, Aralkyl- oder Arylsulfonierung verläuft durch die Umsetzung des entsprechenden Alkyl-, Aralkyl- oder Arylsulfonylchlorids mit einer Verbindung der Formel LXXI in Aminlösungsmitteln, insbesondere in Pyridin.

Auf diese Weise erhält man durch Umsetzung mit p-Toluolsulfonylchlorid bzw. Methylsulfonylchlorid das Bis-tosylat bzw. Bis-mesylat der Formel LXXII.

Anschliessend wird die Verbindung der Formel LXXII zu der Verbindung der Formel LXXIII unter Anwendung von Verfahren, die von R. Baker, et al., Journal of the Chemical Society (C), 1605 (1965) oder E.J. Corey, et al., Chemical Communication 16:658 (1975) beschrieben sind, diepimerisiert.

Bei der ersten dieser Methoden wird das Sulfonat der Formel LXII mit Tetra-n-butylammoniumacetat umgesetzt, gefolgt von der Behandlung mit einem Deacylierungsmittel, wie z.B. Kaliummethoxid in Methanol.

Schliesslich wird die Verbindung der Formel LXXIII durch Hydrolyse einer gegebenenfalls vorhandenen R₁₀-Blockierungsgruppe in die Verbindung der Formel LXXIV übergeführt.

In Schema F ist eine Methode dargestellt, nach welcher eine Verbindung der Formel XCI, hergestellt nach den Schemata D und E, in die 2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-Verbindung der Formel XCII umgewandelt wird. Diese Umwandlung verläuft nach bekannten Methoden der Reduktion von Prostaglandinen zu den entsprechenden primären Alkoholen. So z.B. ist die Verbindung der Formel XCI eine Säure oder ein Ester und die Reduktion verläuft unter Verwendung von Lithiumaluminiumhydrid oder Diisobutylaluminiumhydrid.

Nützliche Reaktionsverdünnungsmittel umfassen Diethylether, Tetrahydrofuran, Dimethoxyäthan oder ähnliche organische Lösungsmittel. Die Reaktion wird üblicherweise bei Temperaturen von etwa -78 bis +100°C ausgeführt, obwohl Temperaturen von etwa 0 bis 25°C bevorzugt werden.

Falls die Verbindung der Formel eine Säure darstellt, setzt man solche Reduktionsmittel, wie z.B. ein Diboran ein, falls die Reduktion einer Doppelbindung kein Problem darstellt.

In Schema G ist eine Methode beschrieben, nach welcher man eine Verbindung der Formel CI, deren Herstellung weiter oben beschrieben ist, in die verschiedenen 2-decar-

boxy-2-aminomethyl- oder 2-decarboxy-2-(substituierte amino)-methyl-16-desoxy-9 β -PGF β -artige Verbindungen der Formeln CIV, CVI, CVII, CVIII, CIX oder CX überführt.

Nach dem Verfahren von Schema G wird die Verbindung der Formel CI in das gemischte Säureanhydrid der Formel CII überführt. Diese gemischten Anhydride werden üblicherweise aus dem entsprechenden Alkyl-, Aralkyl-, Phenyl- oder substituiertem Phenylchlorformiat in Gegenwart einer organischen Base, wie z.B. Triäthylamin, hergestellt. Die Verdünnungsmittel für die Reaktion umfassen Wasser in einer Kombination mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmitteln, wie z.B. Tetrahydrofuran. Dieses gemischte Anhydrid wird dann anschliessend entweder in ein PG-artiges Amid der Formel CIII oder in ein PG-artiges Acid der Formel CV übergeführt.

Zur Herstellung der 15-desoxy-11 β -PGF β -artigen Amide der Formel CIII wird das gemischte Säureanhydrid der Formel CII mit flüssigem Ammoniak oder mit Ammoniumhydroxid umgesetzt. Man kann auch die Verbindung der Formel CIII alternativ aus einer Verbindung der Formel CI, die als freie Säure vorliegt, nach bekannten Verfahren für die Überführung von Carbonsäuren in die entsprechenden Carboxamide herstellen. So z.B. wird die freie Säure in den entsprechenden Methylester umgewandelt (unter Verwendung bekannter Methoden, z.B. Überschuss an ätherischem Diazomethan), und dann wird der auf diese Weise erhaltene Methylester in das Amid der Formel CIII übergeführt, wobei man bekannte Methoden für die Umwandlung von gemischten Säureanhydriden der Formel CI in die Amide der Formel CIII anwendet.

Anschliessend wird dann die 2-decarboxy-2-aminomethyl-15-desoxy-11 β -PGF β -artige Verbindung der Formel CIV durch Carbonylreduktion aus der Verbindung der Formel CIII hergestellt. Für diese Umwandlung verwendet man bekannte Methoden. So z.B. kann mit Vorteil Lithiumaluminiumhydrid eingesetzt werden.

Die Verbindung der Formel CII kann alternativ dazu verwendet werden, um das Azid der Formel CV herzustellen. Diese Umsetzung wird in der Regel unter Verwendung von Natriumazid nach bekannten Methoden durchgeführt. Siehe z.B. Fieser and Fieser, Reagents for Organic Synthesis Band 1, Seiten 1041–1043, wo die Reagenzien sowie auch die Reaktionsbedingungen für die Azidbildung diskutiert werden.

Schliesslich kann das Urethan der Formel CVI aus dem Azid der Formel CV durch Umsetzung mit einem Alkanol, Aralkanol, Phenol oder substituiertem Phenol hergestellt werden. So z.B. wenn man Methanol verwendet, wird die Verbindung der Formel CVI hergestellt, in welcher R₁ Methyl bedeutet. Diese PG-artige Verbindung der Formel CVI wird dann verwendet, um entweder die Verbindung der Formel CVII oder der Formel CVIII zu erhalten.

Bei der Herstellung des primären Amins der Formel CVII aus dem Urethan der Formel CVI werden bekannten Methoden verwendet. So z.B. behandelt man das Urethan der Formel CVII mit einer starken Base bei einer Temperatur von etwa 50°C. Für diese Zwecke kann man z.B. Natrium-, Kalium- oder Lithiumhydroxid einsetzen.

Alternativ kann man die Verbindung der Formel CVI für die Herstellung der Verbindung CVIII verwenden. So, falls L₂ Alkyl bedeutet, kann man die Verbindung der Formel CVIII durch Reduktion des Urethans der Formel CVI herstellen, in welchem R₁ Alkyl bedeutet. Für diesen Zweck wird vorzugsweise Lithiumaluminiumhydrid als Reduktionsmittel eingesetzt.

Anschliessend wird die Verbindung der Formel CVIII verwendet, um das entsprechende Urethan der Formel CIX durch Umsetzung des sekundären Amins der Formel CVIII (worin L₂ Alkyl bedeutet) mit einem Alkylchlorformiat her-

zustellen. Diese Reaktion verläuft nach bekannten Methoden für die Herstellung von Carbamaten aus den entsprechenden sekundären Aminen. Schliesslich wird das Produkt der Formel CX, worin L₂ und L₃ beide Alkylreste bedeuten, durch Reduktion des Carbamids der Formel CIX hergestellt.

Demgemäss werden die weiter oben beschriebenen Methoden für die Herstellung von einer Verbindung der Formel CVIII aus einer Verbindung der Formel CVI verwendet. Die verschiedenen, hier genannten Verfahrensstufen unter Verwendung von Blockierungsgruppen gemäss Substituenten R₁₀ können durchgeführt werden, wobei es aber immer notwendig sein wird, die nachfolgende Hydrolyse bei der Herstellung der weiter oben genannten Produkte durchzuführen. Die weiter oben genannten Methoden für die Einführung sowie auch für die Hydrolyse der Blockierungsgruppen gemäss des Substituenten R₁₀ werden verwendet.

Schliesslich führen die in den Verfahren, die für die Umwandlung von Verbindungen der Formel CII in Verbindungen der Formel CVI und die verschiedenen Verbindungen, die danach beschrieben wurden, zur Verkürzung der 8-Seitenkette von Verbindungen der Formel CI um ein Kohlenstoffatom. Dementsprechend sollte das Ausgangsmaterial der Formel CI so ausgewählt sein, dass die Methylengruppe ersetzt wird, welche man in der weiter oben genannten Synthese verbraucht. Auf solche Weise, falls man ein 2a-Homo-Produkt herstellen will, muss man ein 2a, 2b-Dihomo-Ausgangsmaterial der Formel CI verwenden. Ausgangsmaterialien, welche eine zusätzliche Methylengruppe in einer Verbindung der Formel CI zwischen dem Z₁-Teil und der Carboxygruppe enthalten, können nach bekannten oder weiter oben beschriebenen Verfahren hergestellt werden. So z.B. sind Wittig-Reagenzien, welche eine zusätzliche Methylengruppe enthalten, allgemein bekannt oder sie können nach den weiter oben beschriebenen Methoden hergestellt werden.

In Schema H ist das erfindungsgemässe Verfahren beschrieben, nach welchem die 9,11,15-tridesoxy-11,9-epoxyimino-PGF-artigen Verbindungen der Formel CXI A hergestellt werden können, ebenso auch ihre entsprechenden Acylate und Alkylate der Formel CXV A bzw. CXV B.

In diesem Schema wird die Herstellung der Verbindung CXXII aus der Verbindung CXXI durch selektive Monosulfonierung beschrieben, vorzugsweise stellt man das Monotsylat (p-Toluolsulfonat) oder das Mesylat (Methylsulfonat) her.

Für diese selektive Monosulfonierung setzt man die Verbindung der Formel CXXI mit etwas weniger als zwei Äquivalenten des Sulfonylchlorids um, welches dem herzustellenden Sulfonat entspricht. Ausserdem wird die Reaktion bei niedriger Temperatur durchgeführt, wie z.B. bei 0°C oder weniger. Falls X₁ den Rest -CH₂OH oder -CH₂NL₂L₃ bedeutet, setzt man eine C-1-Schutzgruppe ein, wie es in Schema H beschrieben ist. Derartige, am Kohlenstoff geschützte Derivate sollten jedoch direkt vor der Epoxyiminocyclisierung hydrolysiert werden, wie nachfolgend beschrieben wird.

Dann wird die Verbindung der Formel CXXIII aus der Verbindung der Formel CXXII hergestellt, indem man die Verbindung der Formel CXXII mit N-Hydroxyphthalimid in Gegenwart von Diäthylazodicarboxylat und Triphenylphosphin umsetzt. Man verwendet einen geringen stöchiometrischen Überschuss von N-Hydroxyphthalimid als auch von Diäthylazodicarboxylat. Die Reaktion wird in organischen Lösungsmitteln durchgeführt, wie z.B. Tetrahydrofuran, und ist im allgemeinen innerhalb einiger Minuten vollständig abgelaufen. Das Produkt der Formel CXXIII wird dann nach üblichen Methoden isoliert, wie z.B. durch Chromatographie.

Das Analogon der Formel CXXIV wird dann aus der Ver-

bindung der Formel CXXII durch Epoxyiminocyclisierung hergestellt. Dementsprechend behandelt man eine Verbindung der Formel CXXIII mit einem Überschuss von Hydrazinhydrat z.B. in einem niederen Alkanol. Die Epoxyiminocyclisierung ist im allgemeinen innerhalb weniger Minuten vollständig abgeschlossen und das Fortschreiten der Umsetzung wird bequemerweise durch Dünnschichtchromatographie an Silicagel überwacht. Anschliessend erhält man die reine Verbindung der Formel CXXIV durch übliche Isolations- und Reinigungstechniken.

Dann stellt man die Verbindung der Formel CXXV aus der Verbindung der Formel CXXIV durch Alkylierung oder Acylierung her, wie es z.B. in Schema H für die Herstellung von Verbindungen der Formel CXV bis CXVII beschrieben ist.

In Schema J ist eine weitere Ausführungsform des Verfahrens beschrieben, nach welcher man die Verbindung der Formel CXXXI in die 9,11,15-tridesoxy-9,11-PGF-artigen Verbindungen der Formel CXXXV sowie in die Alkylate und Acylate der Formel CXXXVI überführt.

Gemäss Schema J kann die Verbindung der Formel CXXXII aus der Verbindung der Formel CXXXI durch selektive Monosilylierung (oder Disilylierung, wenn X_1 weder einen Ester noch ein Amid oder eine Aminogruppe darstellt) oder durch Herstellung des T-Butoxycarbonyl-Derivates, gefolgt von der selektiven Monosilylierung, wenn $X_1 -CH_2NL_2L_3$ ist, hergestellt werden.

Anschliessend wird die Verbindung der Formel CXXXIII aus der Verbindung der Formel CXXXII durch Sulfonierung hergestellt, indem man die weiter oben beschriebenen Methoden verwendet.

Schliesslich kann die Verbindung der Formel CXXXIV aus der Verbindung der Formel CXXXIII durch milde Hydrolyse in Essigsäure des Silylethers und der t-Butoxycarbonylgruppe, falls $X_1 -CH_2NL_2L_3$ bedeutet, hergestellt werden. Dann wandelt man die Verbindung der Formel CXXXV bzw. CXXXVI durch ein Verfahren um, welches in Schema H für die Umwandlung der Verbindung der Formel CXXII in die Verbindungen der Formeln CXXIV und CXXV beschrieben ist.

Wie schon weiter oben diskutiert, führen die hier beschriebenen verschieden zu Carbonsäuren (X_1 ist $-COOR_1$ und R_2 ist Wasserstoff) oder zu Estern, wenn man neue Analoga herstellt, worin $X_1 -COOR_1$ ist.

Falls man einen Alkylester erhalten hat und eine Säure erwünscht ist, so setzt man in der Regel Verseifungsverfahren ein, die allgemein für PGF-artige Verbindungen bekannt sind und verwendet werden.

Für Alkylester kann man enzymatische Verfahren für die Umwandlung der Ester in ihre entsprechende Säureformen einsetzen, falls Verseifungsverfahren unerwünschte Molekülaustausche in den Prostaglandin-Analoga verursachen würden. Siehe E.G. Daniels, Process For Producing An Esterase, U.S. Patent Nr. 3.761.356.

Falls eine Säure hergestellt wurde und man einen Alkyl-, Cycloalkyl- oder Aralkylester wünscht, wird eine Veresterung vorzugsweise durch Umsetzung der Säure mit dem entsprechenden Diazokohlenwasserstoff erzielt. So z.B., wenn man Diazomethan verwendet, werden Methylester erhalten. Die ähnliche Verwendung von Diazoethan, Diazobutan und 1-Diazo-2-ethylhexan und Diazodekan ergibt z.B. die entsprechenden A Ethyl-, Butyl- und 2-Ethylhexylester sowie den Decylester. Auf ähnliche Weise ergeben Diazocyclohexan und Phenyl diazomethan Cyclohexyl- bzw. Benzylester.

Die Veresterung mit Diazokohlenwasserstoffen wird vorzugsweise ausgeführt, indem man eine Lösung des Diazokohlenwasserstoffes in einem geeigneten inerten Lösungsmittel, vorzugsweise Diethylether, mit dem Säure-Reagenz mischt,

vorzugsweise in dem gleichen oder einem verschiedenen inerten Verdünnungsmittel. Nachdem die Veresterung vollständig ist, entfernt man das Lösungsmittel durch Verdampfen und, falls erwünscht, wird der Ester nach bekannten Methoden gereinigt, vorzugsweise durch Chromatographie. Es ist bevorzugt, dass der Kontakt des Säure-Reagenzes mit dem Diazokohlenwasserstoff nicht länger als nötig dauert, um die gewünschte Veresterung herbeizuführen, vorzugsweise etwa 1 bis 10 Minuten, damit unerwünschte Molekülaustausche vermieden werden. Die Diazokohlenwasserstoffe sind bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden. Siehe z.B. Organic Reactions, John Wiley and Sons, Inc., New York, N.Y., Band 8, Seiten 389—394 (1954).

Eine alternative bevorzugte Methode für die Alkyl-, Cycloalkyl- oder Aralkylveresterung der Carboxygruppe von Säureverbindungen beruht darauf, dass man die freie Säure in das entsprechende Silbersalz überführt, gefolgt von der Umsetzung des Salzes mit einem Alkyljodid. Beispiele für geeignete Jodide sind die folgenden: Methyljodid, Ethyljodid, Butyljodid, Isobutyljodid, tert.-Butyljodid, Cyclopropyljodid, Cyclopentyljodid, Benzyljodid, Phenäthyljodid und ähnliche. Die Silbersalze können nach bekannten Methoden hergestellt werden, z.B. durch Auflösung der Säure in kaltem verdünnten wässrigen Ammoniak, Verdampfung des überschüssigen Ammoniaks unter reduziertem Druck und anschliessende Zugabe der stöchiometrischen Menge an Silbernitrat. Verschiedene Methoden zur Herstellung von neuen Phenyl- oder substituierten Phenylestern aus entsprechenden aromatischen Alkoholen und der PG-artigen Verbindung in Form der freien Säure sind zugänglich, und sie unterscheiden sich in Bezug auf die Ausbeute und die Reinheit des Produktes.

In bezug auf die Herstellung von Phenylestern, insbesondere p-substituierten Phenylestern, die hier genannt sind, nämlich X_1 ist $-COOR_1$ und R ist p-substituiertes Phenyl, können solche Verbindungen hergestellt werden, wie sie nach den Methoden, welche im U.S. Patent 3,890,372 beschrieben sind, erhalten werden. Dementsprechend, durch die dort beschriebene bevorzugte Methode stellt man gewöhnlich zuerst den p-substituierten Phenylester her, indem man ein gemischtes Anhydrid bildet, insbesondere nach den nachfolgend beschriebenen Verfahren zur Herstellung derartiger Anhydride als erste Stufe bei der Herstellung von Amido- und Cycloamidoderivaten.

Dieses PG-artige Anhydrid kann dann mit einer Lösung des Phenols umgesetzt werden, welches dem herzustellenden p-substituierten Phenylester entspricht. Diese Umsetzung verläuft vorzugsweise in Gegenwart eines tertiären Amines, wie z.B. Pyridin. Wenn die Umsetzung vollständig abgelaufen ist, kann der p-substituierte Phenylester nach üblichen Verfahren isoliert werden.

Nach Herstellung der 9,11,15-tridesoxy-PGF-artigen Carbonsäuren können die entsprechenden Carboxamide nach einer oder mehreren Additionsmethoden, die bekannt sind, hergestellt werden. Siehe z.B. U.S. Patent 3.981.868 vom 21. September 1976 für eine Beschreibung der Herstellung der vorliegenden Amido- und Cycloamidoderivate von prostaglandinartigen Verbindungen, die als freie Säure vorliegen, sowie auch das U.S.-Patent Nr. 3.954.741, in welchem die Herstellung von Carbonylamido- und Sulfonylamidoderivaten von prostaglandinartigen Verbindungen, die in Form der freien Säuren vorliegen, beschrieben ist. Die bevorzugte Methode, nach welcher die vorliegenden Amido- und Cycloamido-Derivate von 9-desoxy-9-methylen-PGF-artigen Säuren hergestellt werden, beruht erst auf der Umwandlung solcher freier Säuren in die entsprechenden gemischten Säureanhydride. Nach diesem Verfahren kann die prosta-

glandin-artige freie Säure zuerst mit einem Äquivalent einer Aminbase neutralisiert und anschliessend mit einem geringen stöchiometrischen Überschuss eines Chloroformates umgesetzt werden, welches dem herzustellenden gemischten Anhydrid entspricht.

Die Aminbase, welche für die Neutralisation bevorzugt wird, ist das Triethylamin, obwohl auch andere Amine, wie z.B. Pyridin, Methyl-diethylamin, auf gleiche Weise eingesetzt werden können. Ausserdem stellt Isobutylchlorformiat ein bequemes, leicht zugängliches Chlorformiat für die Verwendung bei der Herstellung der gemischten Anhydride dar.

Die Herstellung des gemischten Anhydrids kann nach üblichen Verfahren verlaufen und dementsprechend werden 9,11, 15-tridesoxy-PGF-artige freie Säuren sowohl mit der tertiären Aminbase als auch dem Chlorformiat in einem geeigneten Lösungsmittel, wie z.B. wässrigem Tetrahydrofuran, gemischt, und die Reaktion verläuft bei -10° bis $+20^{\circ}\text{C}$.

Anschliessend kann das gemischte Anhydrid in das entsprechende Amido- oder Cycloamido-Derivat überführt werden, indem man mit dem Amin umsetzt, welches dem herzustellenden Amid entspricht. Für den Fall, dass einfache Amide ($-\text{NH}_2$) hergestellt werden sollen, verläuft die Umsetzung durch Zugabe von Ammoniak. Dementsprechend wird das entsprechende Amin (oder Ammoniak) mit dem gemischten Anhydrid vorzugsweise bei etwa -10°C bis $+10^{\circ}\text{C}$ gemischt, bis es sich erweist, dass die Umsetzung vollständig ist. Bei sehr flüchtigen Aminen verwendet man in der Regel die entsprechenden Säureadditionssalze, z.B. Methylamin-hydrochlorid, anstelle der entsprechenden freien Base, wie z.B. Methylamin.

Anschliessend können die neuen 9,11,15-tridesoxy-PGF-artigen Amido- oder Cycloamido-Derivate aus der Reaktionsmischung nach üblichen Methoden isoliert werden.

Die Carbonylamido- und Sulfonylamido-Derivate der hier offenbarten PG-artigen Verbindungen können auf ähnliche Weise nach bekannten Methoden hergestellt werden. Siehe z.B. U.S. Patent Nr. 3. 954. 741 für die Beschreibung von Verfahren, nach welchen derartige Derivate hergestellt werden. Nach dieser bekannten Methode wird die prostaglandin-artige freie Säure vorzugsweise mit einem Carboxyacyl- oder Sulfonylisocyanat, welche dem herzustellenden Carbonylamido- oder Sulfonylamido-Derivat entspricht, umgesetzt.

Nach einer anderen, mehr bevorzugten Methode werden die neuen Sulfonylamido-Derivate hergestellt, indem man zuerst das PG-artige gemischte Anhydrid erzeugt, unter Verwendung der weiter oben beschriebenen Methode für die Herstellung der Amido- und Cycloamidoderivate. Anschliessend kann man das Natriumsalz des entsprechenden Sulfonamids mit dem gemischten Anhydrid und Hexamethylphosphoramid umsetzen. Das reine PG-artige Sulfonylamido-Derivat wird dann gewöhnlich aus der erhaltenen Reaktionsmischung nach üblichen Verfahren erhalten.

Das Natriumsalz des Sulfonamids, welches dem herzustellenden Sulfonylamido-Derivat entspricht, kann durch die Umsetzung des Sulfonamids mit alkoholischem Natriummethoxid erhalten werden. So setzt man z.B. nach einer bevorzugten Methode methanolisches Natriummethoxid mit einer gleichen molaren Menge des Sulfonamids um. Das Sulfonamid kann dann, wie weiter oben beschrieben ist, mit dem gemischten Anhydrid umgesetzt werden, wobei man etwa 4 Äquivalente des Natriumsalzes pro Äquivalent des Anhydrids einsetzt. Die Reaktionstemperaturen liegen vorzugsweise bei etwa 0°C .

Die neuen Verbindungen, die nach dem erfindungsgemässen Verfahren hergestellt wurden und als freie Säure vorliegen, können in ihre pharmakologisch annehmbaren Salze durch Neutralisation mit einer entsprechenden anorganischen oder organischen Base überführt werden, wobei Bei-

spiele den weiter oben angeführten Kationen und Aminen entsprechen. Diese Umwandlung kann nach verschiedenen Verfahren durchgeführt werden, die sich als nützlich für die Herstellung organischer Salze erwiesen haben, nämlich

- 5 Metall- oder Ammoniumsalze. Die Auswahl des Verfahrens hängt von den Löslichkeitseigenschaften des herzustellenden besonderen Salzes ab. Für den Fall der Herstellung organischer Salze ist es im allgemeinen angebracht, eine neue Säure in Wasser aufzulösen, welches die stöchiometrische Menge eines Hydroxids, Carbonats oder Bicarbonats enthält, das dem gewünschten anorganischen Salz entspricht. So z.B. erhält man unter Verwendung von Natriumhydroxid, Natriumcarbonat oder Natriumbicarbonat eine Lösung des Natriumsalzes. Durch Verdampfung von Wasser oder durch
- 10 Zugabe eines mit Wasser mischbaren Lösungsmittels mit mittelmässiger Polarität, z.B. ein niederes Alkanol oder ein niederes Alkanon, kann man das feste anorganische Salz, falls diese Form erwünscht ist, erhalten.

Zur Herstellung der Aminsalze löst man z.B. reine neue Säure in einem geeigneten Lösungsmittel auf, das entweder mittelmässig polar oder niedrig polar ist. Beispiele für die Lösungsmittel mit mässiger Polarität sind Ethanol, Aceton und Ethylacetat. Beispiele für die Lösungsmittel mit niedriger Polarität sind Diethylether und Benzol. Dann gibt man vorzugsweise mindestens eine stöchiometrische Menge des Amins, welches dem gewünschten Kation entspricht, zu der Lösung. Falls sich das entstandene Salz nicht ausscheidet, kann man es im allgemeinen in fester Form durch Zugabe eines mischbaren Verdünnungsmittels mit niedriger Polarität

- 30 oder durch Verdampfung erhalten. Falls das Amin relativ flüchtig ist, kann man einen Überschuss leicht durch Verdampfen entfernen. Man bevorzugt, stöchiometrische Mengen der weniger flüchtigen Amine zu verwenden.
- Salze, in welchen das Kation quaternäres Ammonium ist, können hergestellt werden, indem man eine neue Säure mit der stöchiometrischen Menge des entsprechenden quaternären Ammoniumhydroxids in Wasserlösung vermischt, gefolgt von Verdampfung des Wassers.

Die vorliegende Erfindung wird durch die Angabe der nachfolgenden Beispiele und Präparate näher erklärt.

Alle Temperaturen sind in $^{\circ}\text{C}$ angegeben.

Die IR-(infrarot-)Absorptionsspektren werden mit einem «Perkin-Elmer Model 421 IR-Spektrophotometer» aufgezeichnet. Wenn nicht anders angegeben, werden unverdünnte

- 45 (reine) Proben verwendet werden.

Die UV-(ultraviolett-)Spektren werden mit einem «Cary-Model-15-Spektrophotometer» registriert.

Die NMR-(kernmagnetische Resonanz-)Spektren werden auf einem «Varian A-60, A-60D und T-60-Spektrophotometer» an Deuterochloroform-Lösungen mit Tetramethylsilan als internen Standard aufgezeichnet.

Die Massenspektren werden auf einem CEC-Modell 21-110 B doppelt fokussierendem Hochauflösungsmassenspektrometer oder einer LKB-Modell-9000 Gaschromatographie-Massenspektrometer registriert. Man verwendet Trimethylsilylderivate, falls nichts anderes angegeben ist.

Das Auffangen der Chromatographie-Eluatfraktionen beginnt, wenn die Eluiermittelfront zuerst den Boden der Kolonne erreicht.

- 60 «Salzlösung» bedeutet hier eine wässrige gesättigte Natriumchloridlösung.

Das A-IX Lösungsmittelsystem, welches bei der Dünnschichtchromatographie verwendet wird, besteht aus Äthylacetat-essigsäure-cyclohexan-wasser (90:20:50:100), wie es von M. Hamberg und B. Samuelsson, J. Biol. Chem. 241, 257 (1966) beschrieben ist.

«Skellysolve-B» (SSB) bezieht sich auf gemischte isomere Hexane.

Die Silicagel-Chromatographie, welche hier verwendet wird, umfasst das Eluieren, die Sammlung der Fraktionen und die Vereinigung derjenigen Fraktionen, die bei der Dünnschichtchromatographie das reine Produkt enthalten, (nämlich ein Produkt, das frei von Ausgangsmaterial und Verunreinigungen ist).

Die Schmelzpunkte werden auf einem Fisher-Johns- oder Thomas-Hoover-Schmelzpunktapparat bestimmt.

Präparat 1

cis-4,5-Didehydro-cis-13-PGF_{1α}, Methylester (Formel XXXVII: R₁ ist Methyl, Z₂ ist cis-CH₂-CH=CH-(CH₂)₂-, Y₂ ist cis-CH=CH-, R₃ und R₄ der L₁-Gruppe bedeuten Wasserstoff und R₇ ist n-Butyl, siehe Schema A.

A. Eine Lösung von 34,3 g Thallium(I)-Aethoxid in 125 ml trockenem Benzol wird auf einem Eisbad abgekühlt und anschliessend gibt man eine Lösung von 25 g Dimethyl-2-oxo-heptyl-phosphonat in 75 ml Benzol hinzu und schliesslich wird mit 50 ml Benzol gespült. Die Lösung wird 30 Minuten lang bei 5°C gerührt und anschliessend gibt man 22,1 g kristallines γ-Lacton von 3α-Benzoyloxy-5α-hydroxy-2β-carboxaldehyd-1α-cyclopentanessigsäure schnell hinzu. Dann wird die Reaktionsmischung 13 Stunden lang bei Zimmertemperatur gerührt, und man erhält eine braune Lösung mit einem pH-Wert von 9 bis 10. Es werden 6 ml Essigsäure hinzugefügt, und dann gibt man die Mischung in ein Becherglas mit 600 ml Diäthyläther. «Celite» und 500 ml Wasser werden hinzugegeben, gefolgt von der Zugabe von 30 ml (etwa 33g) gesättigten Kaliumjodids. Die Mischung (sie enthält einen hellgelben Niederschlag von Thallium(I)-jodid) wird etwa 45 Minuten lang gerührt und dann durch ein Bett von «Celite» filtriert. Man wäscht die organische Schicht mit Wasser, wässrigem Kaliumbicarbonat und Salzlösung. Anschliessend wird die erhaltene Mischung über Magnesiumsulfat getrocknet und bei vermindertem Druck eingedampft, wobei man 33,6 g eines Öls erhält, das dann an 600 g Silicagel, gepackt in 20% Äthylacetat in Cyclohexan, chromatographiert wird. Eluierung von 3α-Benzoyloxy-5α-hydroxy-2β-(3-oxo-trans-1-octenyl)-1α-cyclopentanessigsäure, γ-Lacton.

Dieses Produkt kann auch hergestellt werden, indem man 3 g 3α-Benzoyloxy-2β-carboxaldehyd-5α-hydroxy-1α-cyclopentanessigsäure γ-Lacton in 30 ml Dichlormethan zu einer Lösung von 6,6 g Dimethyl-2-oxo-heptylphosphonat und 1,35 g Natriumborhydrid in 15 ml Tetrahydrofuran gibt. Die erhaltene Reaktionsmischung wird dann 2 Stunden bei etwa 25°C gerührt, mit Essigsäure angesäuert und unter reduziertem Druck konzentriert. Man teilt den Rückstand zwischen Dichlormethan und Wasser auf und die organische Phase wird konzentriert. Man chromatographiert den Rückstand an Silicagel und eluiert mit Äthylacetat im Skellysolve B (1:1).

B. Eine Lösung von 16,3 g des Reaktionsproduktes vom Teil A in einem Liter Aceton (wird durch Durchleitung von Stickstoffblasen durch die Lösung gerührt) wird 3 Stunden lang in einem Rayonet photochemischen Reaktor (RPR-208, unter Verwendung von 8 Lampen) bestrahlt, in welchem das Photoemissionsspektrum eine wesentliche Intensität bei einer Wellenlänge bei oder in der Nähe von 3500 Angström aufweist. Dann verdampft man das Lösungsmittel und der Rest wird an 1,5 kg Silicagel chromatographiert, gepackt in 10% Äthylacetat in Cyclohexan. Durch Eluierung erhält man rohes 3α-Benzoyloxy-5α-hydroxy-2β-(3-oxo-cis-1-octenyl)-1α-cyclopentanessigsäure, γ-Lacton. Weitere Reinigung durch Chromatographie ergibt das reine cis-Isomer.

C. 2,86 g Natriumborhydrid wird langsam zu einer gerührten Suspension von 12,6 g wasserfreiem Zinkchlorid in 78 ml Dimethyläther in Äthylencyclopentyläther (Glyme) unter Kühlung auf einem Eisbad gegeben. Man rührt die Mischung 20 Stunden lang bei Zimmertemperatur und kühlt dann auf -20°C ab. Eine Lösung von 8,0 g 3α-Benzoyloxy-5α-hydroxy-2β-(3-oxo-cis-1-octenyl)-α-cyclopentanessigsäure-γ-Lacton (Teil B) in 80 ml Glyme gibt man während 15 Minuten hinzu. Es wird noch weiter 24 Stunden lang bei -20°C gerührt und dann gibt man vorsichtig 60 ml Wasser hinzu. Man erwärmt die Mischung auf Zimmertemperatur, verdünnt mit Äthylacetat und wäscht zweimal mit Salzlösung. Die wässrigen Schichten werden mit Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte trocknet man über Natriumsulfat und verdampft, wobei ein Öl entsteht, welches man an 900 g Silicagel, gepackt in 1% Aceton und Methylenchlorid, chromatographiert, mit 1 bis 15% Aceton in Methylenchlorid eluiert, wobei man die empirereine Titelverbindung erhält (2,17 g des 3S-Epimers und 5,1 g des 3R-Epimeren).

Das 3S-Epimer zeigt eine ultraviolette Absorption bei λ max. gleich 230 nm (ε 1300,580). IR-Absorptionen (cm⁻¹) werden bei 3530, 3460, 1755, 1715, 1705, 1600, 1585, 1495, 1315, 1280, 1235, 1170, 1125, 1075, 1035, 975, 910 und 710 beobachtet. NMR-Absorptionen in CDCl₃ werden bei 4,2, 4,7, 4,18-5,82, 7,18-7,63 und 7,8-8,15α beobachtet.

Das 3R-Epimer zeigt eine ultraviolette Absorption bei λ max. von 230 nm (E 12,560). NMR-Absorption in CDCl₃ werden bei 4,2-4,7, 4,86-5,82, 7,18-7,63 und 7,8-8,15 beobachtet.

D. Eine Lösung von 5 g des Reaktionsproduktes von Teil C in 150 ml Methanol wird mit Stickstoff gespült. Anschliessend gibt man 2,02 g Kaliumcarbonat hinzu und rührt die entstandene Reaktionsmischung bei Zimmertemperatur solange, bis man durch Dünnschichtchromatographie-Analyse feststellt, dass die Solvolyse vollständig ist, was etwa 1,5 Stunden dauert. Dann verdampft man das Methanol unter reduziertem Druck. Der Rückstand wird mit 250 ml Äthylacetat, 250 ml Salzlösung und 8 g Kaliumbisulfat geschüttelt. Anschliessend extrahiert man die wässrige Schicht zweimal mit 125 ml Äthylacetat und die organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und zu einem Öl eingedampft. Man löst dieses Öl anschliessend in Chloroform auf und gibt ein paar Kristalle p-Toluolsulfonsäure hinzu. Wenn man durch Dünnschichtchromatographie feststellt, dass die Relaktonisation vollständig ist, was etwa 2 Stunden dauert, wird die Reaktionsmischung mit wässrigem Kaliumbicarbonat gewaschen, getrocknet und eingedampft, wobei man ein Öl erhält. Dieses chromatographiert man dann unter Verwendung von Silicagel, gepackt in 1% Äthanol in Methylenchlorid für eine Reinigung. Auf diese Weise erhält man 3 g des deacylierten Lactons. Eine Lösung von 1,57 g des Reaktionsproduktes von Teil B in 35 ml Methylenchlorid, welches 2,5 ml Dihydropyran und 100 mg Pyridin-hydrochlorid enthält, lässt man 23 Stunden lang bei Zimmertemperatur stehen. Dann wird die Reaktionsmischung mit Wasser und wässrigem Thalliumbicarbonat gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei man ein Öl erhält. Dieses wird an 200 g Silicagel chromatographiert, welches in 1% Aceton in Methylenchlorid gepackt ist. Man eluiert mit 1 bis 10% Aceton in methylenchlorid und erhält 1,7 g des Bis-tetrahydropyranyllactons, welches dem Lactonreaktionsprodukt von Teil D entspricht.

E. Eine Lösung des Reaktionsproduktes von Teil E in 20 ml Toluol wird auf -70°C abgekühlt und dann gibt man 10 ml von 10% Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol

langsam hinzu. Anschliessend wird die Reaktionsmischung bei -70°C solange gerührt, bis man durch Dünnschichtchromatographie feststellt, dass die Reduktion vollständig ist, was etwa 30 Minuten lang dauert. Anschliessend entfernt man das Kühlbad, und 9 ml einer Mischung aus Tetrahydrofuran und Wasser (2:1) werden langsam hinzugegeben. Dann rührt man die Reaktionsmischung und lässt zu, dass sie sich auf Zimmertemperatur erwärmt und sie wird weiter durch «Celite» filtriert. Man spült den Filterkuchen mit Benzol, trocknet die vereinigten organischen Extrakte weiter über Magnesiumsulfat und dampft ein, wobei man 1,57 g 3 δ , 5 δ -Dihydroxy-2 β -[(3S)-3-hydroxy-cis-1-octenyl]-1 δ -cyclopentanacetaldehyd- γ -lactol-bis-tetrahydropyranyläther erhält.

G. Eine Suspension von Methoxymethyl-triphenylphosphoniumchlorid (32,4 g) in 150 ml Tetrahydrofuran wird auf -15°C abgekühlt. Zu dieser Suspension gibt man 69,4 ml n-Butyllithium in Hexan (1,6 molar) in 45 ml Tetrahydrofuran. Nach 30 Minuten wird dann eine Lösung von 3 α ,5 α -Dihydroxy-2 β -[(3R)-hydroxy-cis-1-octenyl]-1 α -cyclopentanacetaldehyd- γ -lactol, bis-(tetrahydropyranyläther), Teil F (10 g) in 90 ml Tetrahydrofuran hinzugefügt. Die Mischung wird 1 1/2 Stunden unter Erwärmen auf 25°C gerührt. Dann wird die erhaltene Lösung unter reduziertem Druck konzentriert. Der Rückstand wird zwischen Dichlormethan und Wasser aufgeteilt, man trocknet die organische Phase und konzentriert. Der trockene Rückstand wird dann der Chromatographie an Silicagel unterworfen und man eluiert mit Cyclohexan und Äthylacetat (2:1). Diese Fraktionen, was durch Dünnschichtchromatographie bewiesen wird, welche das reine Produkt der Formel XXVIII enthalten, werden vereinigt.

H. Das Reaktionsprodukt von Teil G in 20 ml Tetrahydrofuran wird mit 50 ml einer 66%-igen wässrigen Essigsäure bei etwa 57°C 2 1/2 Stunden lang hydrolysiert. Dann konzentriert man die entstandene Mischung unter reduziertem Druck. Zu dem Rückstand wird Toluol hinzugefügt und man konzentriert die Lösung abermals. Schliesslich wird der Rückstand der Chromatographie an Silicagel unterworfen und man eluiert mit Chloroform und Methanol (6:1). Die Verbindung der Formel XXIX wird dabei erhalten, indem man die Fraktionen vereint und konzentriert, wie bei der Dünnschichtchromatographie zur Herstellung des reinen δ -Lactols gezeigt wurde.

I. 3-Carboxypropyltriphenylphosphoniumbromid (hergestellt durch Erhitzen von 4-Brombuttersäure und Triphenylphosphin in Benzol am Rückstand für 18 Stunden und anschliessender Reinigung), 1,06 g werden zu Natriumethylsulfinylcarbamid gegeben, das aus Natriumhydrid (2,08 g, 57%) und 30 ml Dimethylsulfoxid hergestellt wurde. Das entstandene Wittig-Reagenz wird mit dem Lactol der Formel XXIX von Teil H vereinigt sowie mit 20 ml Dimethylsulfoxid. Man rührt die Mischung über Nacht, es wird mit etwa 200 ml Benzol verdünnt und mit einer Kaliumhydrogensulfat-Lösung gewaschen. Man wäscht die zwei Schichten mit Dichlormethan, die organischen Phasen werden vereinigt, mit Salzlösung gewaschen, getrocknet und unter reduziertem Druck konzentriert. Man unterwirft den Rückstand der Chromatographie über mit Säure gewaschenem Silicagel, eluiert mit Äthylacetat und isomeren Hexanen (3:1). Diejenigen Fraktionen, die das gewünschte Produkt enthalten, was durch Dünnschichtchromatographie festgestellt wurde, werden vereinigt, und man erhält die freie Säure der im Titel genannten Verbindung.

J. Das Reaktionsprodukt von Teil I oben wird mit ätherischem Diazomethan umgesetzt, um den Methyläther der Titelverbindung herzustellen.

Präparat 2

cis-4,5-Didehydro-cis-13,11 β -PGF $_{1\beta}$, Methylester (Formel XXXVIII: R $_1$, Z $_2$, Y $_2$, M $_9$, L $_1$ und R $_7$ sind im Präparat definiert:

Siehe Schemata A und D.

10 A. Eine Lösung von 8 g des Reaktionsproduktes von Präparat 1 und 2,7 g n-Butylborsäure in 300 ml Methylenchlorid werden am Rückfluss erhitzt. Nachdem 30 ml Teile der Menge von Methylenchlorid verdampft sind, gibt man die gleiche Menge hinzu, bis 150 ml Methylenchlorid ersetzt
15 waren. Nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur werden 0,6 g Pyridin-hydrochlorid in 70 ml Dihydropyran hinzugefügt und man rührt die erhaltene Mischung unter Stickstoff 18 Stunden lang bei Zimmertemperatur. Anschliessend wird die Mischung auf etwa 50 ml konzentriert und 100 ml Methanol werden hinzugegeben. Nach dem Abkühlen auf einem Eisbad gibt man eine Mischung aus 30 ml 30%-igem Wasserstoffperoxid und 150 ml wässrigem Natriumbicarbonat hinzu, und die erhaltene Mischung wird 1 Stunde lang
20 gerührt. Dann giesst man die Mischung in 300 ml Äthylacetat. Die wässrige Schicht wird mit Natriumchlorid gesättigt, und man trennt die entstandene Schicht ab. Man extrahiert den wässrigen Teil mit Äthylacetat und die vereinigten organischen Extrakte werden mit Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zu einem Öl konzentriert. Dieses rohe Öl wird dann an Silicagel chromatographiert, welches mit 50% Äthylacetat in Hexan gepackt ist, und schliesslich eluiert man mit Äthylacetat und Hexan und erhält den Mono-tetrahydropyranyläther, der in Schema D in Formel LXII dargestellt ist.

35 B. Eine Lösung von 6,7 g des Reaktionsproduktes von Teil A, 15,5 g Triphenylphosphin und 7,2 g Benzoesäure in 200 ml trockenem Tetrahydrofuran wird auf 0°C in einer Stickstoffatmosphäre abgekühlt. Anschliessend werden unter heftigem
40 Rühren 10,2 g Diäthylazodicarboxylat in 10 ml Tetrahydrofuran während einer Minute zu der oben genannten Lösung hinzugefügt. Nach etwa 10 Minuten ist die Umsetzung im wesentlichen vollständig, obwohl nach der Zugabe 45 Minuten im allgemeinen benötigt werden, damit eine vollständige Umsetzung eintritt. Die Mischung wird in 400 ml Äthylacetat und Hexan (1:1) gegeben. Anschliessend wäscht man die Mischung mit 150 ml gesättigtem Natriumbicarbonat und Salzlösung, es wird weiter mit Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zu einer festen
50 Masse konzentriert. Diese feste Masse wird dann in 15% Äthylacetat und Hexan suspendiert und es scheiden sich 18 g Triphenylphosphinoxid aus und werden durch Filtration entfernt. Das zurückbleibende Öl wird dann an zwei kg Silicagel chromatographiert, gepackt mit Äthylacetat und «Skellysolve B» und mit verschiedenen Mischungen von Äthylacetat und «Skellysolve B» eluiert, wobei man ein Dibenzoat, Tetrahydropyranyläther erhält, wie es in Formel LXIII von Schema D angegeben ist.

60 C. Eine Lösung von 5,6 g des Reaktionsproduktes von Teil D in 15 ml trockenem Methanol wird bei Zimmertemperatur in einer Stickstoffatmosphäre gerührt. Während dieser Zeit gibt man 10 ml von 25%-igem Natriummethoxid in Methanol zu dieser Lösung. Nach etwa 3 Stunden wird die
65 Lösung in 300 ml eiskalte gesättigte Ammoniumchloridlösung und 15 ml von 2 n Natriumbisulfat gegeben. Die erhaltene Mischung wird dann vollständig mit Äthylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte werden mit

Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und konzentriert, wobei man das rohe Produkt erhält. Dieses rohe Produkt wird anschliessend an 300 g Silicagel chromatographiert, das mit Mischungen aus Äthylacetat Hexan gepackt ist, weiter wird mit verschiedenen Mischungen aus Äthylacetat und Hexan eluiert, und man erhält einen Dihydroxy-tetrahydropyranyläther, wie er in Formel LXIV von Schema D angegeben ist.

D. Eine Lösung von 4,3 g des Reaktionsproduktes von Teil C in 100 ml einer Mischung aus Essigsäure, Wasser und Tetrahydrofuran (3:1:1) wird 2 Stunden lang auf 40°C erwärmt. Anschliessend wird die Mischung zwischen 400 ml Äthylacetat in Hexan (1:1) und 200 ml Salzlösung aufgeteilt. Man wäscht die organische Phase dann zweimal mit Salzlösung, es wird weiter mit gesättigtem Natriumbicarbonat (bis basisch) und dann mit Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zu einem Öl konzentriert. Man chromatographiert dieses Öl an Silicagel und erhält die Titelverbindung.

Präparat 3

15-Desoxy-cis-4,5-didehydro-13-cis-11 β -PGF₁ β , Methyl-ester und 15-Desoxy-cis-4,5-didehydro-13,14-dihydro-trans-14,15-didehydro-11 β -PGF₁ β , Methyl-ester (Formel XLI: R₁, Z₂, L₁ und R₇ sind in Präparat 1 definiert und Y₃ ist cis-CH=CH-CH₂- oder trans-CH₂-CH=CH-). Siehe Schema A.

Eine Lösung aus 0,5 g cis-4,5-Didehydro-cis-13-11 β -PGF₁ β , Methyl-ester, 0,83 g Imidazol und 0,92 g t-Butyldimethylchlorsilan in 2 ml trockenem Dimethylformamid wird bei Zimmertemperatur in einer Stickstoffatmosphäre 20 Stunden lang gerührt. Dann kühlt man die erhaltene Lösung auf einem Eisbad ab und gibt 6,0 ml Wasser hinzu. Nach 30 Minuten wird die Lösung in kalte Salzlösung gegossen und mit Hexan extrahiert. Man wäscht den Hexanextrakt mit eiskaltem 2 normalem Natriumbisulfat, eiskaltem gesättigtem Natriumbicarbonat, Salzlösung, und dann wird über Natriumsulfat getrocknet und konzentriert, wobei man das Trimethylsilyl-Derivat der Formel XXXIX des Ausgangsmaterials erhält.

B. Eine Lösung aus 1,0 g des Reaktionsproduktes von Teil A in 22,0 ml Methanol wird mit 15 ml 10%-igem wässrigen Kaliumhydroxid umgesetzt. Nach 48 Stunden wird die Hauptmenge des Methanols unter reduziertem Druck verdampft und man teilt den Rückstand zwischen Hexan und eiskaltem 2 normalem Natriumbisulfat und Salzlösung auf. Der wässrige Teil wird dann zweimal mit Hexan extrahiert und man wäscht die vereinigten organischen Extrakte zweimal mit Salzlösung, trocknet über Natriumsulfat und konzentriert, wobei man das Reaktionsprodukt von Teil A in Form der freien Säure erhält.

C. 15 ml Methylamin wird kondensiert und bei einer Temperatur von -30 bis -40°C gehalten, während man 0,94 g des Reaktionsproduktes von Teil B in 2 ml einer Mischung aus t-Butanol und Tetrahydrofuran (1:10) hinzufügt. Anschliessend werden 3 kleine Teile Lithiummetall (etwa 1/3 eines cm lang) mit einer Geschwindigkeit von 1 Stück pro Minute hinzugefügt. Nach 10 Minuten tritt eine tiefblaue ausdauernde Farbe auf. Nach 30 Minuten nach der Zugabe von Lithium werden 10,0 g festes Ammoniumchlorid hinzugefügt und die Lösung wird farblos. Dann lässt man das Methylamin bei Zimmertemperatur in einem Stickstoffstrom verdampfen. Schliesslich wird eiskalte, 2 normale wässrige Natriumbisulfat-Lösung hinzugefügt und man extrahiert die

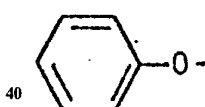
erhaltene Mischung mit 10%-Äthylacetat in Hexan. Die vereinigten organischen Schichten werden dann zweimal mit Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und konzentriert, wobei man eine Mischung der 15-Desoxy-Verbindung der Formel XL erhält, worin Y cis-CH=CH-CH₂ oder trans-CH₂-CH=CH- bedeutet.

D. Eine Lösung von 0,77 g des Reaktionsproduktes von Teil C in 20 ml einer Mischung aus 2 normaler wässriger Chlorwasserstoffsäure und Tetrahydrofuran (1:4) wird bei einer Temperatur von 25°C in einer Stickstoffatmosphäre 18 Stunden lang gerührt. Dann giesst man die erhaltene Mischung in Salzlösung und extrahiert dreimal mit Äthylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte werden dann zweimal mit Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und konzentriert, wobei man eine Mischung aus den freien Säuren der Titelverbindung erhält.

E. Das rohe Produkt von Teil D wird dann in 25 ml Acetonitril aufgelöst und mit 2 ml Diisopropyläthylamin und 4 ml Methyljodid bei Zimmertemperatur in einer Stickstoffatmosphäre umgesetzt. Nach 3 Stunden giesst man die Mischung in Salzlösung und extrahiert dreimal mit Äthylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte werden dann zweimal mit Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zu einem Öl konzentriert. Dann chromatographiert man das erhaltene Produkt an 75 g Silicagel, gepackt mit 30% Äthylacetat in Hexan. Man eluiert mit 40 bis 50% Äthylacetat in Hexan und erhält die entsprechenden Methyl-ester der Titelverbindung.

Präparat 4

13,14-Didehydro-5-oxy-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-15-desoxy-11 β -PGF₁ β , Methyl-ester (Formel XLVIII: R₁ ist Methyl, Z₂ ist -CH₂-O-(CH₂)₃-, Y₆ ist -C CH₂-, R₃ und R₄ von der Gruppe L₁ sind beide Wasserstoff und R₇ bedeutet



Siehe Schema B.

A. Nach dem Verfahren von Präparat 1, aber unter Verwendung von N,N-Dimethyl-3-phenoxypropylphosphonamid anstelle von Dimethyl-2-oxohexylphosphonat erhält man 3 α -Benzoyl-oxy-5 α -hydroxy-2 β -(4-phenoxy-trans-1-butenyl)-1 α -cyclopentanessigsäure, γ -Lacton und sein entsprechendes cis-Epimer.

B. Eine Lösung des Reaktionsproduktes von Teil A (1,15 g) in CC-4 (35 ml) wird mit 5,0 g molekularem Chlor behandelt und gerührt. Man verdünnt dann die erhaltene Lösung mit Methylenchlorid, wäscht mit Salzlösung und einer Natriumsulfatlösung. Diese gewaschene Mischung wird dann getrocknet und unter reduziertem Druck konzentriert. Der auf diese Weise erhaltene Rückstand wird mit Benzol verdünnt und an Silicagel chromatographiert, mit Mischungen aus Hexan und Äthylacetat eluiert und man erhält isomere Mischungen von 3 α -Benzoyloxy-5 α -hydroxy-2 β -(1,2-dichlor-4-phenoxybutyl)-1 α -cyclopentan-essigsäure γ -Lacton.

Diese Dichloride werden dann mit 20 ml Pyridin verdünnt und 4 1/2 Stunden lang auf 100°C erhitzt. Die erhaltene Lösung wird anschliessend mit Diäthyläther verdünnt und mit eiskalter verdünnter Chlorwasserstoffsäure und Salzlösung gewaschen. Die erhaltene Mischung wird dann

getrocknet und an Silicagel chromatographiert und schliesslich eluiert man mit Mischungen aus Hexan und Äthylacetat, wobei man 3 α -Benzoyl-oxy-5 α -hydroxy-2 β -(2-chlor-4-phenoxy-trans-1-butenyl)-1 α -cyclopentanessigsäure, γ -Lacton.

C. Nach dem Verfahren, welches im U.S. Patent Nr. 3 931 279, Präparat 12, Teile E-G und Beispiel 36, beschrieben ist, wird das Reaktionsprodukt von Teil B in 5-Oxa-14-chlor-15-desoxy-16-phenoxy-18,19,20-tetranor-PGF_{1 α} , Methylester überführt.

D. Nach dem Verfahren von Präparat 2 wird das Reaktionsprodukt von Teil C in 5-Oxa-14-chlor-15-desoxy-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-11 β -PGF_{1 β} , Methylester überführt.

E. Eine Lösung von Kalium-t-Butoxid und t-Butanol wird mit dem Reaktionsprodukt von Teil D oben behandelt. Nach einigen Stunden verdünnt man die Reaktionsmischung mit Diäthyläther und man fügt 1% wässriges Kaliumbisulfat hinzu. Dann wird die wässrige Phase mit Diäthyläther und Benzol extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte wäscht man mit Salzlösung, sie werden getrocknet und konzentriert, wobei man die Titelverbindung als rohes Produkt erhält. Dieses rohe Produkt wird dann an Silicagel chromatographiert und man erhält 5-Oxa-13,14-didehydro-15-desoxy-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-11 β -PGF_{1 β} , Methylester.

Präparat 5

3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-13,14-dihydro-15-desoxy-17-phenyl-4,5,6,18,19,20-hexanor-11 β -PGF_{1 β} , Methylester (Formel LVII: R₁ ist Methyl, Z₃ ist Oxa, Y₁ ist -(CH₂)₃-, R₃ und R₄ der L₁-Gruppe sind beide Wasserstoff und R₇ ist Benzyl).
Siehe Schema C.

A. 10 g 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-4,5,6-trinor-PGF_{1 α} , Methylester in 200 ml Methanol werden in einem Eisbad auf 0°C abgekühlt. Ein Ozonstrom, hergestellt aus einem üblichen Ozon produzierenden Apparat, wird durch die Mischung solange hindurchgeleitet, bis das Ausgangsmaterial vollständig aufgebraucht ist. Dann wird die erhaltene Mischung gewaschen, unter reduziertem Druck konzentriert und man chromatographiert den Rückstand, wobei man die entsprechende Verbindung der Formel LII erhält.

B. Nach dem Verfahren von Präparat 4, Teil A, aber unter Verwendung von N,N-Dimethyl-4-phenylbutylphosphoramid anstelle von N,N-Dimethyl-3-phenoxypropylphosphoramid, stellt man aus dem Reaktionsprodukt von Teil A 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-15-desoxy-17-phenyl-4,5,6,18,19,20-hexanor-PGF_{1 α} , Methylester her.

C. Eine Lösung des Reaktionsproduktes von Teil B in Aceton und Benzol, die eine katalytische Menge an Tris-(tri-phenylphosphin)-rhodium (I)-chlorid enthält, wird in einer Wasserstoffatmosphäre bei Zimmertemperatur 3 1/2 Stunden lang bei einem Druck von 1 bis 3 Atmosphären geschüttelt. Dann entfernt man das Lösungsmittel unter reduziertem Druck und chromatographiert den Rückstand, wobei man 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-13,14-dihydro-15-desoxy-17-phenyl-4,5,6,18,19,20-hexanor-PGF_{1 α} , Methylester erhält.

D. Nach dem Verfahren von Präparat 2 (Teile B und C) wird das Reaktionsprodukt von Teil C oben in 3,7-Inter-m-phenylen-13,14-dihydro-15-desoxy-17-phenyl-4,5,6,18,19,20-hexanor-11 β -PGF_{1 β} , Methylester der Titelverbindung überführt.

Präparat 6

2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-15-desoxy-cis-13-cis-4,5-didehydro-11 β -PGF_{1 β} .

Siehe Schema F.

5 750 mg des Reaktionsproduktes von Präparat 3 werden in 50 ml Diäthyläther gelöst und mit 500 mg Lithiumaluminiumhydrid bei Zimmertemperatur unter Rühren umgesetzt.

Nachdem das Ausgangsmaterial vollständig verbraucht ist, (wie durch Dünnschichtchromatographie -Analyse angezeigt wird), gibt man vorsichtig 1 ml Wasser hinzu. Anschliessend werden 0,8 ml von 10% wässrigem Natriumhydroxid hinzugefügt und man rührt die erhaltene Mischung 12 Stunden lang. Schliesslich gibt man Magnesiumsulfat unter Rühren hinzu und die gerührte Mischung wird dann durch Magnesiumsulfat filtriert und zu einem Rückstand eingedampft.
15 Durch chromatographische Reinigung erhält man die reine Titelverbindung.

Nach dem Verfahren von Präparat 6, aber unter Verwendung jede der verschiedenen 15-desoxy-11 β -PGF_{1 β} -artigen Verbindungen der Formel XCI kann man jede der entsprechenden verschiedenen 2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-15-desoxy-11''-PGF_{1 β} -artigen Produkte der Formel XCII herstellen.

Präparat 7

2-Decarboxy-2-aminomethyl-15-desoxy-cis-13-cis-4,5-didehydro-11 β -PGF_{1 β} .

Siehe Schema G.

30 A. Das Reaktionsprodukt von Präparat 3 wird in 1 ml 95%-igem Äthanol gelöst. Die erhaltene Mischung wird dann in eine «Stahl-Parr-Bombe» gegeben und mit einem halben ml in aliquoten Mengen von 95%-igem Äthanol gespült und 200 mg Ammoniumchlorid werden hinzugefügt. Dann
35 kühlt man die Mischung in einem Trockeneis-Acetonbad ab und gibt solange Ammoniak hinzu, bis sich etwa 5 bis 10 ml kondensiert haben. Dann wird die Bombe versiegelt und man lässt sie sich auf Zimmertemperatur erwärmen. Dann gibt man die Bombe in einen Ofen bei 50°C für zwei Tage, kühlt
40 in einem Trockeneis-Acetonbad ab und öffnet. Schliesslich wird das restliche Ammoniak unter Stickstoff abgedampft und man extrahiert das Produkt mit Äthylacetat, es wird mit Wasser und gesättigter Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei man 15-Desoxy-
45 cis-13-cis-4,5-didehydro-11 β -PGF_{1 β} , Amide, Formel CIII erhält.

B. 100 mg Lithiumaluminiumhydrid in 5 ml trockenem Tetrahydrofuran werden in einer Stickstoffatmosphäre hergestellt. Eine Lösung des Reaktionsproduktes von Teil A wird dann langsam (es ist in einer geringen Menge trockenem Tetrahydrofuran gelöst) hinzugefügt. Die entstandene Reaktionsmischung wird weiter bei Zimmertemperatur 48
55 Stunden lang gerührt und dann gibt man 1/10 ml Wasser hinzu, während die Mischung auf einem Eisbad gekühlt wird. Schliesslich werden 0,1 ml einer 15%-igen Natriumhydroxid-Lösung und 0,3 ml Wasser hinzugefügt. Die Suspension wird anschliessend filtriert, über Magnesiumsulfat getrocknet, mit Äthylacetat gewaschen und verdampft, wobei man als Rest
60 die Titelverbindung erhält.

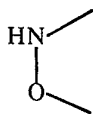
Nach dem Verfahren von Präparat 7, aber unter Verwendung von allen verschiedenen 15-Desoxy-11 β -PGF_{1 β} -artigen Verbindungen der Formel XCI werden alle verschiedenen 2-Decarboxy-2-aminomethyl-15-desoxy-11 β -PGF_{1 β} -artigen
65 Verbindungen von Schema G hergestellt.

Nach dem Verfahren der weiter oben angegebenen Präparate kann man jede der verschiedenen Verbindungen der Formel CXI von Schema H erhalten, welche zur Herstellung

der neuen Verbindungen der Formel CXIV verwendet werden.

Beispiel 1

11- α ,9 α -Epoxyimino-9,11,15-tridesoxy-PGF₂, Methylester
(Formel IV: W₁ ist



Z ist $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-$,

X₁ ist $-\text{COOCH}_3$,

Y₁ ist $\text{trans}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$

R₃ und R₄ der L₁-Gruppe sind Wasserstoff und

R₇ ist n-Butyl.

Siehe Schema H

A. Eine Lösung von 1,0 g 15-Desoxy-11 β -PGF₂ β -methylester in 30 ml trockenem Pyridin wird auf einem Eisbad in einer Stickstoffatmosphäre abgekühlt. Anschliessend gibt man auf einmal 0,8 g p-Toluolsulfonylchlorid hinzu. Nachdem die Lösung homogen geworden ist, lässt man die entstandene Mischung einige Tage lang bei 0°C stehen. Anschliessend wird die erhaltene Lösung in 200 ml eiskalte Salzlösung und 125 ml von 2 normalem wässrigem Natriumbisulfat gegeben. Die entstandene Mischung wird dann zweimal mit Äthylacetat in Hexan (1:1) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden nacheinander mit Salzlösung, mit 2 normalem wässrigem Natriumbisulfat und Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zu einem Öl konzentriert. Der erhaltene rohe 15-Desoxy-11 β -PGF₂ β , 9-(toluolsulfonat), Methylester, eine Verbindung der Formel CXXII, wird an Silicagel, das mit Äthylacetat und Hexan (1:4) gepackt ist, chromatographiert und mit 20 bis 30% Äthylacetat in Hexan eluiert, wobei man 1,3 g der reinen Titelverbindung erhält. Bei Silicagel-Dünnschichtchromatographie stellt man einen R_f-Wert von 0,38 in Äthylacetat und Hexan (3:7) fest. Infrarot-Absorption wird bei 3550, 2920, 2860, 1730, 1600, 1495, 1430, 1350, 1180, 1170, 1090, 1020, 970, 925, 860, 815 und 760 cm⁻¹ beobachtet.

B. Eine Lösung von 0,70 g des Reaktionsproduktes von Teil A in 70 ml Tetrahydrofuran wird in einer Stickstoffatmosphäre bei Zimmertemperatur mit 0,43 g Triphenylphosphin, 0,27 g N-Hydroxyphthalimid und 0,29 g Diäthylazodicarboxylat behandelt. nach 15 Minuten konzentriert man die erhaltene Mischung zu einem Öl und chromatographiert an 300 g Silicagel, gepackt und eluiert mit Diäthyläther in Benzol (1:19), wobei man 0,42 g 15-desoxy-PGF₂ β , Methylester, 9-(p-toluolsulfonat), 11-phthalimid erhält. Durch Silicagel-Dünnschichtchromatographie stellt man einen R_f-Wert von 0,37 in Diäthyläther und Benzol (1:9) fest. Infrarot-Absorption werden bei 2950, 2870, 1790, 1730, 1600, 1495, 1460, 1430, 1350, 1185, 1170, 1090, 1080, 970, 875, 815, 785, 755 und 700 cm⁻¹ beobachtet. NMR-Absorptionen kann man bei 7,8, 7,35, 5,30, 4,70, 3,65 und 2,45 δ beobachten.

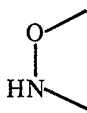
C. Eine Lösung von 0,40 g des Reaktionsproduktes von Teil B in 40 ml Methanol wird mit einer Lösung von 180 mg Hydrazinhydrat und 2 ml Methanol behandelt. Nach 1 Stunde giesst man die erhaltene Lösung in eiskalte Salzlösung und Äthylacetat und man trennt die wässrige und organische Schicht ab. Die wässrige Schicht wird dann abermals mit Äthylacetat extrahiert und man vereint die organischen Schichten, wäscht mit Salzlösung, trocknet über Natriumsulfat und konzentriert zu einem Öl. Das rohe Öl wird dann an 50 g Silicagel, das mit Äthylacetat und Hexan (1:4)

gepackt ist, chromatographiert und man eluiert mit Äthylacetat und Hexan (1:3) und erhält 161 mg des reinen 9 α ,11 α -Epoxyimino-9,11,15-tridesoxy-PGF₂, Methylester. Durch Silicagel-Dünnschichtchromatographie in Äthylacetat und Hexan (3:7) stellt man einen R_f-Wert von 0,24 fest. Infrarot-Absorptionen beobachtet man bei 3250, 2930, 2870, 1730, 1450, 1430, 1340, 1170, 1150, 1054, 965 und 915 cm⁻¹. NMR-Absorptionen können bei 5,35, 4,15, 3,65 und 3,40 beobachtet werden. Das Massenspektrum zeigt einen hohen Auflösungs-Peak bei 349.2585 und andere peaks bei 320, 318, 306 und 278.

D. Das Reaktionsprodukt von Teil C in 25 ml Methanol wird auf einem Eisbad abgekühlt und dann gibt man 8 ml von 1 normalem wässrigen Kaliumhydroxid hinzu. Die erhaltene Lösung wird anschliessend bei Umgebungstemperatur 4 Stunden lang gerührt, in 200 ml eines eiskalten Puffers (pH 5) gegeben, mit Natriumchlorid gesättigt und zweimal mit Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten Äthylacetatextrakte werden dann mit Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und konzentriert, wobei man die rohe freie Säure erhält. Das Titelprodukt ist ein Öl. Die rohe freie Säure wird dann an 20 g von mit Säure gewaschenem Silicagel, das mit Äthylacetat und Hexan (3:7) gepackt ist, chromatographiert und mit Äthylacetat und Hexan (2:3) eluiert und man erhält 122 mg der reinen freien Säure. Durch Kristallisation aus Diäthyläther und Hexan erhält man einen weissen kristallinen Feststoff, der einen Schmelzpunkt von 53 bis 54°C aufweist. Durch Silicagel-Dünnschichtchromatographie stellt man einen R_f-Wert von 0,22 in Äthylacetat, Hexan und Essigsäure (50:50:1) fest. Infrarot-Absorptionen konnten bei 3250, 2940, 2870, 2550, 1710, 1440, 1340, 965, 910 und 730 cm⁻¹ beobachtet werden. NMR-Absorptionen werden bei 10,2, 5,35, 4,20, 3,65 und 0,90 γ beobachtet. Das Massenspektrum zeigt einen hohen Auflösungspeak bei 407.2832 und andere Peaks bei 392, 389, 378, 375, 364 und 336.

Beispiel 2

11 α ,9 α -Epoxyimino-9,11,15-tridesoxy-PGF₂, Methylester
(Formel IV: W₁ ist



X₁ ist $-\text{COOCH}_3$ und Y₁, Z₁, L₁ und R₇ sind in Beispiel 1 definiert.

Siehe Schema J

Eine Lösung von 2,15 g 15-Desoxy-11 β -PGF₂ β , Methylester in 6 ml Dimethylformamid wird auf einem Eisbad abgekühlt, während man eine vorher gemischte Lösung aus eiskaltem t-Butyldimethylchlorsilan (0,97 g) und Imidazol (0,87 g) in 6 ml Dimethylformamid hinzufügt. Nach etwa 150 Minuten wird die entstandene Mischung in 300 ml eiskalte Salzlösung gegeben und zweimal mit Äthylacetat und Hexan (1:1) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden dann nacheinander mit kaltem 2 normalem wässrigem Natriumbisulfat, kalter gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung und Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und konzentriert, wobei man das rohe 15-Desoxy-11 β -PGF₂ β -9-(t-butyldimethylsilyläther)-Methylester in Form eines Öls erhält. Dieses rohe Produkt wird dann an Silicagel chromatographiert, welches mit Äthylacetat und Hexan (1:19) gepackt ist und man eluiert mit Äthylacetat und Hexan (1:9), wobei man 0,79 g der reinen Titelverbindung erhält. Silicagel-Dünnschichtchromatographie ergibt einen R_f-Wert von 0,31 in Äthylacetat und Hexan (1:1). Infrarot-

Absorptionen werden bei 3550, 2930, 2860, 1730, 1450, 1425, 1250, 1100, 970, 870, 835 und 775 cm^{-1} beobachtet. NMR-Absorptionen werden bei 5.40, 3.90 und 3.60 γ beobachtet.

B. Das Reaktionsprodukt von Teil A (0,72 g) in 30 ml Dichlormethan wird auf -20°C in einer Stickstoffatmosphäre abgekühlt. Anschliessend gibt man 0,43 g Triäthylamin hinzu, gefolgt von der Zugabe von 0,24 ml Methansulfonylchlorid. Nach 15 Minuten wird die entstandene Mischung dann in eiskalte Salzlösung und Äthylacetat gegeben, man trennt die Schicht und die wässrige Phase wird abermals mit Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden dann mit Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und konzentriert, wobei man 0,89 g 15-Desoxy-11 β -PGF $_2\beta$, 9-(butyldimethylsilylaether), 11-Methansulfonat, Methylester, die reine Verbindung der Formel CXXXIII, erhält. Silicagel-Dünnschichtchromatographie ergibt einen Rf-Wert von 0,17 in Äthylacetat und Hexan (1:9). Infrarot-Absorptionen kann man bei 2930, 2860, 1730, 1450, 1430, 1170, 1105, 965, 910, 835 und 775 cm^{-1} beobachten.

C. Eine Lösung von 0,80 g des Reaktionsproduktes von Teil B in 15 ml einer Mischung aus Tetrahydrofuran und Wasser in Essigsäure (1:1:3) wird bei Umgebungstemperatur in einer Stickstoffatmosphäre 30 Stunden lang gerührt. Die erhaltene Reaktionsmischung wird dann in 200 ml kalte Salzlösung und 200 ml kaltes Äthylacetat und Hexan (2:3) gegeben. Man trennt anschliessend die Schichten und die wässrige Phase wird mit 200 ml Äthylacetat und Hexan (2:3) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden dann nacheinander mit Salzlösung, gesättigter wässriger Natriumbicarbonat-Lösung und Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und konzentriert, wobei das rohe 15-Desoxy-11 β -PGF $_2\beta$, 11-methylsulfonat, Methylester in Form eines Öls entsteht. Dieses rohe Öl wird dann an Silicagel chromatographiert, welches mit Äthylacetat und Hexan (3:7) gepackt ist und dann eluiert man mit Äthylacetat und Hexan (1:1), wobei man 0,54 g des reinen Produktes der Formel CXXXIV erhält. Silicagel-Dünnschichtchromatographie ergibt einen Rf-Wert von 0,18 in Äthylacetat und Hexan (1:1). Infrarot-Absorptionen können bei 3600, 2920, 2860, 1735, 1420, 1340, 1170, 1080, 970, 905 und 775 cm^{-1} beobachtet werden. NMR-Absorptionen werden bei 5.50, 4.90, 3.90, 3.65 und 2.95 γ festgestellt.

D. Eine Lösung des Reaktionsproduktes von Teil C (0,51 g) in 10 ml trockenem Tetrahydrofuran wird bei Umgebungstemperatur in einer Stickstoffatmosphäre mit 0,47 g Triphenylphosphin und 0,29 g N-Hydroxyphthalimid und Diäthylazocarboxylat (0,31 g) in Tetrahydrofuran (0,50 ml) behandelt. Nach 30 Minuten gibt man eine zusätzliche Menge von N-Hydroxyphthalimid und Diäthylazocarboxylat ($1/3$ der ursprünglichen Mengen von jeder der Verbindungen) hinzu und konzentriert die Mischung anschliessend zu einem Öl, das mit Äthylacetat und Hexan (3:17) verrieben wird. Man filtriert, um das Triphenylphosphinoxid zu entfernen. Der rohe 15-Desoxy-11 β -PGF $_2\alpha$, 9-Phthalimid, Methylester wird dann an Silicagel chromatographiert, das mit Äthylacetat und Hexan (3:17) gepackt ist und man eluiert mit 30 bis 40% Äthylacetat in Hexan, wobei man 0,49 g reines Produkt erhält, das leicht nach Entfernung des Lösungsmittels kristallisiert. Silicagel-Dünnschichtchromatographie ergibt einen Rf-Wert von 0,27 in Äthylacetat und Hexan (3:7). Infrarot-Absorptionen werden bei 2940, 2860, 1790, 1730, 1630, 1620, 1460, 1430, 1350, 1190, 1170, 1120, 1080, 970, 905, 880, 755 und 700 cm^{-1} beobachtet. NMR-Absorptionen werden bei 7.8, 5.50, 4.20, 4.90, 3.65 und 2.95 γ beobachtet.

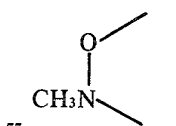
E. Eine Lösung von 0,47 g des Reaktionsproduktes von Teil D und 40 ml Methanol wird in einer Stickstoffatmosphäre bei 0°C mit 0,19 g Hydrazinhydrat und 10 ml Methanol behandelt. Nach 3 Stunden bei Umgebungstemperatur wird die erhaltene Mischung in 100 ml eiskalte Salzlösung und 150 ml Äthylacetat und Hexan (1:1) gegeben. Die Schichten werden dann getrennt und man extrahiert die wässrige Phase abermals mit Äthylacetat und Hexan (1:1). Die vereinigten organischen Extrakte werden anschliessend mit Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zu einem Öl konzentriert, nämlich das rohe 9 α ,11 α -Epoxyimino-9,11,15-tridesoxy-PGF $_2$, Methylester. Dieses rohe Produkt der Formel CXXXV wird dann an 75 g Silicagel chromatographiert, das mit Äthylacetat und Hexan (1:4) gepackt ist und man eluiert mit 25 bis 30% Äthylacetat und Hexan und erhält 210 mg der reinen Titelverbindung. Silicagel-Dünnschichtchromatographie ergibt in Äthylacetat und Hexan einen Rf-Wert von 0,303 (1:1). Infrarot-Absorptionen werden bei 3250, 2950, 2870, 1740, 1450, 1430, 1360, 1240, 1170, 1150, 1050, 965 und 810 cm^{-1} beobachtet. NMR-Absorptionen kann man bei 5.4, 5.25, 5.65 und 3.45 γ feststellen. Das Massenspektrum zeigt einen hohen Auflösungspeak bei 493, 592.

F. Eine Lösung von 190 mg des Reaktionsproduktes von Teil E und 35 ml Methanol wird auf einem Eisbad abgekühlt, während man 11 ml von 1 normalem wässrigen Kaliumhydroxid hinzufügt. Die erhaltene Mischung wird dann 3 Stunden auf Umgebungstemperatur erwärmt. Anschliessend giesst man die Mischung in 150 ml eines Puffers (pH-Wert 5) eiskalte Salzlösung und Äthylacetat. Es scheiden sich Schichten ab, die man trennt und die wässrige Schicht wird nochmals mit Äthylacetat extrahiert. Man wäscht die vereinigten organischen Extrakte dann mit Salzlösung, trocknet über Natriumsulfat und konzentriert, wobei die Titelverbindung als freie Säure erhalten wird. Diese reine freie Säure wird dann an Silicagel chromatographiert, das mit Säure gewaschen ist und mit Äthylacetat und Hexan (3:7) gepackt und man eluiert mit 30 bis 40% Äthylacetat und Hexan, wobei man 82 g der reinen Titelverbindung als freie Säure erhält. Silicagel-Dünnschichtchromatographie in Äthylacetat und Hexan sowie Essigsäure (50:50:1) ergibt einen Rf-Wert von 0,23. Infrarot-Absorptionen werden bei 3300, 3150, 2900, 2840, 2500, 1710, 1440, 1240, 965, 910 cm^{-1} beobachtet. NMR-Absorptionen werden bei 8.25, 5.35, 4.30 und 3.335 γ festgestellt.

Beispiel 3

N-Methyl-9 α ,11 α -epoxyimino-9,11,15-tridesoxy-PGF $_2$, Methylester (Formel IV):

W $_1$ ist



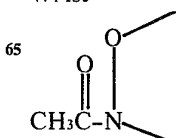
X $_1$ ist $-\text{COCH}_3$, Z $_1$, Y $_1$, L $_1$ und R $_7$ sind in Beispiel 1 definiert.

Nach einem bekannten Verfahren wird der Methylester von Beispiel 2 in das hier genannte Titelprodukt umgewandelt.

Beispiel 4

n-Acetyl-9 α ,11 α -epoxyimino-9,11,15-tridesoxy-PGF $_2$, methylester (Formel IV):

W $_1$ ist



X₁ ist -COCH₃ und Z₁, Y₁, und L₁, und R₇ sind in Beispiel 1 definiert.

Nach einem üblichen Verfahren wird die Titelverbindung von Beispiel 2, nämlich der Methylester, in die in diesem Beispiel genannte Titelverbindung überführt.

Weiter, nach dem Verfahren der Beispiele 3 und 4, aber unter Verwendung eines entsprechenden Ausgangsproduktes werden N-Methyl-11 α ,9 α -epoxyimino-9,11,15-tridesoxy-PGF₂, Methylester bzw. N-Acetyl-11 α ,9 α -epoxyimino-9,11,15-tridesoxy-PGF₂, Methylester hergestellt.

Ebenfalls nach dem Verfahren der vorhergehenden Beispiele werden Prostaglandin-Analoga als freie Säuren, Ester, Amide (2-Decarboxy-2-aminomethyl-PG-Verbindungen) oder primäre Alkohole (2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-PG) hergestellt, die jedem der verschiedenen 9 α ,11 α -azo-9,11,15-tridesoxy-PGF-artigen Verbindungen entsprechen, die weiter oben beschrieben sind, und zwar in Form von:

11 α ,9 α -epoxyimino-9,11,15-tridesoxy-PGF-artige Verbindungen 9 α ,11 α -epoxyimino-9,11,15-tridesoxy-PGF-artige Verbindungen; N'-N-dimethyl-9 α ,11 α -hydrazino-9,11,15-tridesoxy-PGF-artige Verbindungen; n,N'-bis(acetyl)-9 α ,11 α -hydrazino-9,11,15-tridesoxy-PGF-artige Verbindungen; N-methyl-11 α ,9 α -epoxyimino-9,11,15-tridesoxy-PGF-artige Verbindungen; N-acetyl-11 α ,9 α -epoxyimino-9,11,15-tridesoxy-PGF-artige Verbindungen; N-methyl-9 α ,11 α -epoxyimino-9,11,15-tridesoxy-PGF-artige Verbindungen; N-acetyl-9 α ,11 α -epoxyimino-9,11,15-tridesoxy-PGF-artige Verbindungen; 9 α ,11 α -methylhydrazino-9,11,15-tridesoxy-PGF-artige Verbindungen; 9 α ,11 α -(acetyl)hydrazino-9,11,15-tridesoxy-PGF-artige Verbindungen; 11 α ,9 α -methylhydrazino-9,11,15-tridesoxy-PGF-artige Verbindungen, und 11 α ,9 α -(acetyl)hydrazino-9,11,15-tridesoxy-PGF-artige Verbindungen.

Nach dem Verfahren der vorher angegebenen Beispiele und unter Verwendung entsprechender Ausgangsmaterialien werden weitere 9,11,15-tridesoxy-9 α ,11 α -epoxyimino- oder 11 α ,9 α -epoxyimino-PGF₁-artige Verbindungen in Form der freien Säure oder als Methylester oder als 2-Decarboxy-2-aminomethyl- oder 2-Hydroxymethylderivat hergestellt, die die folgenden charakteristischen funktionellen Gruppen aufweisen:

3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-4,5,6-trinor-;
3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-4,5,6-trinor-16-methyl-;
3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-4,5,6-trinor-16,16-dimethyl-;
3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-4,5,6-trinor-16-fluor-;
3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-4,5,6-trinor-16,16-difluor-;
3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-17-phenyl-4,5,6,18,19,20-hexanor-;
3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-17-(m-trifluormethylphenyl)-4,5,6,18,19,20-hexanor-;
3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-17-(m-chlorphenyl)-4,5,6,18,19,20-hexanor-;
3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-17-(p-fluorphenyl)-4,5,6,18,19,20-hexanor-;
3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16-methyl-17-phenyl-4,5,6,18,19,20-hexanor-;
3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16,16-dimethyl-17-phenyl-4,5,6,18,19,20-hexanor-;
3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16-fluor-17-phenyl-

4,5,6,18,19,20-hexanor-;
3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16,16-difluor-17-phenyl-4,5,6,18,19,20-hexanor-;
3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16-phenoxy-4,5,6,17,18,19,20-heptanor-;
3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16-(m-trifluormethylphenoxy)-4,5,6,17,18,19,20-heptanor-;
3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16-(m-chlorphenoxy)-4,5,6,17,18,19,20-heptanor-;
3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-4,5,6-trinor-16-(p-fluorphenoxy)-4,5,6,17,18,19,20-heptanor-;
3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16-phenoxy-4,5,6,18,19,20-hexanor-;
3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-4,5,6-trinor-16-methyl-16-phenoxy-4,5,6,18,19,20-hexanor-;
3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-4,5,6-trinor-13,14-didehydro-;
3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-4,5,6-trinor-16-methyl-13,14-didehydro-;
3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-4,5,6-trinor,16,16-dimethyl-13,14-didehydro-;
3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-4,5,6-trinor-16-fluor-13,14-didehydro-;
3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-4,5,6-trinor-16,16-difluor-14,14-didehydro-;
3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-17-phenyl-4,5,6,18,19,20-hexanor-13,14-didehydro-;
3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-17-(m-trifluormethylphenyl)-4,5,6,18,19,20-hexanor-13,14-didehydro-;
3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-17-(m-chlorphenyl)-4,5,6,18,19,20-hexanor-13,14-didehydro-;
3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-17-(p-fluorphenyl)-4,5,6,18,19,20-hexanor-13,14-didehydro-;
3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16-methyl-17-phenyl-4,5,6,18,19,20-hexanor-13,14-didehydro-;
3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16,16-dimethyl-17-phenyl-4,5,6,18,19,20-hexanor-13,14-didehydro-;
3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16-fluor-17-phenyl-4,5,6,18,19,20-hexanor-13,14-didehydro-;
3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16,16-difluor-17-phenyl-4,5,6,18,19,20-hexanor-13,14-didehydro-;
3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16-phenoxy-4,5,6,17,18,19,20-heptanor-13,14-didehydro-;
3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16-(m-trifluormethylphenoxy)-4,5,6,17,18,19,20-heptanor-13,14-didehydro-;
3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16-(m-chlorphenoxy)-4,5,6,17,18,19,20-heptanor-13,14-didehydro-;
3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16-phenoxy-4,5,6,18,19,20-hexanor-13,14-didehydro-;
3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16-methyl-16-phenoxy-4,5,6,18,19,20-hexanor-13,14-didehydro-;
3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-4,5,6-trinor-13,14-dihydro-;
3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-4,5,6-trinor-16-methyl-13,14-dihydro-;
3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-4,5,6-trinor-16,16-dimethyl-13,14-dihydro-;
3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-4,5,6-trinor-16-fluor-13,14-dihydro-;
3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-4,5,6-trinor-16,16-difluor-13,14-dihydro-;
3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-17-phenyl-4,5,6,18,19,20-trinor-13,14-dihydro-;
3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-17-(m-trifluormethylphenyl)-4,5,6,18,19,20-hexanor-13,14-dihydro-;
3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-17-(m-chlorphenyl)-4,5,6,18,19,20-hexanor-13,14-dihydro-;
3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-17-(p-fluorphenyl)-4,5,6,18,19,20-hexanor-13,14-dihydro-;
3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16-methyl-17-phenyl-

- 4,5,6,18,19,20-hexanor-13,14-dihydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16,16-dimethyl-17-phenyl-
 4,5,6,18,19,20-hexanor-13,14-dihydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16-fluor-17-phenyl-
 4,5,6,18,19,20-hexanor-13,14-dihydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16,16-difluor-17-phenyl-
 4,5,6,18,19,20-hexanor-13,14-dihydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16-phenoxy-4,5,6,17,18,19,20-
 heptanor-13,14-dihydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16-(m-trifluormethylphenoxy)-
 4,5,6,17,18,19,20-heptanor-13,14-dihydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16-(m-chlorphenoxy)-
 4,5,6,17,18,19,20-heptanor-13,14-dihydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16-(p-fluorphenoxy)-
 4,5,6,17,18,19,20-heptanor-13,14-dihydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16-phenoxy-4,5,6,18,19,20-
 hexanor-13,14-dihydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16-methyl-16-phenoxy-
 4,5,6,18,19,20-hexanor-13,14-dihydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-4,5,6-trinor-;
 3,7-Inter-m-phenylen-4,5,6-trinor-16-methyl-;
 3,7-Inter-m-phenylen-4,5,6-trinor-16,16-dimethyl-;
 3,7-Inter-m-phenylen-4,5,6-trinor-16-fluor-;
 3,7-Inter-m-phenylen-4,5,6-trinor-16,16-difluor-;
 3,7-Inter-m-phenylen-17-phenyl-4,5,6,18,19,20-hexanor-;
 3,7-Inter-m-phenylen-17-(m-trifluormethylphenyl)-
 4,5,6,18,19,20-hexanor-;
 3,7-Inter-m-phenylen-17-(m-chlorphenyl)-4,5,6,18,19,20-
 hexanor-;
 3,7-Inter-m-phenylen-17-(p-fluorphenyl)-4,5,6,18,19,20-
 hexanor-;
 3,7-Inter-m-phenylen-16-methyl-17-phenyl-4,5,6,18,19,20-
 hexanor-;
 3,7-Inter-m-phenylen-16,16-dimethyl-17-phenyl-
 4,5,6,18,19,20-hexanor-;
 3,7-Inter-m-phenylen-16-fluor-17-phenyl-4,5,6,18,19,20-
 hexanor-;
 3,7-Inter-m-phenylen-16,16-difluor-17-phenyl-
 4,5,6,18,19,20-hexanor-;
 3,7-Inter-m-phenylen-16-phenoxy-17-phenyl-
 4,5,6,17,18,19,20-heptanor-;
 3,7-Inter-m-phenylen-16-(m-trifluormethylphenoxy)-
 4,5,6,17,18,19,20-heptanor-;
 3,7-Inter-m-phenylen-16-(m-chlorphenoxy)-
 4,5,6,17,18,19,20-heptanor-;
 3,7-Inter-m-phenylen-16-(p-fluorphenoxy)-
 4,5,6,17,18,19,20-heptanor-;
 3,7-Inter-m-phenylen-16-phenoxy-4,5,6,18,19,20-hexanor-;
 3,7-Inter-m-phenylen-16-methyl-16-phenoxy-4,5,6,18,19,20-
 hexanor-;
 3,7-Inter-m-phenylen-4,5,6-trinor-13,14-didehydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-4,5,6-trinor-16-methyl-13,14-dide-
 hydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-4,5,6-trinor-16,16-dimethyl-13,14-
 didehydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-4,5,6-trinor-16-fluor-13,14-dide-
 hydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-4,5,6-trinor-16,16-difluor-13,14-dide-
 hydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-17-phenyl-17-4,5,6,18,19,20-hexanor-
 13,14-didehydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-17-(m-trifluormethylphenyl)-
 4,5,6,18,19,20-hexanor-13,14-didehydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-17-(m-chlorphenyl)-4,5,6,18,19,20-
 hexanor-13,14-didehydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-17-(p-fluorphenyl)-4,5,6,18,19,20-
 hexanor-13,14-didehydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-16-methyl-17-phenyl-4,5,6,18,19,20-
 hexanor-13,14-didehydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-16,16-dimethyl-17-phenyl-
 4,5,6,18,19,20-hexanor-13,14-didehydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-16-fluor-17-phenyl-4,5,6,18,19,20-
 hexanor-13,14-didehydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-16,16-difluor-17-phenyl-
 4,5,6,18,19,20-hexanor-13,14-didehydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-16-phenoxy-4,5,6,17,18,19,20-hep-
 tanor-13,14-didehydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-16-(m-trifluormethylphenoxy)-
 4,5,6,17,18,19,20-heptanor-13,14-didehydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-16-(m-chlorphenoxy)-
 4,5,6,17,18,19,20-heptanor-13,14-didehydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-16-(p-fluorphenoxy)-
 4,5,6,17,18,19,20-heptanor-13,14-didehydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-16-phenoxy-4,5,6,18,19,20-hexanor-
 13,14-didehydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-16-methyl-16-phenoxy-4,5,6,18,19,20-
 hexanor-13,14-didehydro-;
 5-Oxa-;
 5-Oxa-16-methyl-;
 5-Oxa-16,16-dimethyl-;
 5-Oxa-16-fluor-;
 5-Oxa-16,16-difluor-;
 5-Oxa-17-phenyl-18,19,20-trinor-;
 5-Oxa-17-(m-trifluormethylphenyl)-18,19,20-trinor-;
 5-Oxa-17-(m-chlorphenyl)-18,19,20-trinor-;
 5-Oxa-17-(p-fluorphenyl)-18,19,20-trinor-;
 5-Oxa-16-methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-;
 5-Oxa-16,16-dimethyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-;
 5-Oxa-16-fluor-17-phenyl-18,19,20-trinor-;
 5-Oxa-16,16-difluor-17-phenyl-18,19,20-trinor-;
 5-Oxa-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-;
 5-Oxa-16-(m-trifluormethylphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-;
 5-Oxa-16-(m-chlorphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-;

- 5-Oxa-16-(p-fluorophenoxy)-17,18,19,20-tetranor-;
 5-Oxa-16-phenoxy-18,19,20-trinor-;
 5-Oxa-16-methyl-16-phenoxy-18,19,20-trinor-;
 5-Oxa-13,14-didehydro-;
 5-Oxa-16-methyl-13,14-didehydro-;
 5-Oxa-16,16-dimethyl-13,14-didehydro-;
 5-Oxa-16-fluor-13,14-didehydro-;
 5-Oxa-16,16-difluor-13,14-didehydro-;
 5-Oxa-17-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-didehydro-;
 5-Oxa-17-(m-trifluormethylphenyl)-18,19,20-trinor-13,14-didehydro-;
 5-Oxa-17-(m-chlorophenyl)-18,19,20-trinor-13,14-didehydro-;
 5-Oxa-17-(p-fluorophenyl)-18,19,20-trinor-13,14-didehydro-;
 5-Oxa-16-methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-didehydro-;
 5-Oxa-16-methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-didehydro-;
 5-Oxa-16,16-dimethyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-didehydro-;
 5-Oxa-16-fluor-17-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-didehydro-;
 5-Oxa-16,16-difluor-17-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-didehydro-;
 5-Oxa-16-Phenoxy-17,18,19,20-tetranor-13,14-didehydro-;
 5-Oxa-16-(m-trifluormethylphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-13,14-didehydro-;
 5-Oxa-16-(m-chlorophenoxy)-17,18,19,20-tetranor-13,14-didehydro-;
 5-Oxa-16-phenoxy-18,19,20-trinor-13,14-didehydro-;
 5-Oxa-16-methyl-16-phenoxy-18,19,20-trinor-13,14-didehydro-;
 5-Oxa-13,14-dihydro-;
 5-Oxa-16-methyl-13,14-dihydro-;
 5-Oxa-16,16-dimethyl-13,14-dihydro-;
 5-Oxa-16-fluor-13,14-dihydro-;
 5-Oxa-16,16-difluor-13,14-dihydro-;
 5-Oxa-17-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-dihydro-;
 5-Oxa-17-(m-trifluormethylphenyl)-18,19,20-trinor-13,14-dihydro-;
 5-Oxa-17-(m-chlorophenyl)-18,19,20-trinor-13,14-dihydro-;
 5-Oxa-17-(p-fluorophenyl)-18,19,20-trinor-13,14-dihydro-;
 5-Oxa-16-methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-dihydro-;
 5-Oxa-16,16-dimethyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-dihydro-;
 5-Oxa-16-fluor-17-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-dihydro-;
 5-Oxa-16,16-difluor-17-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-dihydro-;
 5-Oxa-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-13,14-dihydro-;
 5-Oxa-16-(m-trifluormethylphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-13,14-dihydro-;
 5-Oxa-16-(m-Chlorophenoxy)-17,18,19,20-tetranor-13,14-dihydroxy-;
 5-Oxa-16-(p-Fluorophenoxy)-17,18,19,20-tetranor-13,14-dihydro-;
 5-Oxa-16-phenoxy-18,19,20-trinor-13,14-dihydro-;
 5-Oxa-16-methyl-16-phenoxy-18,19,20-trinor-13,14-dihydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-4,5,6-trinor-cis-13-;
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-4,5,6-trinor-16-methyl-cis-13-;
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-4,5,6-trinor-16,16-dimethyl-cis-13-;
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-4,5,6-trinor-16-fluor-cis-13-;
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-4,5,6-trinor-16,16-difluor-cis-13-;
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-17-phenyl-4,5,6,18,19,20-hexanor-cis-13-;
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-17-(m-trifluormethylphenyl)-4,5,6,18,19,20-hexanor-cis-13-;
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-17-(m-chlorophenyl)-4,5,6,18,19,20-hexanor-cis-13-;
 4,5,6,18,19,20-hexanor-cis-13-;
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-17-(p-fluorophenyl)-4,5,6,18,19,20-hexanor-cis-13-;
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16-methyl-17-phenyl-4,5,6,18,19,20-hexanor-cis-13-;
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16,16-dimethyl-17-phenyl-4,5,6,18,19,20-hexanor-cis-13-;
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16-fluor-17-phenyl-4,5,6,18,19,20-hexanor-cis-13-;
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16,16-difluor-17-phenyl-4,5,6,18,19,20-hexanor-cis-13-;
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16-phenoxy-4,5,6,17,18,19,20-heptanor-cis-13-;
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16-(m-trifluormethylphenoxy)-4,5,6,17,18,19,20-heptanor-cis-13-;
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16-(m-chlorophenoxy)-4,5,6,17,18,19,20-heptanor-cis-13-;
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-4,5,6-trinor-16-(p-fluorophenoxy)-4,5,6,17,18,19,20-heptanor-cis-13-;
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16-phenoxy-4,5,6,18,19,20-hexanor-cis-13-;
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-4,5,6-trinor-16-methyl-16-phenoxy-4,5,6,18,19,20-hexanor-cis-13-;
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-4,5,6-trinor-13,14-dihydrotrans-14,15-didehydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-4,5,6-trinor-16-methyl-13,14-dihydro-trans-14,15-didehydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-4,5,6-trinor-16,16-dimethyl-13,14-dihydro-trans-14,15-didehydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-4,5,6-trinor-16-fluor-13,14-dihydro-trans-14,15-didehydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-4,5,6-trinor-16,16-difluor-13,14-dihydro-trans-14,15-didehydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-17-phenyl-4,5,6,18,19,20-trinor-13,14-dihydro-trans-14,15-didehydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-17-(m-trifluormethylphenyl)-4,5,6,18,19,20-hexanor-13,14-dihydro-trans-14,15-didehydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-17-(m-chlorophenyl)-4,5,6,18,19,20-hexanor-13,14-dihydro-trans-14,15-didehydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-17-(p-fluorophenyl)-4,5,6,18,19,20-hexanor-13,14-dihydro-trans-14,15-didehydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16-methyl-17-phenyl-4,5,6,18,19,20-hexanor-13,14-dihydro-trans-14,15-didehydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16,16-dimethyl-17-phenyl-4,5,6,18,19,20-hexanor-13,14-dihydro-trans-14,15-didehydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16-fluor-17-phenyl-4,5,6,18,19,20-hexanor-13,14-dihydro-trans-14,15-didehydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16,16-difluor-17-phenyl-4,5,6,18,19,20-hexanor-13,17-dihydro-trans-14,15-didehydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16-phenoxy-4,5,6,17,18,19,20-heptanor-13,14-dihydro-trans-14,15-didehydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16-(m-trifluormethylphenoxy)-4,5,6,17,18,19,20-heptanor-13,14-dihydro-trans-14,15-didehydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16-(m-chlorophenoxy)-4,5,6,17,18,19,20-heptanor-13,14-dihydro-trans-14,15-didehydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16-(p-fluorophenoxy)-4,5,6,17,18,19,20-heptanor-13,14-dihydro-trans-14,15-didehydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16-phenoxy-4,5,6,18,19,20-

- hexanor-13,14-dihydro-trans-14,15-didehydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16-methyl-16-phenoxy-
 4,5,6,18,19,20-hexanor-13,14-dihydro-trans-14,15-didehydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-4,5,6-trinor-cis-13-;
 3,7-Inter-m-phenylen-4,5,6-trinor-16-methyl-cis-13-;
 3,7-Inter-m-phenylen-4,5,6-trinor-16,16-dimethyl-cis-13-;
 3,7-Inter-m-phenylen-4,5,6-trinor-16-fluor-cis-13-;
 3,7-Inter-m-phenylen-4,5,6-trinor-16,16-difluor-cis-13-;
 3,7-Inter-m-phenylen-17-phenyl-4,5,6,18,19,20-hexanor-cis-13-;
 3,7-Inter-m-phenylen-17-(m-trifluormethylphenyl)-
 4,5,6,18,19,20-hexanor-cis-13-;
 3,7-Inter-m-phenylen-17-(m-chlorophenyl)-4,5,6,18,19,20-hexanor-cis-13-;
 3,7-Inter-m-phenylen-17-(p-fluorophenyl)-4,5,6,18,19,20-hexanor-cis-13-;
 3,7-Inter-m-phenylen-16-methyl-17-phenyl-4,5,6,18,19,20-hexanor-cis-13-;
 3,7-Inter-m-phenylen-16,16-dimethyl-17-phenyl-
 4,5,6,18,19,20-hexanor-cis-13-;
 3,7-Inter-m-phenylen-16-fluor-17-phenyl-4,5,6,18,19,20-hexanor-cis-13-;
 3,7-Inter-m-phenylen-16,16-difluor-17-phenyl-
 4,5,6,18,19,20-hexanor-cis-13-;
 3,7-Inter-m-phenylen-16-phenoxy-17-phenyl-4,5,6,18,19,20-heptanor-cis-13-;
 3,7-Inter-m-phenylen-16-(m-trifluormethylphenoxy)-
 4,5,6,17,18,19,20-heptanor-cis-13-;
 3,7-Inter-m-phenylen-16-(m-chlorophenoxy)-
 4,5,6,17,18,19,20-heptanor-cis-13-;
 3,7-Inter-m-phenylen-16-(p-fluorophenoxy)-
 4,5,6,17,18,19,20-heptanor-cis-13-;
 3,7-Inter-m-phenylen-16-phenoxy-4,5,6,18,19,20-hexanor-cis-13-;
 3,7-Inter-m-phenylen-16-methyl-16-phenoxy-4,5,6,18,19,20-hexanor-cis-13-;
 3,7-Inter-m-phenylen-4,5,6-trinor-16-methyl-13,14-dihydro-trans-14,15-didehydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-4,5,6-trinor-16,16-dimethyl-13,14-dihydro-trans-14,15-didehydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-4,5,6-trinor-16-fluor-13,14-dihydro-trans-14,15-didehydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-4,5,6-trinor-16,16-difluor-13,14-dihydro-trans-14,15-didehydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-17-phenyl-4,5,6,18,19,20-hexanor-13,14-dihydro-trans-14,15-didehydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-17-(m-trifluormethylphenyl)-
 4,5,6,18,19,20-hexanor-13,14-dihydro-trans-14,15-didehydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-17-(m-chlorophenyl)-4,5,6,18,19,20-hexanor-13,14-dihydro-trans-14,15-didehydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-17-(p-fluorophenyl)-4,5,6,18,19,20-hexanor-13,14-dihydro-trans-14,15-didehydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-16-methyl-17-phenyl-4,5,6,18,19,20-hexanor-13,14-dihydro-trans-14,15-didehydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-16,16-dimethyl-17-phenyl-
 4,5,6,18,19,20-hexanor-13,14-dihydro-trans-14,15-didehydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-16-fluor-17-phenyl-4,5,6,18,19,20-hexanor-13,14-dihydro-trans-14,15-didehydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-16-phenoxy-4,5,6,17,18,19,20-heptanor-13,14-dihydro-trans-14,15-didehydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-16-(m-trifluormethylphenoxy)-
 4,5,6,17,18,19,20-heptanor-13,14-dihydro-trans-14,15-didehydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-16-(m-chlorophenoxy)-
 4,5,6,17,18,19,20-heptanor-13,14-dihydro-trans-14,15-didehydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-16-(p-fluorophenoxy)-
 4,5,6,17,18,19,20-heptanor-13,14-dihydro-trans-14,15-didehydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-16-phenoxy-4,5,6,18,19,20-hexanor-13,14-dihydro-trans-14,15-didehydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-16-methyl-16-phenoxy-4,5,6,18,19,20-hexanor-13,14-dihydro-trans-14,15-didehydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-16-phenoxy-4,5,6,18,19,20-tetranor-cis-13-;
 3,7-Inter-m-phenylen-16-(m-trifluormethylphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-cis-13-;
 3,7-Inter-m-phenylen-16-(m-chlorophenoxy)-17,18,19,20-tetranor-cis-13-;
 3,7-Inter-m-phenylen-16-(p-fluorophenoxy)-17,18,19,20-tetranor-cis-13-;
 3,7-Inter-m-phenylen-16-methyl-16-phenoxy-18,19,20-trinor-cis-13-;
 3,7-Inter-m-phenylen-16-phenoxy-18,19,20-trinor-cis-13-;
 3,7-Inter-m-phenylen-16-difluor-17-phenyl-18,19,20-trinor-cis-13-;
 3,7-Inter-m-phenylen-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-cis-13-;
 3,7-Inter-m-phenylen-16-(m-trifluormethylphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-cis-13-;
 3,7-Inter-m-phenylen-16-(m-chlorophenoxy)-17,18,19,20-tetranor-cis-13-;
 3,7-Inter-m-phenylen-16-(p-fluorophenoxy)-17,18,19,20-tetranor-cis-13-;
 3,7-Inter-m-phenylen-16-methyl-16-phenoxy-18,19,20-trinor-13,14-dihydro-trans-14,15-didehydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-16-phenoxy-18,19,20-trinor-13,14-dihydro-trans-14,15-didehydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-16-difluor-17-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-dihydro-trans-14,15-didehydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-16-phenoxy-18,19,20-trinor-13,14-dihydro-trans-14,15-didehydro-;
 3,7-Inter-m-phenylen-16-methyl-16-phenoxy-18,19,20-trinor-13,14-dihydro-trans-14,15-didehydro-;