PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 5 : C07C 405/00 // A61K 31/537

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 91/01303

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 7. Februar 1991 (07.02.91)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE90/00541

(22) Internationales Anmeldedatum: 13. Juli 1990 (13.07.90)

(30) Prioritätsdaten:
P 39 23 798.2 14. Juli 1989 (14.07.89) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten ausser US):* SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT BERLIN UND BERGKAMEN [DE/DE]; Müllerstr. 170/78, D-1000 Berlin 65 (DE).

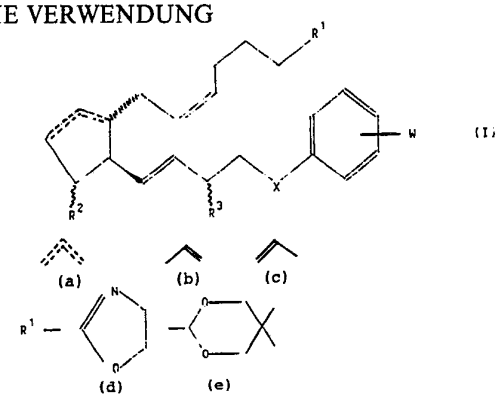
(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US) :* KLAR, Ulrich [DE/DE]; Helmkrautstr. 21, D-1000 Berlin 27 (DE). REHWINKEL, Hartmut [DE/DE]; Glasower Str. 41, D-1000 Berlin 44 (DE). VORBRÜGGEN, Helmut [DE/DE]; Wilkestr. 7, D-1000 Berlin 27 (DE). THIERAUCH, Karl-Heinz [DE/DE]; Hochwildpfad 45, D-1000 Berlin 37 (DE). STÜRZEBECHER, Claus-Steffen [DE/DE]; Sponholzstr. 34, D-1000 Berlin 41 (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (europäisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent)*, DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US.

Veröffentlicht
Mit internationalem Recherchenbericht.
Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(54) Title: Δ^8 and Δ^9-PROSTAGLANDINE DERIVATES, THEIR PROCESS OF PRODUCTION AND THEIR PHARMACEUTICAL USE

(54) Bezeichnung: Δ^8 und Δ^9-PROSTAGLANDIN-DERIVATE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND IHRE PHARMAZEUTISCHE VERWENDUNG



(57) Abstract

Δ^8- and Δ^9-prostaglandine derivates are disclosed, having the formula (I), in which (a) represents the residues (b) or (c); R^1 represents the groups (d), (e), $COOR^4$ or $CONHR^5$; R^2 and R^3 represent each a hydrogen atom or a hydroxyl group, whereas the OH group may be in the α- or β-position; X is a CH_2-group, an O or S atom; W is hydrogen, $-OR^6$, halogen, -CN-, $-NO_2$, trifluoromethyl or $COOR^6$, and when R^4 is hydrogen, their salts with physiologically tolerable bases. α-, β- or γ-cyclodextrinclathrates are also disclosed, as well as liposome-encapsulated compounds having the formula (I), their process of production and their pharmaceutical use.

(57) Zusammenfassung

Die Verwendung betrifft Δ^8- und Δ^9-Prostaglandin-Derivate der Formel (I), worin (a) die Reste (b) oder (c), R^1 (d), (e), $COOR^4$ oder $COHNR^5$, R^2 und R^3 jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxygruppe, wobei die OH-Gruppe jeweils α- oder β- ständig sein kann, X eine CH_2-Gruppe, ein O- oder S-Atom, W Wasserstoff, $-OR^6$, Halogen, -CN-, $-NO_2$, Trifluormethyl oder $COOR^6$, und, falls R^4 Wasserstoff bedeutet, deren Salze mit physiologisch verträglichen Basen, die α-, β- oder γ-Cyclodextrinclathrate, sowie die mit Liposomen verkapselten Verbindungen der Formel (I) bedeuten, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre pharmazeutische Verwendung.

* Siehe Rückseite

BENENNUNGEN VON "DE"

Bis auf weiteres hat jede Benennung von "DE" in einer internationalen Anmeldung, deren internationaler Anmeldetag vor dem 3. Oktober 1990 liegt, Wirkung im Gebiet der Bundesrepublik Deutschland mit Ausnahme des Gebietes der früheren DDR.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	**ES**	Spanien	**MG**	Madagaskar
AU	Australien	**FI**	Finnland	**ML**	Mali
BB	Barbados	**FR**	Frankreich	**MR**	Mauritanien
BE	Belgien	**GA**	Gabon	**MW**	Malawi
BF	Burkina Fasso	**GB**	Vereinigtes Königreich	**NL**	Niederlande
BG	Bulgarien	**GR**	Griechenland	**NO**	Norwegen
BJ	Benin	**HU**	Ungarn	**PL**	Polen
BR	Brasilien	**IT**	Italien	**RO**	Rumänien
CA	Kanada	**JP**	Japan	**SD**	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	**KP**	Demokratische Volksrepublik Korea	**SE**	Schweden
CG	Kongo	**KR**	Republik Korea	**SN**	Senegal
CH	Schweiz	**LI**	Liechtenstein	**SU**	Soviet Union
CM	Kamerun	**LK**	Sri Lanka	**TD**	Tschad
DE	Deutschland	**LU**	Luxemburg	**TG**	Togo
DK	Dänemark	**MC**	Monac	**oUS**	Vereinigte Staaten von Amerika

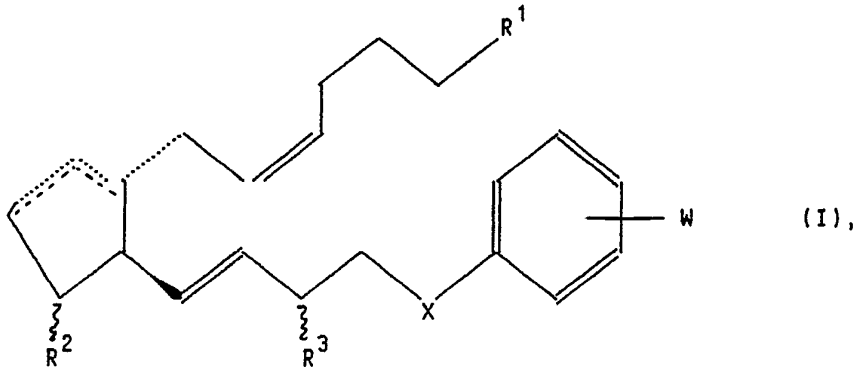
Δ^8- und Δ^9-PROSTAGLANDIN-DERIVATE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND IHRE PHARMAZEUTISCHE VERWENDUNG

Die Erfindung betrifft Δ^8- und Δ^9-prostaglandin-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Hilfsstoffe für pharmakologische Untersuchungen und als Arzneimitel.

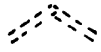
Es wurde überraschenderweise gefunden, daß durch die Einführung einer Doppelbindung in die Position 8 oder 9 in Verbindung mit einem aromatischen Substituenten an Position 17 chemisch und metabolisch stabile Prostaglandin-Analoga erhalten werden, deren pharmakologische Eigenschaften mit denen des instabilen Thromboxan-A_2(TXA_2) bzw. PGH_2 vergleichbar sind.

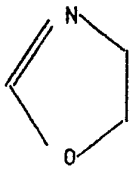
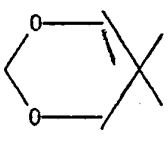
Die Verbindungen dieser Erfindung eignen sich deshalb als Hilfsmittel für pharmakologische Charakterisierungen sowie zur selektiven Therapie von Erkrankungen, die auf einen Mangel an körpereigenem TXA_2/PGH_2 zurückzuführen sind.

Die Erfindung betrifft Δ^8- und Δ^9-Prostaglandin-Derivate der Formel I,



(I),

worin  die Reste  oder 

R^1 — , — , $COOR^4$, wobei R^4 Wasserstoff

oder einen gegebenenfalls durch Halogen, Phenyl, C_1-C_4-Alkoxy oder Di-(C_1-C_4)-alkylamino substituierten C_1-C_{10}-Alkyl-Rest, einen C_3-C_{10}-Cycloalkyl-, einen C_7-C_{16}-Aralkyl-, einen durch W substituierten Phenacyl-Rest, einen C_6-C_{12}-Aryl-Rest oder einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Rest mit wenigstens einem N-, O- oder S-Atom bedeuten kann, oder R^1 ein $CONHR^5$-Rest mit R^5 in der Bedeu-

tung Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkanoyl oder C_1-C_{10}-Alkansulfonyl sein kann,
R^2 und R^3 jeweils ein Wasserstoffatom oder eine freie oder funktionell abgewandelte Hydroxygruppe, wobei die OH-Gruppe jeweils α- oder β-ständig sein kann, bedeuten,
X eine CH_2-Gruppe, ein O- oder S-Atom,
W Wasserstoff, $-OR^6$, Halogen, -CN-, $-NO_2$, Trifluormethyl oder $COOR^6$,
R^6 Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, durch Halogen substituiertes C_6-C_{12}-Aryl oder C_7-C_{16}-Aralkyl sein kann und, falls R^4 Wasserstoff bedeutet, deren Salze mit physiologisch verträglichen Basen, sowie die α-, β- oder γ-Cyclodextrinclathrate, sowie die mit Liposomen verkapselten Verbindungen der Formel I bedeuten.

Die Definition 5- oder 6-gliedriger heterocyclischer Rest betrifft Heterocyclen, die wenigstens ein Heteroatom, vorzugsweise Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten. Beispielsweise seien genannt 2-Furyl, 3-Furyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl.
Als Alkylgruppen R^4 und R^6 sind gerad- oder verzweigtkettige Alkylgruppen mit 1-10 C-Atomen zu betrachten, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Heptyl, Hexyl, Decyl.

Die Alkylgruppen R^4 und R^6 können substituiert sein durch Halogenatome, Hydroxygruppen, C_1-C_4-Alkoxygruppen, C_6-C_{12}-Arylgruppen, die durch Halogen substituiert sein können, Di-(C_1-C_4)-Alkylamine und Tri-(C_1-C_4)-Alkylammonium. Bevorzugt sind solche Alkylgruppen, die einfach substituiert sind.

Als Substituenten seien beispielsweise genannt Fluor-, Chlor- oder Bromatome, Phenyl, Dimethylamino, Diethylamino, Methoxy, Ethoxy.

Als bevorzugte Alkylgruppen R^4 und R^6 sind solche mit 1-4 C-Atomen, wie zum Beispiel Methyl, Ethyl, Propyl, Isobutyl, Butyl, zu nennen.

Als Arylgruppen R^4 und R^6 kommen beispielsweise in Betracht: Phenyl, Diphenyl, 1-Naphthyl und 2-Naphthyl, die substituiert sein können durch 1-3 Halogenatome, eine Phenylgruppe, 1-3 Alkylgruppen mit jeweils 1-4 C-Atomen, eine Chlormethyl-,

Fluormethyl-, Carboxyl-, C_1-C_4-Alkoxy- oder Hydroxygruppe. Bevorzugt ist die Substitution in 3- und 4-Stellung am Phenylring zum Beispiel durch Fluor, Chlor, C_1-C_4-Alkoxy oder Trifluormethyl oder in 4-Stellung durch Hydroxy.

Die Cycloalkylgruppen R^4 können im Ring 3-10, vorzugsweise 3-6 Kohlenstoffatome enthalten. Die Ringe können durch Alkylgruppen mit 1-4 Kohlenstoffatomen substituiert sein. Beispielsweise seien genannt Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Methylcyclopentyl, Methylcyclohexyl.
Besonders bevorzugte Cycloalkylgruppen sind Cyclopentyl und Cyclohexyl.
Als C_7-C_{16}-Aralkyl sind folgende Reste gemeint: Phenyl-substituierte Alkylreste (geradkettige und verzweigte) mit 1-10 C-Atomen wie zum Beispiel Benzyl, Phenylmethyl, α-Phenylethyl, 3-Phenylpropyl usw. Als Ar kommen aber auch 1-oder 2-Naphthyl mit entsprechend kürzerer Alkylkette in Betracht.

Die als Substituenten genannten Alkyl- oder Alkoxygruppen mit 1-4 C-Atomen sollen gerad- oder verzweigtkettig sein.

Die Hydroxygruppen in R^2 und R^3 können funktionell abgewandelt sein, beispielsweise durch Veretherung oder Veresterung, wobei die freien oder abgewandelten Hydroxygruppen α- oder β-ständig sein können, wobei freie Hydroxygruppen bevorzugt sind.

Als Ether- und Acylreste kommen die dem Fachmann bekannten Reste in Betracht. Bevorzugt sind leicht abspaltbare Etherreste, wie beispielsweise der Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuranyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilylrest. Als Acylreste kommen zum Beispiel Acetyl, Propionyl, Butyryl, Benzoyl in Frage.

Halogen in den Definitionen für R^4, R^6 und W bedeutet Fluor, Chlor und Brom.

Die Reste "C_1-C_{10}-Alkanoyl" oder "C_1-C_{10}-Alkansulfonyl" für R^5 entsprechen den bereits genannten Alkylgruppen gleicher Länge mit dem Unterschied, daß sie an eine Carboxylgruppe gebunden sind. Bevorzugt sind C_1-C_4-Alkanoyl bzw. -Alkansulfonyl.

Zur Salzbildung mit den freien Säuren (R^4 = H) sind anorganische und organische Basen geeignet, wie sie dem Fachmann zur Bildung physiologisch verträglicher Salze bekannt sind. Beispielsweise seien genannt: Alkalihydroxide, wie Natrium--oder Kaliumhydroxid, Erdalkalihydroxide, wie Calciumhydroxid, Ammoniak, Amine, wie Ethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, N-Methylglucamin, Morpholin, Tris-(hydroymethyl)-methylamin usw.

Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind Verbindungen, in denen den Rest 

R^1 die Gruppe $COOR^4$,

R^2 Wasserstoff oder Hydroxyl,

R^3 Wasserstoff oder Hydroxyl,

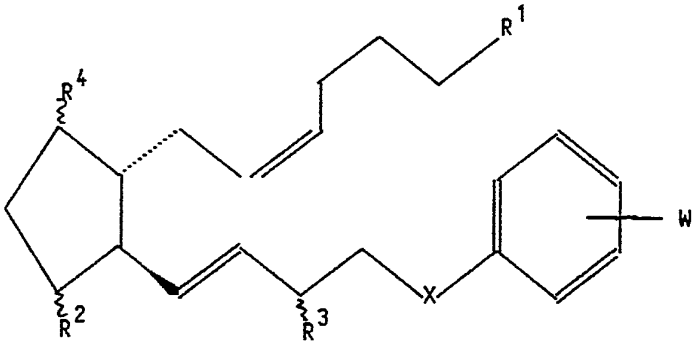
R^4 Wasserstoff oder C_1-C_6-Alkyl,

R^5 Methansulfonyl,

X Sauerstoff oder CH_2,

W Wasserstoff oder Fluor bedeuten.

Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine Verbindung der Formel II



(II),

worin

R^4 eine Hydroxygruppe und R^1, R^2, R^3, X und W die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen und freie OH-Gruppen in R^2, R^3 und W geschützt sind, mit Diethylaminoschwefeltrifluorid [M. Sharma, Tetrahedron Lett. 573 (1977); W.J. Middleton, J. Org. Chem. 40, 574(1975)] oder anderen Fluorierungsmitteln wie z.B. $(HF)_n$.-Pyridin [G.A. Olah, Synthesis 786(1973)] oder SeF_4.Pyridin [G.A. Olah, J. Am. Chem. Soc. 96, 925 (1974)] umsetzt und gegebenenfalls geschützte Hydroxygruppen in R^2, R^3 und W freisetzt und/oder freie Hydroxygruppen verestert, verethert und/oder eine veresterte Carboxygruppe verseift oder eine Carboxygruppe mit einer physiologisch verträglichen Base in ein Salz überführt oder mit α-, β- oder γ-Cyclodextrin zu einem Clathrat umsetzt oder mit Liposomen verkapselt.

Die Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel II zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I wird mit Diethylaminoschwefeltrifluorid bei -80°C bis +40°C, vorzugsweise bei -70°C bis +25°C durchgeführt. Als Lösungsmittel eignen sich Dichlormethan, 1.1.2-Trifluortrichlorethan, Pyridin, Toluol, Benzol, Ethylenchlorid u.a., vorzugsweise Toluol und Pyridin.
Die Freisetzung der funktionell abgewandelten Hydroxygruppen R^2, R^3 und W erfolgt nach den dem Fachmann bekannten Methoden. Beispielsweise wird die Abspaltung von Etherschutzgruppen in einer wäßrigen Lösung einer organischen Säure, wie z.B. Essigsäure, Propionsäure, Zitronensäure u.a. oder in einer wäßrigen Lösung einer anorganischen Säure, wie z.B. Salzsäure, oder im Falle von Tetrahydropyranylethern unter Verwendung von Pyridinium-p-Toluolsulfonat, vorzugsweise in Alkoholen als Lösungsmittel oder unter Verwendung von wasserfreiem Magnesiumbromid, vorzugsweise in Diethylether als Lösungsmittel durchgeführt.

Zur Verbesserung der Löslichkeit wird bei Verwendung wäßrig-saurer Reaktionsbedingungen zweckmäßigerweise ein mit Wasser mischbares inertes Lösungsmittel zugesetzt. Als geeignet erweisen sich z.B. Alkohole wie Methanol und Ethanol, Ether wie Dimethoxyethan, Dioxan und Tetrahydrofuran, wobei Tetrahydrofuran bevorzugt angewendet wird.

Die Abspaltung der Silyletherschutzgruppen erfolgt beispielsweise mit Tetrabutylammoniumfluorid nach den dem Fachmann bekannten Methoden. Als Lösungsmittel sind beispielsweise Tetrahydrofuran, Diethylether, Dioxan, Methylenchlorid, usw. geeignet. Die Abspaltung wird vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20° und 80°C durchgeführt.

Die Verseifung der Acylgruppen und Prostaglandinester wird nach den dem Fachmann bekannten Methoden durchgeführt., wie beispielsweise mit basischen Katalysatoren wie z.B. mit Alkali- oder Erdalkali-carbonaten oder -hydroxiden in einem Alkohol oder der wäßrigen Lösung eines Alkohols. Als Alkohole kommen aliphatische Alkohole wie z.B. Methanol, Ethanol, Butanol usw. in Betracht, vorzugsweise jedoch Methanol. Als Alkalicarbonate und -hydroxide seien Lithium-, Natrium- und Kaliumsalze genannt. Bevorzugt sind die Lithium- und Kaliumsalze. Als Erdalkalicarbonate und -hydroxide eignen sich beispielsweise Calciumcarbonat, Calciumhydroxid und Bariumcarbonat. Die Umsetzung erfolgt allgemein bei -10° bis +70°C, vorzugsweise jedoch bei +25°C.

Die Einführung der Estergruppen CO_2R^4 für R^1 bzw. CO_2R^6 für W, bei welcher R^4 bzw. R^6 eine Alkylgruppe mit 1-10 C-Atomen darstellt, erfolgt nach den dem Fachmann bekannten Methoden. Die 1-Carboxyverbindungen (R^4 = H bzw. R^6 = H) werden beispielsweise mit Diazokohlenwasserstoffen in an sich bekannter Weise umgesetzt. Die Veresterung mit Diazokohlenwasserstoffen erfolgt z.B. dadurch, daß eine Lösung des Diazokohlenwasserstoffes in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise in Diethylether, mit der 1-Carboxyverbindung, gelöst in dem gleichen oder in einem anderen inerten Lösungsmittel, wie z.B. Methylenchlorid, vermischt wird. Nach beendeter Umsetzung in 1 bis 60 Minuten wird das Lösungsmittel entfernt und der Ester in üblicher Weise gereinigt. Diazoalkane sind entweder bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden (Org. Reactions Bd. 8, Seiten 389-394(1954)).

Die Einführung der Estergruppe CO_2R^4 für R^1 bzw. CO_2R^6 für W, bei welcher R^4 bzw. R^6 eine substituierte oder unsubstituierte Arylgruppe darstellt, erfolgt nach den dem Fachmann bekannten Methoden. Beispielsweise werden die 1-Carboxyverbindungen mit den entsprechenden Arylhydroxyverbindungen mit Dicyclohexylcarbodiimid in Gegenwart einer geeigneten Base wie z.B. Pyridin, Dimethylaminopyridin, Triethylamin, in einem inerten Lösungsmittel wie z.B. Methylenchlorid, Ethylenchlorid, Chloroform, Essigsäureethylester, Tetrahydrofuran, vorzugsweise jedoch mit Chloroform umgesetzt. Die Reaktion wird bei Temperaturen zwischen -30°C und +50°C, vorzugsweise bei +10°C, durchgeführt.

Die Prostaglandinderivate der Formel I mit R^4 bzw. R^6 in der Bedeutung eines Wasserstoffatomes können mit geeigneten Mengen der entsprechenden anorganischen Basen unter Neutralisierung in Salze überführt werden. Beispielsweise erhält man beim Lösen der entsprechenden Prostaglandinsäuren in Wasser, welches stöchiometrische Mengen der Base enthält, nach Abdampfen des Wassers oder nach Zugabe eines mit Wasser mischbaren Lösungsmittels, z.B. Alkohol oder Aceton, das feste anorganische Salz.
Die Herstellung der Aminsalze erfolgt in üblicher Weise. Dazu löst man die Prostaglandinsäure in einem geeigneten Lösungsmittel, wie z.B. Ethanol, Aceton, Diethylether oder Benzol und setzt 1 bis 5 Äquivalente des jeweiligen Amins dieser Lösung zu. Dabei fällt das Salz gewöhnlich in fester Form an oder wird nach Verdampfen des Lösungsmittels in üblicher Weise isoliert.

Die funktionelle Abwandlung der freien Hydroxygruppen erfolgt nach den dem Fachmann bekannten Methoden. Zur Einführung der Esterschutzgruppen wird beispielsweise mit Dihydropyran oder Methylvinylether in Methylenchlorid oder Chloroform unter Verwendung katalytischer Mengen eines sauren Kondensationsmittels wie z.B. Toluolsulfonsäure, umgesetzt. Der jeweilige Enolether wird im Überschuß, vorzugsweise in der 1,2- bis 10-fachen Menge des theoretischen Bedarfs, zugesetzt. Die Umsetzung erfolgt normalerweise bei -10°C bis +30°C und ist nach 2 bis 45 Minuten beendet.

Zur Einführung von Silyletherschutzgruppen wird beispielsweise mit t-Butyl-diphenylchlorsilan oder t-Butyl-dimethylchlorsilan in Dimethylformamid unter Verwendung einer Base wie z.B. Imidazol, umgesetzt. Das jeweilige Silylchlorid wird im Überschuß, vorzugsweise in der 1,05- bis 4-fachen Menge des theoretischen Bedarfs, zugesetzt. Die Umsetzung erfolgt normalerweise bei 0°C bis 30°C und ist nach 1 bis 24 Stunden beendet.

Die Einführung der Acylschutzgruppen erfolgt, indem man eine Verbindung der Formel I in an sich bekannter Weise mit einem Carbonsäurederivat, wie z.B. Säurechlorid, Säureanhydrid usw., umsetzt.

Die neuen chemisch und metabolisch stabilen 9-Fluor-prostaglandin-Derivate besitzen pharmakologische Eigenschaften, die denen des instabilen Thromboxan-A_2-(TXA_2) bzw. PGH_2 vergleichbar sind. Sie stellen als TXA_2/PGH_2-Rezeptoragonisten somit ein wertvolles diagnostisches Instrument zur Charakterisierung von Prostaglandinrezeptoren bzw. TXA_2/PGH_2-Rezeptorsubtypen, mit denen sich die Bedeutung der TXA_2/PGH_2-abhängigen Stimulation von Plättchen und Gefäßen nachweisen läßt, dar. Dies gilt sowohl für in vitro Tests wie z.B. Rezeptorcharakterisierung bzw. Verdrängung am Rezeptor, Thrombozytenaggregationshemmteste, Gefäßstreifenkonstriktion usw., als auch für pharmakologische Untersuchungen am Tier.

Die TXA_2/PGH_2-Rezeptoragonisten können zur spezifischen Abschwächung oder Aufhebung der Wirkung von Cyclooxygenasehemmstoffen, von TXA_2-Synthetasehemmstoffen sowie von TXA_2/PGH_2-Rezeptorblockern verwendet werden. Eine weitere Einsatzmöglichkeit besteht in der partiellen Herunterregulation der TXA_2/PGH_2-Wir-

kung bei Krankheitsbildern mit erhöhter Sensitivität gegenüber bzw. Produktion von Thromboxan wie z.B. die von Koronarien oder Gefäßen mit arteriosklerotischen Läsionen.

In Kombination mit einem TXA_2/PGH_2-Rezeptorantagonisten läßt sich der TXA_2/PGH_2-Rezeptoragonist zur diagnostischen Abklärung der Beteiligung TXA_2/PGH_2-abhängiger Prozesse bei solchen Krankheitsbildern verwenden, die zu dieser Diagnostik keine systemische Gabe eines TXA_2/PGH_2-Rezeptoragonisten fordern, aber auch bei anderen Krankheitsbildern, sofern unerwünschten Wirkungen des TXA_2/PGH_2-Rezeptoragonisten durch einen Antagonisten gegengesteuert werden kann.

Die TXA_2/PGH_2-Rezeptoragonisten sind weiterhin geeignet zur lokalen Blutstillung bei Defekten der Plättchenfunktion, die auf einer Störung der TXA_2/PGH_2-Bildung und/oder Wirkung basieren.

Die Δ^8- und Δ^9-Prostaglandin-Derivate dieser Erfindung können auch in Kombination, z.B. mit β-Blockern, Diuretika, Phosphodiesterasehemmern, Ca-Antagonisten oder nichtsteroidalen Entzündungshemmern, verwendet werden.

Die Dosis der Verbindungen ist 1-1000µg/kg/Tag, wenn sie am menschlichen Patienten verabreicht wird. Die Einheitsdosis für den pharmazeutischen akzeptablen Träger beträgt 10 µg bis 100 µg.

Für die parenterale Applikation werden sterile, injizierbare wäßrige oder ölige Lösungen benutzt. Für die orale Applikation sind beispielsweise Tabletten, Dragees oder Kapseln geeignet. Die Erfindung betrifft somit auch Arzneimittel auf Basis der Verbindungen der Formel I und üblicher Hilfs- und Trägerstoffe einschließlich Cyclodextrinclathrate und Verkapselung von Liposomen.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe sollen in Verbindung mit den in der Galenik bekannten und üblichen Hilfsstoffen zum Beispiel zur Herstellung von Arzneimitteln dienen.

Beispiel 1

(5Z,13E,15R)-15-Hydoxy-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,8(9), 13-prostatriensäuremethylester

Die Lösung von 40 mg (66 µmol) der in Beispiel 1a dargestellten Verbindung löst man in 770 µl wasserfreiem Tetrahydrofuran, versetzt mit 151 µl einer 1M Tetrabutylammoniumfluoridlösung in Tetrahydrofuran und läßt drei Stunden unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon rühren. Man gießt auf Eiswasser, extrahiert mit Diethylether, wäscht mit einer gesättigten Natriumchloridlösung nach und trocknet über Magnesiumsulfat. Das nach Lösungsmittelabzug im Wasserstrahlvakuum erhaltene Rohöl reinigt man durch Chromatographie an zwei analytischen Dünnschichtplatten. Als Laufmittel dient ein Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat, als Elutionsmittel Diethylether. Man isoliert 24 mg (65 µmol, 98%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3600-3200, 3070, 3030, 3010, 2930, 2850, 1735, 1600, 1585, 1495, 1455, 1245, 1080, 1040, 970, 760 und 690 cm^{-1}.

Beispiel 1a

(5Z,13E,15R)-15-t-Butyl-diphenylsilyloxy-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,8-(9), 13-prostatriensäuremethyleester (A) und (5Z,9R,13E,15R)-9-Fluor-15-t-butyldiphenylsilyloxy-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,13-prostadiensäuremethylester (B)

125 mg (199 µmol) der in Beispiel 1b dargestellten Verbindung löst man in 3,6 ml wasserfreiem Toluol, versetzt mit 80 µl wasserfreiem Pyridin, kühlt unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -70°C, versetzt mit 60 µl Diethylaminoschwefeltrifluorid (DAST), läßt langsam auf -30°C erwärmen und rührt noch 2 Stunden. Man versetzt mit wenigen Tropfen einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung, läßt auf Raumtemperatur kommen, verdünnt mit Wasser und extrahiert mehrfach mit Dichlormethan. Man trocknet über Magnesiumsulfat und reinigt das nach Lösungsmittelabzug im Wasserstrahlvakuum erhaltene Rohöl durch Chromatographie an 7 analytischen Dünnschichtplatten. Als Laufmittel dient ein n-Hexan-Aceton-Gemisch, als Elutionsmittel Diethylether. Isoliert werden 40 mg (66 µmol, 33%) der Titelverbindung A sowie 47 mg (75 Mmol, 38%) der Titelverbindung B.

IR (Film) von A: 3070, 3040, 3000, 2940, 2850, 1735, 1600, 1590, 1490, 1450, 1430, 1360, 1300, 1245, 1170, 1110, 1045, 970, 820, 755, 740 und 705 cm^{-1}.

IR (Film) von B: 3070, 3010, 2950, 2860, 1735, 1600, 1585, 1495, 1450, 1425, 1360, 1245, 1110, 1045, 970, 820, 750, 740 und 705 cm^{-1}.

Beispiel 1b

(5Z,9S,13E,15R)-9-Hydroxy-15-t-butyl-diphenylsilyloxy-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,13-prostadiensäuremethylester

235 mg des in Beispiel 1c erhaltenen Rohproduktes löst man in 5 ml Dichlormethan, kühlt auf 0 bis 5°C und verestert mit einer etherischen Diazomethanlösung. Nach Abzug des Lösungsmittels chromatographiert man den Rückstand an ca. 30 ml feinem Kieselgel unter Druck. Als Laufmittel wird ein Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat verwendet. Isoliert werden 125 mg (199 µmol, 62% bezogen auf Edukt in Beispiel 1c).

IR (Film): 3700-3300, 3070, 3040, 3000, 2950, 2930, 2890, 2860, 1735, 1600, 1585, 1495, 1450, 1430, 1245, 1110, 1040, 970, 820, 755, 740 und 705 cm^{-1}.

Beispiel 1c

(5Z,9S,13E,15R)-9-Hydroxy-15-t-butyl-diphenylsilyloxy-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,13-prostadiensäure

Die Lösung von 235 mg (321 µmol) der in Beispiel 1d dargestellten Verbindung in 1 ml Methanol versetzt man mit einer 5%igen Lithiumhydroxidlösung und rührt 5 Stunden bei 25°C. Man gießt in Eiswasser, stellt durch Zugabe einer gesättigten Citronensäurelösung einen pH-Wert von 4 bis 5 ein, extrahiert mehrfach mit Dichlormethan, wäscht mit Wasser und trocknet über Magnesiumsulfat. Nach Lösungsmittelabzug isoliert man 236 mg Rohprodukt, das ohne Reinigung weiter umgesetzt wird.

Beispiel 1d

(5Z,9S,13E,15R)-9-Benzoyloxy-15-t-butyl-diphenylsilyloxy-17,18,19,20-tetranor-5,13-prostadiensäuremethylester

309 mg (343 µmol) der in Beispiel 1e dargestellten Verbindung löst man in 5 ml Dimethoxyethan, versetzt mit 519 mg Natriumjodid, 445 mg Zinkstaub, 300 µl Wasser und erhitzt 16 Stunden auf 80°C. Nach dem Erkalten wird filtriert, mit Dichlormethan nachgewaschen, mit Wasser extrahiert und die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Lösungsmittelabzug isoliert man 238 mg (325 µmol, 95%) der Titelverbindung als blassgelbes Öl.

IR (Film): 3070, 3030, 3000, 2950, 2950, 2930, 2860, 1735, 1715, 1600, 1585, 1490, 1450, 1270, 1245, 1110, 970, 820, 750, 740 und 705 cm^{-1}.

Beispiel 1e

(5Z,9S,11R,13E,15R)-9-Benzoyloxy-1-(p-toluolsulfonyloxy)-15-t-butyl-diphenylsilyloxy-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,13-prostadiensäuremethylester

300 mg (402 µmol) der in Beispiel 1f dargestellten Verbindung löst man in 2,7 ml wasserfreiem Pyridin, versetzt mit 354 mg p-Toluolsulfonsäurechlorid und erwärmt unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon 7 Stunden auf 50°C. Man entfernt Pyridin durch wiederholte azeotrope Destillation mit Toluol, versetzt den Rückstand mit Wasser und extrahiert mehrfach mit Dichlormethan. Man wäscht mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Magnesiumsulfat und reinigt den nach Lösungsmittelabzug im Wasserstrahlvakuum erhaltenen Rückstand durch Chromatographie an ca. 70 ml feinem Kieselgel unter Druck. Als Laufmittel dient ein Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 533 mg (591 µmol, 92%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3070, 3040, 3000, 2978, 2930, 2860, 1735, 1715, 1600, 1585, 1495, 1450, 1425, 1360, 1270, 1245, 1175, 1190, 1110, 965, 910, 855, 820, 755, 740, 710 und 665 cm^{-1}.

Beispiel 1f

(5Z,9S,11R,13E,15R)-9-Benzoyloxy-11-hydroxy-15-t-butyl-diphenylsilyloxy-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,13-prostadiensäuremethylester

395 mg (475 µmol) der in Beispiel 1g dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 5c um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 327 mg (438 µmol, 92%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3600-3200, 3070, 3040, 3010, 3000, 2950, 2930, 2860, 1735, 1720, 1600, 1585, 1495, 1450, 1430, 1275, 1245, 1175, 1115, 970, 825, 755, 740, 710, 615, 510 und 490 cm^{-1}.

Beispiel 1g

(5Z,9S,11R,13E,15R)-9-Benzoyloxy-11-(tetrahydropyran-2-yloxy)-15-t-butyl-diphenyl-silyloxy-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,13-prostadiensäuremethylester

3,05 g (5,15 mmol) des nach Beispiel 1h dargestellten polareren Alkohols löst man in 24 ml wasserfreiem Dimethylformamid, versetzt mit 713 mg Imidazol, 2,45 ml t-Butyldiphenylchlorsilan und rührt 16 Stunden bei 23°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon. Man gießt auf Eiswasser, extrahiert mehrfach mit Diethylether, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Magnesiumsulfat und reinigt den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand durch Chromatographie an ca. 250 ml feinem Kieselgel mittels eines Gradientensystems aus n-Hexan und Ethylacetat. Man isoliert 3,59 g (4,32 mmol, 84%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3070, 3040, 3010, 2940, 2860, 1735, 1715, 1600, 1585, 1495, 1450, 1425, 1270, 1245, 1110, 1025, 970, 865, 820, 755, 740 und 705 cm^{-1}.

Beispiel 1h

(5Z,9S,11R,13E,15R)-9-Benzoyloxy-11-(tetrahydropyran-2-yloxy)-15-hydroxy-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,13-prostadiensäuremethylester (A) und (5Z,9S,11R,13E,15S)-9-Benzoyloxy-11-(tetrahydropyran-2-yloxy)-15-hydroxy-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,13-prostadiensäuremethylester (B)

7,49 g (12,7 mmol) des in Beispiel 1i dargestellten Ketons reduziert man in Analogie zu Beispiel 9d und isoliert nach Aufarbeitung und chromatographischer Trennung 3,43 g (5,79 mmol, 46%) der Titelverbindung B als unpolarere, sowie 3,71 g (6,25 mmol, 49%) der Titelverbindung A als polarere Komponente.

IR (Film) von A und B: 3600-3200, 3060, 3010, 2949, 2870, 1735, 1710, 1600, 1495, 1450, 1360, 1275, 1245, 1115, 1070, 1025, 970, 865, 810, 755, 715 und 690 cm^{-1}.

Beispiel 1i

(5Z,9S,11R,13E,15R)-9-Benzoyloxy-11-(tetrahydropyran-2-yloxy)-15-oxo-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,13-prostadiensäuremethylester

Die Lösung von 7,70 g (16,8 mmol) (1R,2R,3R,5S)-7-[2-Formyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-5-benzoyloxycyclopentyl]-5-(Z)-heptensäuremethylester löst man in 210 ml wasserfreiem Dimethoxyethan, versetzt mit 17,8 g Dimethyl-(2-oxo-3-phenoxy-propyl)-phosphonat-Lithiumsalz und rührt 2 Tage bei 23°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon. Man gießt auf Eiswasser, extrahiert mehrfach mit Diethylether, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Magnesiumsulfat und reinigt den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand durch Chromatographie an ca. 600 ml feinem Kieselgel mittels eines Gradientensystems aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert wurden neben 1,59 g Ausgangsmaterial 7,49 g (12,7 mmol, 75%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3070, 3010, 2950, 2870, 1735, 1715, 1695, 1620, 1600, 1495, 1450, 1275, 1120, 1030, 975, 870, 815, 760, 720 und 695 cm^{-1}.

Beispiel 2

(5Z,13E,15R)-15-Hydroxy-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,8(9), 13-prostatriensäure

24 mg (65 µmol) der in Beispiel 1 dargestellten Verbindung löst man in 940 µl Methanol, versetzt mit 315 µl einer 8%igen Kaliumhydroxidlösung und rührt 5 Stunden bei 25°C. Die Aufarbeitung erfolgt in Analogie zu Beispiel 1c. Isoliert werden 21 mg (59 µmol, 91%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3600-2400, 30070, 3040, 3010, 2930, 2850, 1710, 1600, 1585, 1495, 1455, 1245, 1080, 1040, 970, 755 und 690 cm^{-1}.

Beispiel 3

(5Z,13E,15S)-15-Hydroxy-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,8(9),13-prostatriensäuremethylester

42 mg (69 µmol) der in Beispiel 3a dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 1 um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 23 mg (62 µmol, 90%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3600-3200, 3080, 3040, 3010, 2930, 2850, 1740, 1600, 1590, 1500, 1455, 1245, 1080, 1040, 970, 755 und 690 cm^{-1}.

Beispiel 3a

(5Z,13E,15S)-15-t-Butyl-diphenylsilyloxy-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,8(9), 13-prostatriensäuremethylester (A) und (5Z,9R,13E,15S)-9-Fluor-15-t-butyl-diphenylsilyloxy-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,13-prostadiensäuremethylester (B)

103 mg (164 µmol) der in Beispiel 3b dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 1a um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 42 mg (69µmol, 42%) der Titelverbindung A sowie 41 mg (65 µmol, 40%) der Titelverbindung B.

IR (Film) von A: 3070, 3040, 3010, 2950, 2930, 2850, 1735, 1600, 1585, 1490, 1425, 1360, 1300, 1240, 1170, 1110, 1040, 970, 820, 750, 740 und 705 cm^{-1}.

IR (Film) von B: 3070, 3050, 3010, 2950, 2930, 2860, 1735, 1600, 1590, 1495, 1430, 1360, 1245, 1170, 1110, 1045, 970, 820, 755, 740 und 705 cm^{-1}.

Beispiel 3b

(5Z,9S,13E,15S)-9-Hydroxy-15-t-butyl-diphenylsilyloxy-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,13-prostadiensäuremethylester

420 mg des in Beispiel 3c dargestellten Rohproduktes setzt man in Analogie zu Beispiel 1b um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 233 mg (372 µmol, 67% bezogen auf Edukt in Beispiel 3c) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3600-3300, 3070, 3040, 3000, 2950, 2950, 2930, 2860, 1735, 1600, 1590, 1495, 1425, 1240, 1110, 1040, 970, 820, 755, 740 und 705 cm^{-1}.

Beispiel 3c

(5Z,9S,13E,15S)-9-Hydroxy-15-t-butyl-diphenylsilyloxy-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,13-prostadiensäure

406 mg (555 µmol) der in Beispiel 3d dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 1c um und isoliert nach Aufarbeitung 423 mg Rohprodukt, das ohne Reinigung weiter umgesetzt wird.

Beispiel 3d

(5Z,9S,13E,15S)-9-Benzoyloxy-15-t-butyl-diphenylsilyloxy-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,13-prostadiensäuremethylester

533 mg (591 µmol) der in Beispiel 3e dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 1d um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 421 mg (576 µmol, 97%) der Titelverbindung als blassgelbes Öl.

IR (Film): 3070, 3040, 3000, 2950, 2930, 2860, 1735, 1710, 1600, 1585, 1490, 1450, 1430, 1270, 1245, 1110, 970, 820, 750, 740 und 705 cm^{-1}.

Beispiel 3e

(5Z,9S,11R,13E,15S)-9-Benzoyloxy-11-(p-toluolsulfonyloxy)-15-t-butyl-diphenylsilyloxy-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,13-prostadiensäuremethylester

479 mg (641 µmol) der in Beispiel 3f dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 1e um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 533 mg (591 µmol, 92%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3070, 3040, 2940, 2860, 1720 (breit), 1600, 1495, 1450, 1430, 1360, 1270, 1245, 1175, 1110, 970, 910, 850, 820, 750, 710 und 665 cm^{-1}.

Beispiel 3f

(5Z,9S,11R,13E,15S)-9-Benzoyloxy-11-hydroxy-15-t-butyl-diphenylsilyloxy-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,13-prostadiensäure-methylester

960 mg (1,16 mmol) der in Beispiel 3g dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 5c um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 607 mg (813 µmol, 70%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3600-3200, 3070, 3040, 3010, 3000, 2950, 2930, 2860, 1735, 1715, 1600, 1585, 1495, 1450, 1425, 1360, 1315, 1275, 1245, 1175, 1115, 970, 825, 755, 740, 705, 690, 615, 510 und 490 cm^{-1}.

Beispiel 3g

(5Z,9S,11R,13E,15S)-9-Benzoyloxy-11-(tetrahydropyran-2-yloxy)-15-t-butyl-diphenylsilyloxy-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,13-prostadiensäure-methylester

2,77 g (4,67 mmol) der in Beispiel 1h dargestellten unpolareren Alkohols syliert man in Analogie zu Beispiel 1g um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 3,31 g (3,98 mmol, 85%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3070, 3050, 3010, 2940, 2860, 1735, 1715, 1600, 1585, 1450, 1430, 1270, 1245, 1110, 1025, 970, 860, 820, 740 und 705 cm^{-1}.

Beispiel 4

(5Z,13E,15S)-15-Hydroxy-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,8(9),13-prostatriensäure

23 mg (62 µmol) der in Beispiel 3 dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 2 um und isoliert nach Aufarbeitung 19,8 mg (56 µmol, 89%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3600-2400, 3070, 3040, 3010, 2930, 2850, 1710, 1600, 1590, 1500, 1460, 1245, 1080, 1040, 970, 755 und 690 cm^{-1}.

Beispiel 5

(5Z,11S,13E,15S)-11,15-Dihydroxy-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,8(9),13-prostatriensäure

20 mg (41 µmol) der in Beispiel 5a dargestellten Verbindung verseift man in Analogie zu Beispiel 1c um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 14 mg (38 µmol, 92%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3600-2500, 3050, 3010, 2930, 2870, 1710, 1600, 1585, 1495, 1245, 1080, 1040, 975, 810, 755 und 690 cm^{-1}.

Beispiel 5a

(5Z,11S,13E,15R)-11-Benzoyloxy-15-hydroxy-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,8(9),13-prostatriensäuremethylester

33 mg (45 µmol) der in Beispiel 5b dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 1 um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 20 mg (41 µmol, 90%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3600-3200, 3060, 3010, 2950, 2870, 1735, 1710, 1600, 1495, 1450, 1360, 1245, 1110, 1070, 1025, 970, 755, 715 und 695 cm^{-1}.

Beispiel 5b

(5Z,11S,13E,15R)-11-Benzoyloxy-15-t-butyl-diphenylsilyloxy-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,8(9),13-prostatriensäuremethylester

38 mg (61 µmol) der in Beispiel 5c dargestellten Verbindung löst man in 1,5 ml wasserfreiem Toluol, versetzt mit 35 mg Triphenylphosphin, 16,4 mg Benzoesäure mit 21 µl Azodicarbonsäuressäure-diethylester (DEAD). Man rührt 3 Stunden bei 25°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon, versetzt mit Wasser, extrahiert mehrfach mit Diethylether, trocknet über Magnesiumsulfat und reinigt den nach Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand durch Chromatographie an 7 analytischen Dünnschichtplatten. Als Laufmittel dient ein Gemisch aus Ethylacetat und n-Hexan, als Elutionsmittel Ethylacetat. Isoliert werden 33 mg (45 µmol, 74%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3070, 3030, 3000, 2950, 2930, 2860, 1735, 1715, 1600, 1590, 1490, 1490, 1450, 1425, 1270, 1245, 1110, 970, 820, 750 und 705 cm^{-1}.

Beispiel 5c

(5Z,11R,13E,15R)-11-Hydroxy-15-t-butyl-diphenylsilyloxy-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,8(9),13-prostadiensäuremethylester

69 mg (97 µmol) der in Beispiel 5d dargestellten Verbindung löst man in 1,5 ml Methanol, versetzt mit 8 mg Pyridinium-p-Toluolsulfonat (PPTs) und erwärmt unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon 2 Stunden auf 55°C. Nach dem Erkalten versetzt man mit Dichlormethan, wäscht mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Magnesiumsulfat und reinigt den nach Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand durch Chromatographie an 3 analytischen Dünnschichtplatten. Als Laufmittel dient ein Gemisch aus Ethylacetat und n-Hexan, als Elutionsmittel Ethylacetat. Isoliert werden 38 mg (61 µmol, 62%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3600-3200, 3070, 3030, 3000, 2940, 2860, 1735, 1600, 1585, 1495, 1450,1245, 1110, 1040, 970, 815, 755, 740 und 705 cm^{-1}.

Beispiel 5d

(5Z,11R,13E,15R)-11-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-15-t-butyl-diphenylsilyloxy-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,8(9),13-prostadiensäuremethylester (A) und (5Z,9R,11R,13E,15R)-9-Fluor-11-(tetrahydropyran-2-yloxy)-15-t-butyl-diphenylsilyloxy-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,8(9),13-prostadiensäuremethylester (B)

213 mg (293 µmol) der in Beispiel 5e dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 1a um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 80 mg (113 µmol, 39%) der Titelverbindung A sowie 91 mg (125 µmol, 43%) der Titelverbindung B.

IR (Film) von A: 3070, 3040, 3010, 2940, 2860, 1735, 1600, 1595, 1490, 1450, 1425, 1355, 1245, 1110, 1045, 970, 870, 820, 755, 740 und 705 cm^{-1}.

IR (Film) von B: 3060, 3030, 3000, 2950, 2860, 1735, 1600, 1590, 1495, 1450, 1425, 1360, 1245, 1110, 1045, 970, 865, 820, 750, 740 und 705 cm^{-1}.

Beispiel 5e

(5Z,9S,11R,13E,15R)-9-Hydroxy-11-(tetrahydropyran-2-yloxy)-15-t-butyldiphenylsilyloxy-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,13-prostadiensäuremethylester

1,49 g (1,79 mmol) der nach Beispiel 1g dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 1c und 1b um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,14 g (1,57 mmol, 88%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3600-3200, 3070, 3040, 3000, 2960, 2940, 2860, 1735, 1600, 1585, 1495, 1245, 1110, 1040, 970, 865, 820, 755, 740 und 705 cm^{-1}.

Beispiel 6

(5Z,11S,13E,15R)-11,15-Dihydroxy-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,8(9)-13-prostatriensäuremethylester

6,7 mg (18 µmol) der in Beispiel 5 dargestellten Verbindung verestert man in Analogie zu Beispiel 1b und isoliert nach Lösungsmittelabzug 6,5 mg (17 µmol, 93%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3600-3200, 3080, 3010, 2940, 2870, 1735, 1600, 1590, 1495, 1245, 1080, 1040, 970, 810, 755 und 690 cm^{-1}.

Beispiel 7

(5Z,11S,13E,15S)-11-Dihydroxy-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,8(9),13-prostatriensäure

109 mg (222 µmol) der in Beispiel 7a dargestellten Verbindung verseift man in Analogie zu Beispiel 1c und isoliert nach Aufarbeitung und chromatographischer Reinigung 65 mg (175 µmol, 79%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3600-2500, 3070, 3050, 3020, 2940, 2870, 1710, 1600, 1590, 1500, 1245, 1080, 755 und 695 cm^{-1}.

Beispiel 7a

(5Z,11S,13E,15S)-11-Benzoyloxy-15-hydroxy-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,8-(9),13-prostatriensäuremethylester (A) und
(5Z,9R,11S,13E,15S)-9-Fluor-11-benzoyloxy-15-hydroxy-16-phenoxy -17,18,19,20-tetranor-5,13-prostadiensäuremethylester (B)

355 mg (ca. 500 µmol) des in Beispiel 7b dargestellten Gemisches setzt man in Analogie zu Beispiel 1 um und isoliert nach Aufarbeitung und chromatographischer Reinigung 109 mg (222 µmol, 36% bezogen auf Edukt in Beispiel 7d)) der Titelverbindung A sowie 139 mg (273 µmol, 45% bezogen auf Edukt in Beispiel 7d) die Titelverbindung B.

IR (Film) von A und B: 3600-3200, 3050, 3010, 2950, 2870, 1735, 1710, 1600, 1495, 1450, 1245, 1110, 1065, 970, 755, 715 und 695 cm^{-1}.

Beispiel 7b

(5Z,11S,13E,15S)-11-Benzoyloxy-15-t-butyl-diphenylsilyloxy-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,8(9),13-prostatriensäuremethylester und
(5Z,9R,11S,13E,15S)-9-Fluor-11-benzoyloxy-15-t-butyl-diphenylsilyloxy-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,13-prostadiensäuremethylester

350 mg (ca. 550 µmol) des in Beispiel 3c dargestellten Gemisches setzt man in Analogie zu Beispiel 5b um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 359 mg (ca. 500 µmol, 91%) eines Gemisches der beiden Titelverbindungen, das ohne Trennung weiter umgesetzt wird.

IR (Film): 3070, 3050, 3010, 2950, 2860, 1735, 1710, 1600, 1595, 1495, 1425, 1360, 1245, 1170, 1100, 1040, 970, 820, 755, 740 und 705 cm^{-1}.

Beispiel 7c

(5Z,11R,13E,15S)-11-Hydroxy-15-t-butyl-diphenylsilyloxy-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,8(9),13-prostatriensäuremethylester und
(5Z,9R,11R,13E,15S)-9-Fluor-11-hydroxy-15-t-butyl-diphenylsilyloxy-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,13-prostadiensäuremethylester

389 mg (ca. 550 µmol) des in Beispiel 7d dargestellten Gemisches setzt man in Analogie zu Beispiel 5c um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 350 mg (ca. 550 µmol, ca. 100%) eines Gemisches der beiden Titelverbindungen, das ohne Trennung weiter umgesetzt wird.

IR (Film): 3600-3200, 3070, 3030, 3010, 2950, 2870, 1735, 1600, 1590, 1495, 1450, 1245, 1110, 1035, 970, 820, 755, 740 und 705 cm^{-1}.

Beispiel 7d

(5Z,11R,13E,15S)-11-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-15-t-butyl-diphenylsilyloxy-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,8(9),13-prostatriensäuremethylester und
(5Z,9R,11R,13E,15S)-9-Fluor-11-(tetrahydropyran-2-yloxy)-15-t-butyl-diphenylsilyloxy-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,13-prostadiensäuremethylester

434 mg (609 µmol) der in Beispiel 7e dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 1a um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 389 mg (ca. 540 µmol, ca. 88%) eines Gemisches der beiden Titelverbindungen, das ohne Trennung weiter umgesetzt wird.

IR (Film): 3080, 3040, 3010, 2950, 2860, 1730, 1600, 1595, 1495, 1450, 1425, 1355, 1245, 1110, 1045, 970, 865, 820, 755, 740 und 705 cm^{-1}.

Beispiel 7e

(5Z,9S,11R,13E,15S)-9-Hydroxy-11-(tetrahydropyran-2-yloxy)-15-t-butyl-diphenylsilyloxy-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,13-prostadiensäuremethylester

755 mg (908 µmol) der nach Beispiel 3g dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu den Beispielen 1c und 1b um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 523 mg (719 µmol, 79%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3600-3200, 3070, 3040, 3010, 2960, 2850, 1735, 1600, 1585, 1495, 1245, 1110, 1040, 970, 870, 820, 755, 740 und 705 cm^{-1}.

Beispiel 8

(5Z,11S,13E,15S)-11,15-Dihydroxy-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,8(9),13-prostatriensäuremethylester

11 mg (30 µmol) der in Beispiel 7 dargestellten Verbindung verestert man in Analogie zu Beispiel 1b und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 10 mg (26 µmol, 88%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3600-3300, 3070, 3050, 3010, 2940, 2870, 1740, 1600, 1590, 1500, 1245, 1080, 1040, 755 und 695 cm^{-1}.

Beispiel 9

(5Z,11R,13E,15R)-11,15-Dihydroxy-17-phenoxy-17,18,19,20-trinor-5,8(9),13-prostatriensäuremethylester

316 mg (572 µmol) der in Beispiel 9a dargestellten Verbindung A versetzt man mit 14 ml eines Eisessig:Wasser:Tetrahydrofuran (65:35:10)-Gemisches und läßt 16 Stunden bei 23°C rühren. Man engt im Wasserstrahlvakuum ein und entfernt restliche Essigsäure azeotrop durch wiederholte Zugabe von Toluol. Man isoliert 214 mg (556 µmol, 97%) der Titelverbindung als farbloses Öl, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

IR (Film): 3600-3200, 3070, 3060, 3020, 2940, 2870, 1735, 1600, 1495, 1450, 1410, 1245, 1035, 970, 750 und 700 cm^{-1}.

Beispiel 9a

(5Z,11R,13E,15R)-11,15-Bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-17-phenyl-18,19,20-trinor--5,8(9),13-prostatriensäuremethylester (A) und
(5Z,9R,11R,13E,15R)-9-Fluor-11,15-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-17-phenyl-18, 19,20-trinor-5,13-prostadiensäuremethylester (B)

1,24 g (2,18 mmol) der in Beispiel 9b dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 1a um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 316 mg (572 µmol, 26%) der Titelverbindung A sowie 360 mg (629 µmol, 29%) der Titelverbindung (B).

IR (Film) von A: 3090, 3060, 3030, 2950, 2870, 1740, 1605, 1455, 1440, 1200, 1200, 1135, 1120, 1080, 1030, 980, 870, 815, 750 und 700 cm^{-1}.
IR (Film) von B: 3090, 3070, 3030, 3010, 2940, 2870, 1740, 1455, 1440, 1355, 1075, 1030, 975, 870, 815, 750 und 7080 cm^{-1}.

Beispiel 9b

(5Z,9S,11R,13E,15R)-9-Hydroxy-11,15-bis(tetrahydropyran-2-yloxy)-17-phenyl-18, 19,20-trinor-5,13-prostadiensäuremethylester

1,51 g (2,24 mmol) der in Beispiel 9c dargestellten Verbindung löst man in 50 ml wasserfreiem Methanol, versetzt mit 0,66 g fein pulverisiertem Kaliumcarbonat und rührt 60 Stunden bei 23°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon. Man verdünnt mit Wasser, extrahiert mehrfach mit Diethylether, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Magnesiumsulfat und reinigt den nach Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand durch Chromatographie an ca. 100 ml feinem Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 1,24 g (2,18 mmol, 91%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3600-3200, 3090, 3060, 3030, 3010, 2950, 2870, 1740, 1600, 1455, 2440, 1250, 1135, 1080, 1025,980, 870, 815, 750 und 705 cm^{-1}.

Beispiel 9c

(5Z,9S,11R,13E,15R)-9-Benzoyloxy-11,15-bis-(trahydropyran-2-yloxy)-17-phenyl-18,19,20-trinor-5,13-prostadiensäuremethylester

Die Lösung von 1,41 g (2,3 mmol) der in Beispiel 9d dargestellten Verbindung B in 50 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man mit 6 mg p-Toluolsulfonsaure und 260 µl Dihydropyran. Man läßt 1 Stunde bei 23°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon rühren, versetzt die violett gefärbte Lösung mit 25 ml einer 10%igen Natriumhydrogencarbonatlösung, trennt die organische Phase ab, wäscht mehrfach mit Wasser nach und trocknet über Magnesiumsulfat. Nach Filtration und Abzug des Lösungsmittels im Wasserstrahlvakuum isoliert man 1,77 g eines gelben Öles, das an ca. 100 ml feinem Kieselgel mittels eines Gemisches aus n-Hexan und Ethylacetat chromatographisch gereinigt wird. Man isoliert 1,51 g (2,24 mmol, 97%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3090, 3060, 3030, 3010, 2940, 2870, 1740, 1600, 1585, 1450, 1440, 1350, 1275, 1130, 1115, 1025, 975, 870, 815, 750 und 700 cm^{-1}.

Beispiel 9d

(5Z,9S,11R,13E,15S)-9-Benzoyloxy-11-(tetrahydropyran-2-yloxy)-15-hydroxy-17-phenyl-18,19,20-trinor-5,13-prostadiensäuremethylester (A) und
(5Z,9S,11R,13E,15R)-9-Benzoyloxy-11-(tetrahydropyran-2-yloxy)-15-hydroxy-17-phenyl-18,19,20-trinor-5,13-prostadiensäuremethylester (B)

3,43 g (5,882 mmol) des in Beispiel 9e dargestellten ungesättigten Ketons löst man in 68 ml Methanol, kühlt unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -40°C und versetzt mit 1,39 g Natriumborhydrid. Nach einer Stunde quencht man durch Zugabe von 3 ml Eisessig, läßt auf Raumtemperatur erwärmen und extrahiert mehrfach mit Diethylether. Man trocknet über Magnesiumsulfat und reinigt den nach Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand durch Chromatographie an ca. 150 g

feinem Kieselgel. Als Elutionsmittel dient ein Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 1,41 g (2,3 mmol, 41%) einer unpolaren Komponente, der man die Struktur B zuordnet neben 1,11 g (1,88 mmol, 32%) einer polareren Komponente, der die Struktur A zugeordnet wird.

IR (Film) von A: 3600-3200, 3090, 3070, 3030, 3010, 2950, 2870, 1735, 1720, 1600, 1585, 1445, 1440, 1355, 1315, 1275, 1120, 1075, 1030, 975, 870, 810, 750, 720 und 705 cm^{-1}.

IR (Film) von B: 3600-3200, 3090, 3070, 3030, 3010, 2950, 2860, 1735, 1720, 1600, 1580, 1440, 1435, 1315, 1275, 1120, 1075, 1030, 975, 870, 815, 750, 715 und 705 cm^{-1}.

Beispiel 9e

(5Z,9S,11R,13E)-9-Benzoyloxy-11-(tetrahydropyran-2-yloxy)-15-oxo-17-phenyl-18,19,20-trinor-5,13-prostadiensäuremethylester

Zu der Mischung aus 85 mg wasserfreiem Lithiumchlorid in 20 ml wasserfreiem Acetonitril gibt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon die Lösung von 513 mg Dimethyl-(2-oxo-4-phenyl-butyl)-phosphonat in 3 ml Acetonitril, versetzt mit 140 µl DBU und sodann mit der Lösung von 458 mg (1,00 mmol) (1R,2R,3R,5S)-7-[2-Formyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-5-benzoyloxycyclopentyl]-5(Z)-heptensäuremethylester in 4 ml Acetonitril und läßt 17 Stunden bei 23°C rühren. Man verdünnt mit Methyl-t-butylether, filtriert, wäscht das Filtrat mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Das nach Lösungsmittelabzug erhaltene Rohprodukt reinigt man durch Chromatographie an ca. 50 ml feinem Kieselgel unter Verwendung eines Gemisches aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 567 mg (963 µmol, 96%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3090, 3060, 3030, 3010, 2950, 2870, 1735, 1720, 1675, 1630, 1605, und 700 cm^{-1}.

Beispiel 10

(5Z,11R,13E,15R)-11,15-Dihydroxy-17-phenyl-18,19,20-trinor-5,8(9),13-prostatriensäure

214 mg (556 µmol) der in Beispiel 9 dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 2 um und isoliert nach Aufarbeitung 95 mg (256 µmol, 46%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3600-2400, 3080, 3060, 3020, 2930, 2880, 1710, 1600, 1495, 1450, 1410, 1240, 1030, 970, 750 und 700 cm^{-1}.

Beispiel 11

(5Z,11R,13E,15S)-11,15-Dihydroxy-17-phenyl-18,19,20-trinor-5,8(9),13-prostatriensäuremethylester

247 mg (447 µmol) der in Beispiel 11a dargestellten Verbindung A setzt man in Analogie zu Beispiel 9 um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 165 mg (428 µmol, 96%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3600-3200, 3080, 3060, 3030, 2940, 2860, 1740, 1605, 1500, 1455, 1245, 1050, 970, 750 und 695 cm^{-1}.

Beispiel 11a

(5Z,11R,13E,15S)-11,15-Bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-17-phenyl-18,19,20-trinor-5,8(9),13-prostadiensäuremethylester (A) und
(5Z,9R,11R,13E,15S)-9-Fluor-11,15-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-17-phenyl-18,19,20-trinor-5,13-prostadiensäuremethylester (B)

816 mg (1,43 mmol) der in Beispiel 11b dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 1a um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 247 mg (447 µmol, 31%) der Titelverbindung A sowie 314 mg (549 µmol, 38%) der Titelverbindung (B).

IR (Film) von A: 3090, 3060, 3020, 2940, 2850, 2830, 1740, 1605, 1440, 1355, 1205, 1135, 1120, 1080, 1030, 980, 750 und 705 cm^{-1}.

IR (Film) von B: 3090, 3060, 3010, 2950, 2870, 1740, 1605, 1500, 1455, 1440, 1365, 1355, 1200, 1135, 1080, 1020, 870, 820, 750 und 700 cm^{-1}.

Beispiel 11b

(5Z,9S,11R,13E,15S)-9-Hydroxy-11,15-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-17-phenyl-18, 19,20-trinor-5,13-prostadiensäuremethylester

1,12 mg (1,66 mmol) der in Beispiel 11c dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 9b um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 816 mg (1,43 mmol, 86%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3600-3200, 3090, 3060, 3010, 2950, 2870, 1735, 1605, 1445, 1440, 1200, 1135, 1115, 1080, 1025, 975, 870, 815, 750 und 700 cm^{-1}.

Beispiel 11c

(5Z,9S,11R,13E,15S)-9-Benzoyloxy-11,15-bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-17-phenyl-18,19,20-trinor-5,13-prostadiensäuremethylester

1,11 g (1,88 mmol) der in Beispiel 9d dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 9c um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,12 g (1,66 mmol, 88%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3090, 3060, 3030, 3010, 2940, 2870, 1740, 1720, 1600, 1585, 1450, 1440, 1355, 1315, 1375, 1120, 1025, 970, 870. 810, 750, 710 und 700 cm^{-1}.

Beispiel 12

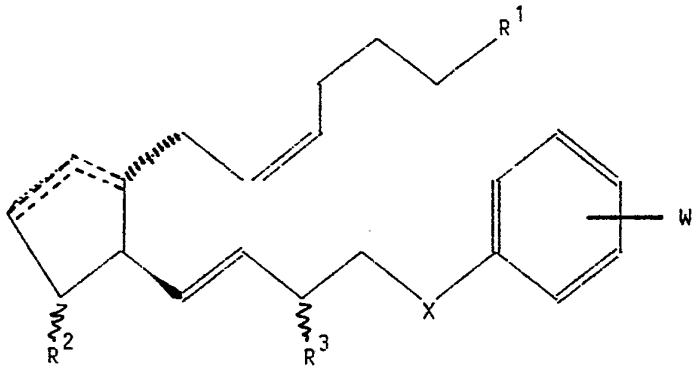
(5Z,11R,13E,15S)-11,15-Dihydroxy-17-phenyl-18,19,20-trinor-5,8(9),13-prostatriensäure

165 mg (428 µmol) der in Beispiel 11 dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 2 um und isoliert nach Aufarbeitung 63 mg (170 µmol, 40%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (Film): 3600-2400, 3090, 3060, 3030, 2930, 2860, 1710, 1605, 1500, 1455, 1410, 1245, 1050, 975, 750 und 700 cm^{-1}.

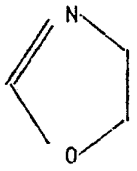
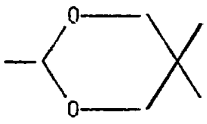
PATENTANSPRÜCHE

1. Δ^8- und Δ^9-Prostaglandin-Derivate der Formel I,



(I),

worin  die Reste  oder ,

R^1 — , , $COOR^4$, wobei R^4 Wasserstoff oder

oder einen gegebenenfalls durch Halogen, Phenyl, C_1-C_4-Alkoxy oder Di-(C_1-C_4)-alkylamino substituierten C_1-C_{10}-Alkyl-Rest, einen C_3-C_{10}-Cycloalkyl-, einen C_7-C_{16}-Aralkyl-, einen durch W substituierten Phenacyl-Rest, einen C_6-C_{12}-Aryl-Rest oder einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Rest mit wenigstens einem N-, O- oder S-Atom bedeuten kann, oder R^1 ein $CONHR^5$-Rest mit R^5 in der Bedeutung Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkanoyl oder C_1-C_{10}-Alkansulfonyl sein kann,

R^2 und R^3 jeweils ein Wasserstoffatom oder eine freie oder funktionell abgewandelte Hydroxygruppe, wobei die OH-Gruppe jeweils α- oder β-ständig sein kann, bedeuten,

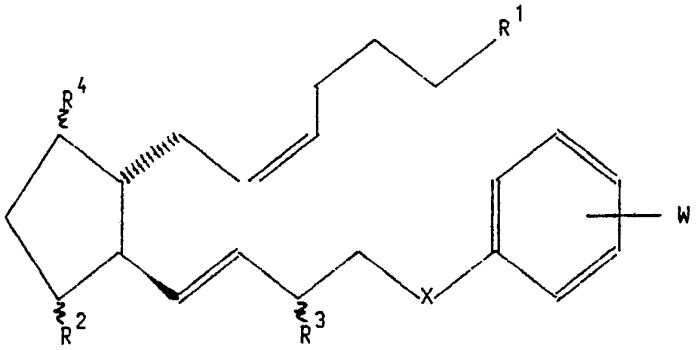
X eine CH_2-Gruppe, ein O- oder S-Atom,

W Wasserstoff, $-OR^6$, Halogen, -CN-, $-NO_2$, Trifluormethyl oder $COOR^6$,

R^6 Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, durch Halogen substituiertes C_6-C_{12}-Aryl oder C_7-C_{16}-Aralkyl sein kann und, falls R^4 Wasserstoff bedeutet, deren Salze mit physiologisch verträglichen Basen, sowie die α-, β- oder γ-Cyclodextrinclathrate, sowie die mit Liposomen verkapselten Verbindungen der Formel I bedeuten.

2. Δ^8-Prostaglandin-Derivate der Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
R^1 den Rest $COOR^4$ mit R^4 als Wasserstoff oder C_1-C_6-Alkyl oder R^1 den Rest $CONHR^5$ mit R^5 als Methylsulfonyl,
X eine CH_2-Gruppe oder ein O-Atom,
R^2 und R^3 Wasserstoff oder Hydroxy und
W Wasserstoff oder Fluor bedeuten.

3. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II



(II),

worin
R^4 eine Hydroxygruppe und R^1, R^2, R^3, X und W die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen und freie OH-Gruppen in R^2, R^3 und W geschützt sind, mit Diethylaminoschwefeltrifluorid oder anderen Fluorierungsmitteln umsetzt und geschützte Hydroxygruppen in R^2, R^3 und W freisetzt und/oder freie Hydroxygruppen verestert, verethert und/oder eine veresterte Carboxygruppe verseift oder eine Carboxylgruppe mit einer physiologisch verträglichen Base in ein Salz überführt oder mit α-, β- oder γ-Cyclodextrin zu einem Clathrat umsetzt oder mit Liposomen verkapselt.

4. Arzneimittel aus einer oder mehreren Verbindungen nach Anspruch 1 und üblichen Hilfs-, Träger- und Zusatzstoffen.

5. Verwendung der Δ^8- und Δ^9-Prostaglandin-Derivate der Formel I nach Anspruch 1 als diagnostische Hilfsstoffe zur Charakterisierung von Prostaglandinrezeptoren und von TXA_2/PGH_2-Rezeptorsubtypen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/DE90/00541

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) [6]

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int.Cl.5 C07C 405/00 // A61K 31/537

II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched [7]

Classification System	Classification Symbols
Int.Cl.5	C07C

Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched [8]

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT [9]

Category *	Citation of Document, [11] with indication, where appropriate, of the relevant passages [12]	Relevant to Claim No. [13]
X	DE, A, 2550436 (AKZO N.V.) 13 May 1976 see page 4; claims	1-4
X	DE, A, 2757834 (ICI) 6 July 1978 see claims	1-4
A	EP, A, 0172963 (ONO PHARMACEUTICAL CO.) 5 March 1986 see pages 28-29; claims	1-4
A	EP, A, 0098141 (ONO PHARMACEUTICAL CO.) 11 January 1984; see page 25; claims	1-4
A	US, A, 4142052 (D.C. PETERSON) 27 February 1979; see the whole document	1-4
X	DE, A, 3125271 (SCHERING AG) 13 January 1983; see claims	1-4

* Special categories of cited documents: [10]

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report
5 November 1990 (05.11.90)	6 December 1990 (06.12.90)
International Searching Authority	**Signature of Authorized Officer**
European Patent Office	

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO. DE 9000541 SA 38361

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 17/11/90
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE-A- 2550436	13-05-76	NL-A- 7414650	13-05-76
		AU-A- 8619675	05-05-77
		BE-A- 835430	10-05-76
		FR-A,B 2290192	04-06-76
		GB-A- 1530154	25-10-78
		JP-A- 51070755	18-06-76
		LU-A- 73778	11-06-76
		SE-A- 7512571	12-05-76
		US-A- 4025546	24-05-77
DE-A- 2757834	06-07-78	GB-A- 1539268	31-01-79
		FR-A- 2375207	21-07-78
		JP-A- 53084943	26-07-78
EP-A- 0172963	05-03-86	None	
EP-A- 0098141	11-01-84	JP-A- 59001463	06-01-84
		AU-A- 1626983	05-01-84
US-A- 4142052	27-02-79	US-A- 4201873	06-05-80
		AU-B- 502731	09-08-79
		AU-A- 1746976	09-03-78
		CH-A- 626338	13-11-81
		DE-A- 2641091	28-07-77
		FR-A- 2326184	29-04-77
		GB-A- 1554027	17-10-79
		JP-A,B,C52042856	04-04-77
		NL-A- 7610184	21-03-77
		US-A- 4122105	24-10-78
		US-A- 4124610	07-11-78
		US-A- 4124611	07-11-78
		US-A- 4119785	10-10-78
		US-A- 4124625	07-11-78
		US-A- 4124623	07-11-78
		US-A- 4099014	04-07-78
		US-A- 4124620	07-11-78
		US-A- 4124612	07-11-78
		US-A- 4124613	07-11-78
		US-A- 4124624	07-11-78

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO. DE 9000541 SA 38361

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 17/11/90
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US-A- 4142052		US-A-	4118591	03-10-78
		US-A-	4124614	07-11-78
		US-A-	4124621	07-11-78
		US-A-	4125547	14-11-78
		US-A-	4119786	10-10-78
		US-A-	4136109	23-01-79
		US-A-	4124622	07-11-78
		US-A-	4125546	14-11-78
		US-A-	4125548	14-11-78
		US-A-	4157448	05-06-79
		US-A-	4156781	29-05-79
DE-A- 3125271	13-01-83	AU-B-	560750	16-04-87
		AU-A-	8518282	06-01-83
		CA-A-	1218649	03-03-87
		EP-A,B	0069049	05-01-83
		JP-A-	58004763	11-01-83
		US-A-	4560786	24-12-85

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE 90/00541

I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben)[6]

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

Int.Cl.[5] C 07 C 405/00, //A 61K 31/537

II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff[7]

Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole
Int.Cl.[5]	C 07 C

Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen[8]

III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN[9]

Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung[11], soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile[12]	Betr. Anspruch Nr.[13]
X	DE, A, 2550436 (AKZO N.V.) 13. Mai 1976 siehe Seite 4; Ansprüche --	1-4
X	DE, A, 2757834 (ICI) 6. Juli 1978 siehe Ansprüche --	1-4
A	EP, A, 0172963 (ONO PHARMACEUTICAL CO.) 5. März 1986 siehe Seiten 28-29; Ansprüche --	1-4

./.

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen[10]:

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

IV. BESCHEINIGUNG

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
5. November 1990	06. 12. 90
Internationale Recherchenbehörde	**Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten**
Europäisches Patentamt	F.W. HECK

III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)

Art *	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP, A, 0098141 (ONO PHARMACUETICAL CO.) 11. Januar 1984 siehe Seite 25; Ansprüche --	1-4
A	US, A, 4142052 (D.C. PETERSON) 27. Februar 1979 siehe das ganze Dokument --	1-4
X	DE, A, 3125271 (SCHERING AG) 13. Januar 1983 siehe Ansprüche	1-4

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

DE 9000541
SA 38361

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 17/11/90
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE-A- 2550436	13-05-76	NL-A- 7414650	13-05-76
		AU-A- 8619675	05-05-77
		BE-A- 835430	10-05-76
		FR-A,B 2290192	04-06-76
		GB-A- 1530154	25-10-78
		JP-A- 51070755	18-06-76
		LU-A- 73778	11-06-76
		SE-A- 7512571	12-05-76
		US-A- 4025546	24-05-77
DE-A- 2757834	06-07-78	GB-A- 1539268	31-01-79
		FR-A- 2375207	21-07-78
		JP-A- 53084943	26-07-78
EP-A- 0172963	05-03-86	Keine	
EP-A- 0098141	11-01-84	JP-A- 59001463	06-01-84
		AU-A- 1626983	05-01-84
US-A- 4142052	27-02-79	US-A- 4201873	06-05-80
		AU-B- 502731	09-08-79
		AU-A- 1746976	09-03-78
		CH-A- 626338	13-11-81
		DE-A- 2641091	28-07-77
		FR-A- 2326184	29-04-77
		GB-A- 1554027	17-10-79
		JP-A,B,C52042856	04-04-77
		NL-A- 7610184	21-03-77
		US-A- 4122105	24-10-78
		US-A- 4124610	07-11-78
		US-A- 4124611	07-11-78
		US-A- 4119785	10-10-78
		US-A- 4124625	07-11-78
		US-A- 4124623	07-11-78
		US-A- 4099014	04-07-78
		US-A- 4124620	07-11-78
		US-A- 4124612	07-11-78
		US-A- 4124613	07-11-78
		US-A- 4124624	07-11-78

EPO FORM P0473

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

DE 9000541
SA 38361

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 17/11/90
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US-A- 4142052		US-A-	4118591	03-10-78
		US-A-	4124614	07-11-78
		US-A-	4124621	07-11-78
		US-A-	4125547	14-11-78
		US-A-	4119786	10-10-78
		US-A-	4136109	23-01-79
		US-A-	4124622	07-11-78
		US-A-	4125546	14-11-78
		US-A-	4125548	14-11-78
		US-A-	4157448	05-06-79
		US-A-	4156781	29-05-79
DE-A- 3125271	13-01-83	AU-B-	560750	16-04-87
		AU-A-	8518282	06-01-83
		CA-A-	1218649	03-03-87
		EP-A,B	0069049	05-01-83
		JP-A-	58004763	11-01-83
		US-A-	4560786	24-12-85

EPO FORM P0473