



Ausschliessungspatent

Erteilt gemäÙ § 17 Absatz 1 Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

210 027

Int.Cl.³ 3(51) C 07 C 47/277

C 07 C 59/62

C 07 C 59/72

C 07 C 69/708

C 07 C103/175

C 07 C177/00

C 07 D309/12

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veroeffentlicht

(21) AP C 07 C/ 2528 080
(31) P3225287.0(22) 06.07.83
(32) 13.07.82(44) 30.05.84
(33) DE

(71) siehe (73)

(72) SKUBALLA, WERNER, DR., PERSON MIT STÄNDIGEM WOHNSTZ IN BERLIN (WEST); RADUECHEL, BERND, DR., PERSON MIT STÄNDIGEM WOHNSTZ IN BERLIN (WEST); VORBRUEGGEN, HELMUT, PROF, PERSON MIT STÄNDIGEM WOHNSTZ IN BERLIN (WEST); CASALS-STENZEL, JORGE, DR., ES MANNESMANN, GERDA, DR., DE; SCHILLINGER, EKKHARD, DR., DE; TOWN, MICHAEL H., DR., GB

(73) SCHERING AG, BERLIN (WEST), WB, UND BERGKAMEN, DE

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON CARBACYCLINDERIVATEN

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Carbacyclinderivate für die Anwendung als Arzneimittel. Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von Carbacyclinderivaten mit verlängerter Wirkungsdauer und gesteigerter Selektivität. ErfindungsgemäÙ werden Carbacyclinderivate der allgemeinen Formel I hergestellt, worin beispielsweise bedeuten: R₁ ein Wasserstoffatom oder den Rest OR₂, wobei R₂ Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Aryl u. a. bedeuten kann, n die Zahl 2, 3, 4 oder 5, x ein Wasserstoffatom oder Fluoratom, A eine -CH₂-CH₂-, eine trans-CH=CH- oder -CEC-Gruppe, W eine freie oder funktionell abgewandelte Hydroxymethylengruppe u. a. D die Gruppe -C-CH₂-, eine geradkettige gesättigte Alkylengruppe mit 1 bis 5 C-Atomen

(CH₂)_m
u. a., m die Zahl 1, 2 oder 3, E eine Direktbindung, eine -C C-Gruppe u. a., R₄ eine Alkyl, Cycloalkyl- oder eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe u. a., R₅ eine freie oder funktionell abgewandelte Hydroxygruppe, Formel I



Ausschliessungspatent

Erteilt gemaeß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11) 210 027

Int.Cl.³ 3(51) C 07 C 47/277

C 07 C 59/62 C 07 C 59/72

C 07 C 69/708 C 07 C103/175

C 07 C177/00 C 07 D309/12

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veroeffentlicht

(21) AP C 07 C/ 2528 080
(31) P3225287.0(22) 06.07.83
(32) 13.07.82(44) 30.05.84
(33) DE

(71) siehe (73)

(72) SKUBALLA, WERNER, DR., PERSON MIT STÄNDIGEM WOHNSTZ IN BERLIN (WEST); RADUECHEL, BERND, DR., PERSON MIT STÄNDIGEM WOHNSTZ IN BERLIN (WEST); VORBRUEGGEN, HELMUT, PROF, PERSON MIT STÄNDIGEM WOHNSTZ IN BERLIN (WEST); CASALS-STENZEL, JORGE, DR., ES MANNESMANN, GERDA, DR., DE; SCHILLINGER, EKKEHARD, DR., DE; TOWN, MICHAEL H., DR., GB

(73) SCHERING AG, BERLIN (WEST), WB, UND BERGKAMEN, DE

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON CARBACYCLINDERIVATEN

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Carbacyclinderivate für die Anwendung als Arzneimittel. Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von Carbacyclinderivaten mit verlängerter Wirkungsdauer und gesteigerter Selektivität. Erfindungsgemäß werden Carbacyclinderivate der allgemeinen Formel I hergestellt, worin beispielsweise bedeuten: R₁ ein Wasserstoffatom oder den Rest OR₂, wobei R₂ Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Aryl u.a. bedeuten kann, n die Zahl 2, 3, 4 oder 5, x ein Wasserstoffatom oder Fluoratom, A eine -CH₂-CH₂-, eine trans-CH=CH- oder -CEC-Gruppe, W eine freie oder funktionell abgewandelte Hydroxymethylengruppe u.a. D die Gruppe -C-CH₂-, eine geradkettige gesättigte Alkylengruppe mit 1 bis 5 C-Atomen

(CH₂)_m
u.a., m die Zahl 1, 2 oder 3, E eine Direktbindung, eine -C C-Gruppe u.a., R₄ eine Alkyl, Cycloalkyl- oder eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe u.a., R₅ eine freie oder funktionell abgewandelte Hydroxygruppe. Formel I

Zur PS Nr. 210 027

ist eine Zweitschrift erschienen.

(Teilweise bestätigt gem. § 18 Abs. 1 d. Änd.Ges.z.Pa)

Berlin, den 10.11.1983

AP C 07 C/252 808/0

62 494/11

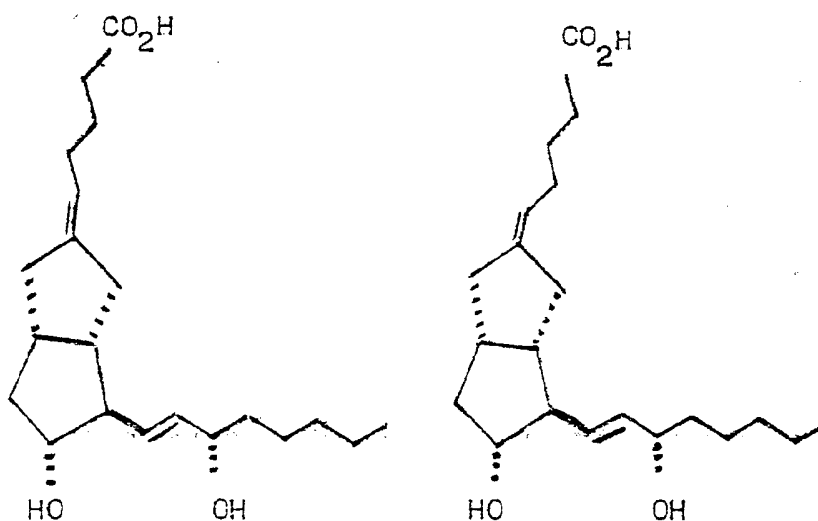
Verfahren zur Herstellung von Carbacyclinderivaten

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Carbacyclin-Derivate mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften. Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden angewandt als Arzneimittel.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

In den DE-OS 28 45 770, 29 00 352, 29 02 442, 29 04 655, 29 09 088, 30 48 906 und 29 12 409 werden (5E)- und (5Z)-6a-Carbaprostaglandin- I_2 -Analoge beschrieben. Die Nomenklatur der erfindungsgemäßen Verbindungen basiert auf einem Vorschlag von Morton und Brokaw (J. Org. Chem. 44, 2280 [1979]). Bei der Synthese dieser Verbindungen entstehen stets zwei Doppelbindungsisomere, die durch den Zusatz (5E) oder (5Z) charakterisiert werden. Die beiden Isomeren dieses Prototyps werden durch folgende Strukturformel verdeutlicht:



(5E)-6a-Carbaprostaglandin- I_2

(5Z)-6a-Carbaprostaglandin- I_2

10.11.1983

AP C 07 C/252 808/0

- 2 -

62 494/11

Aus dem sehr umfangreichen Stand der Technik der Prostacycline und ihrer Analoga weiß man, daß diese Stoffklasse aufgrund ihrer biologischen und pharmakologischen Eigenschaften zur Behandlung von Säugetieren, einschließlich Menschen geeignet ist. Ihre Verwendung als Arzneimittel stößt jedoch häufig auf Schwierigkeiten, da sie eine für therapeutische Zwecke zu kurze Wirkungsdauer besitzen.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung neuer Carbacyclin-derivate mit verlängerter Wirkungsdauer und gesteigerter Selektivität.

Darlegung des Wesens der Erfindung

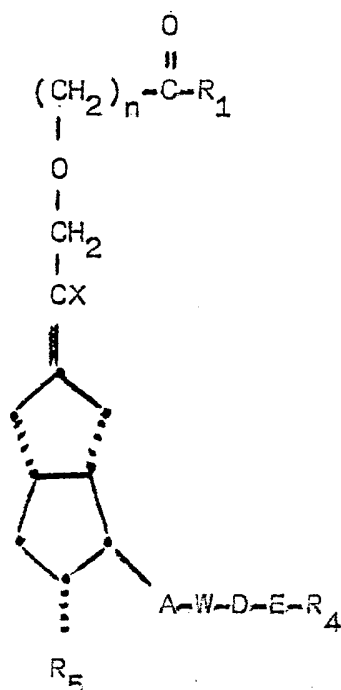
Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Carbacycline mit den gewünschten Eigenschaften und Verfahren zu ihrer Herstellung aufzufinden.

Es wurde nun gefunden, daß durch Homologisierung der oberen Kette der 3-Oxa-Carbacycline eine längere Wirkungsdauer, eine größere Selektivität und eine bessere Wirksamkeit erzielt werden können. Die erfindungsgemäßen Verbindungen wirken blutdrucksenkend und bronchodilatorisch. Sie sind außerdem zur Vasodilatation, Inhibierung der Thrombocytenaggregation und der Magensäuresekretion geeignet.

Die Erfindung betrifft Carbacyclinderivate der allgemeinen Formel I

62 494/11

- 3 -



(I).

R^1 ein Wasserstoffatom oder den Rest OR_2 , wobei R_2 Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, den Rest

$-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{C}}}-\text{Aryl}$ oder einen heterocyclischen Rest bedeuten kann, oder R_1 den Rest NHR_3 mit R_3 in der Bedeutung eines Säurerestes oder des Restes R_2 ,

n die Zahl 2, 3, 4 oder 5 bedeuten kann,

x ein Wasserstoffatom oder ein Fluoratom,

A eine $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, eine trans- $\text{CH}=\text{CH}-$ oder $-\text{C}\equiv\text{C}-$ Gruppe,

W eine freie oder funktionell abgewandelte Hydroxymethylen-
gruppe oder eine freie oder funktionell abgewandelte

$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{C}- \\ | \\ \text{OH} \end{array}$ Gruppe, wobei die OH-Gruppe α - oder β -ständig sein kann,

10.11.1983

AP C07 C/252 808/0

62 494/11

- 4 -

D die Gruppe $\begin{array}{c} -C-CH_2- \\ \diagup \quad \diagdown \\ (CH_2)_m \end{array}$, eine geradkettige gesättigte

Alkylengruppe mit 1 bis 5 C-Atomen, eine verzweigte gesättigte oder eine geradkettige oder verzweigte ungesättigte Alkylengruppe mit 2 bis 5 C-Atomen, die gegebenenfalls durch Fluoratome substituiert sein können,

m die Zahl 1, 2 oder 3 bedeuten kann,

E eine Direktbindung, eine $-C\equiv C-$ -Gruppe oder eine $-CR_6=CR_7-$ -Gruppe darstellt, wobei R_6 und R_7 sich unterscheiden und ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 C-Atomen bedeuten oder ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom bedeuten,

R_4 eine Alkyl-, Cycloalkyl-, oder eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe oder eine heterocyclische Gruppe,

R_5 eine freie oder funktionell abgewandelte Hydroxygruppe, und

falls R_1 die Bedeutung eines Wasserstoffatoms hat, deren Salze mit physiologisch verträglichen Basen bedeuten.

Die Verbindungen der Formel I stellen sowohl (5E)- als auch (5Z)-Isomere dar.

Als Alkylgruppen R_2 sind gerad- oder verzweigtkettige Alkylgruppen mit 1 bis 10 C-Atomen zu betrachten, wie beispielsweise Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Heptyl, Hexyl, Decyl.

10.11.1983

AP C 07 C/252 808/0

- 5 -

62 494/11

Die Alkylgruppen R_2 können gegebenenfalls ein- bis mehrfach substituiert sein durch Halogenatome, Hydroxygruppen, C_1 - C_4 -Alkoxygruppen, gegebenenfalls substituierte C_6 - C_{10} -Arylgruppen, 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, Diäthylamino, Methoxy, Äthoxy.

Als bevorzugte Alkylgruppen R_2 sind solche mit 1 bis 4 C-Atomen, wie zum Beispiel Methyl, Äthyl, Propyl, Dimethylaminopropyl, Isobutyl, Butyl zu nennen.

Als Arylgruppen R_2 kommen sowohl substituierte wie auch unsubstituierte Arylgruppen in Betracht, wie beispielsweise Phenyl, 1-Naphthyl und 2-Naphthyl, die jeweils substituiert sein können durch 1 bis 3 Halogenatome, eine Phenylgruppe, 1 bis 3 Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 4 C-Atomen, eine Chlormethyl-, Fluormethyl-, Trifluormethyl-, Carboxyl-, Hydroxy- oder Alkoxygruppe mit 1 bis 4 C-Atomen. Bevorzugt sind die Substituenten in 3- und 4-Stellung am Phenylring, zum Beispiel durch Fluor, Chlor, Alkoxy oder Trifluormethyl oder in 4-Stellung durch Hydroxy.

Die Cycloalkylgruppe R_2 kann im Ring 3 bis 10, vorzugsweise 5 und 6 Kohlenstoffatome enthalten. Die Ringe können durch Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein. Beispielsweise seien genannt Cyclopentyl-, Cyclohexyl, Methylcyclohexyl und Adamantyl.

10.11.1983

AP C.07 C/252 808/0

- 6 -

62 494/11

Als heterocyclische Gruppen R_2 kommen 5- und 6gliedrige Heterocyclen in Frage, die wenigstens 1 Heteroatom, vorzugsweise Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten. Beispielsweise seien genannt 2-Furyl, 3-Furyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl u. a.

Der Aryl-Rest in der $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{Aryl}$ -Gruppe von R_2 kann Phenyl,

α - oder β -Naphthyl, die durch 1 bis 3 Phenylgruppen, die wiederum durch 1 bis 3 Halogenatome wie F, Chlor oder Brom oder 1 bis 3 C_1 - C_4 -Alkoxygruppen oder 1 bis 3 Halogenatome (F, Cl, Br) substituiert sein können, darstellen. Bevorzugt sind einfache Substitutionen mit Phenyl, C_1 - C_2 -Alkoxy, Chlor oder Brom.

Als Säurerest R_3 kommen physiologisch verträgliche Säurereste in Frage. Bevorzugte Säuren sind organische Carbonsäuren und Sulfonsäuren mit 1 bis 15 Kohlenstoffatomen, die der aliphatischen, cycloaliphatischen, aromatischen, aromatisch-aliphatischen und heterocyclischen Reihe angehören. Diese Säuren können gesättigt, ungesättigt und/oder mehrbasisch und/oder in üblicher Weise substituiert sein. Als Beispiele für die Substituenten seien C_1 - C_4 -Alkyl-, Hydroxy-, C_1 - C_4 -Alkoxy-, Oxo- oder Aminogruppen oder Halogenatome (F, Cl, Br) erwähnt.

Beispielsweise seien folgende Carbonsäuren genannt: Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Isobuttersäure, Valeriansäure, Isovaleriansäure, Capronsäure, Unanthsäure, Caprylsäure, Pelargonsäure, Caprinsäure, Undecylsäure,

10.11.1983

AP C 07 C/252 808/0

- 7 -

62 494/11

Laurinsäure, Tridecylsäure, Myristinsäure, Pentadecylsäure, Trimethylelessigsäure, Diäthylelessigsäure, tert.-Butylelessigsäure, Cyclopropylelessigsäure, Cyclopentylelessigsäure, Cyclohexylelessigsäure, Cyclopropan-carbonsäure, Cyclohexan-carbonsäure, Phenylelessigsäure, Phenoxyessigsäure, Methoxyessigsäure, Äthoxyessigsäure, Mono-, Di- und Trichloressigsäure, Aminoessigsäure, Diäthylaminoessigsäure, Piperidinoessigsäure, Morpholinoessigsäure, Milchsäure, Bernsteinsäure, Adipinsäure, Benzoesäure, mit Halogen-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Alkoxy- oder Carboxy-Gruppen substituierte Benzoesäuren, Nikotinsäure, Isonikotinsäure, Furan-2-carbonsäure, Cyclopentylpropionsäure, Als besonders bevorzugte Acylreste werden solche mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen betrachtet. Als Sulfonsäuren kommen beispielsweise Methansulfonsäure, Äthansulfonsäure, Isopropansulfonsäure, β -Chloräthansulfonsäure, Butansulfonsäure, Cyclopentansulfonsäure, Cyclohexansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, p-Chlorbenzolsulfonsäure, N,N-Dimethylaminosulfonsäure, N,N-Diäthylaminosulfonsäure, N,N-Bis-(β -chloräthyl)-aminosulfonsäure, N,N-Diisobutylaminosulfonsäure, N,N-Dibutylaminosulfonsäure, Pyrrolidino-, Piperidino-, Piperazino-, N-Methylpiperazino- und Morpholinosulfonsäure in Frage.

Die Hydroxygruppen R_5 und in W können funktionell abgewandelt sein, beispielsweise durch Verätherung oder Veresterung, wobei die freien oder abgewandelten Hydroxygruppen in W α - oder β -ständig sein können, wobei freie Hydroxygruppen bevorzugt sind.

Als Äther- und Acylreste kommen die dem Fachmann bekannten Reste in Betracht. Bevorzugt sind leicht abspaltbare Äther-

10.11.1983

AP C 07 C/252 808/0

- 8 -

62 494/11

reste wie beispielsweise der Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuranyl-, α -Äthoxyäthyl-, Trimethylsilyl-, Dimethyl-tert.-butyl-silyl- und Tri-benzyl-silylrest. Als Acylreste kommen die gleichen wie für R_3 genannt in Frage; namentlich genannt seien beispielsweise Acetyl, Propionyl, Butyryl, Benzoyl.

Als Alkylgruppe R_4 kommen gerad- und verzweigt-kettige, gesättigte und ungesättigte Alkylreste, vorzugsweise gesättigte, mit 1 bis 10, insbesondere 1 bis 7 C-Atomen, in Frage, die gegebenenfalls durch gegebenenfalls substituiertes Aryl substituiert sein können. Beispielsweise genannt seien Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Butyl-, Isobutyl-, tert.-Butyl-, Pentyl-, Hexyl-, Heptyl-, Octyl-, Butenyl-, Isobutenyl-, Propenyl-, Pentenyl-, Hexenyl-, Benzyl- und p-Chlorbenzyl.

Die Cycloalkylgruppe R_4 kann im Ring 3 bis 10, vorzugsweise 3 bis 6 Kohlenstoffatome enthalten. Die Ringe können durch Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein. Beispielsweise seien genannt Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Methyl-cyclohexyl und Adamantyl.

Als substituierte bzw. unsubstituierte Arylgruppen R_4 kommen beispielsweise in Betracht: Phenyl, 1-Naphthyl und 2-Naphthyl, die jeweils substituiert sein können durch 1 bis 3 Halogenatome, eine Phenylgruppe, 1 bis 3 Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 4 C-Atomen, eine Chlormethyl-, Fluormethyl-, Trifluormethyl-, Carboxyl-, C_1 - C_4 -Alkoxy- oder Hydroxygruppe. Bevorzugt ist die Substitution in 3- und 4-

10.11.1983

AP C 07 C/252 808/0

62 494/11

- 9 -

Stellung am Phenylring zum Beispiel durch Fluor, Chlor, C_1 - C_4 -Alkoxy oder Trifluormethyl oder in 4-Stellung durch Hydroxy.

Als heterocyclische Gruppen R_4 kommen 5- und 6gliedrige Heterocyclen in Frage, die wenigstens 1 Heteroatom, vorzugsweise Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten. Beispielsweise seien genannt 2-Furyl, 2-Thienyl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 3-Furyl, 3-Thienyl u. a.

Als Alkylengruppe D kommen geradkettige oder verzweigt-kettige, gesättigte und ungesättigte Alkylreste, vorzugsweise gesättigte mit 1 bis 10, insbesondere 1 bis 5 C-Atomen, in Frage, die gegebenenfalls durch Fluoratome substituiert sein können. Beispielsweise seien genannt: Methylen, Fluormethylen, Äthylen, 1,2-Propylen, Äthyl-äthylen, Trimethylen, Tetramethylen, Pentamethylen, 1-Methyl-tetramethylen, 1-Methyltrimethylen.

Die Alkylgruppen R_6 und R_7 stellen geradkettige oder verzweigte gesättigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 C-Atomen dar, wie sie bereits für R_2 und R_4 genannt wurden. R_6 und R_7 als Halogen können Chlor und Brom, vorzugsweise Chlor, sein.

Zur Salzbildung mit den freien Säuren ($R_1 = H$) sind anorganische und organische Basen geeignet, wie sie dem Fachmann zur Bildung physiologisch verträglicher Salze bekannt sind. Beispielsweise seien genannt: Alkalihydroxide, wie Natrium- und Kaliumhydroxid, Erdalkalihydroxide, wie Calciumhydroxid, Ammoniak, Amine, wie Äthanolamin, Diäthanolamin, Triäthanol-

10.11.1983

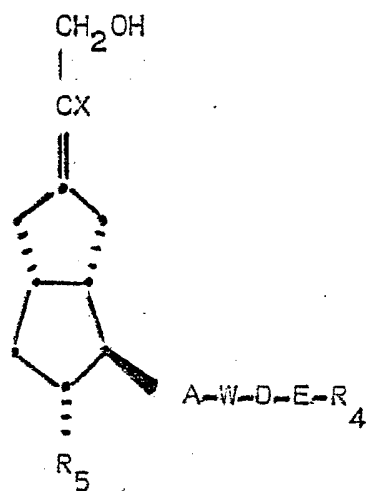
AP C 07 C/252 808/0

- 10 -

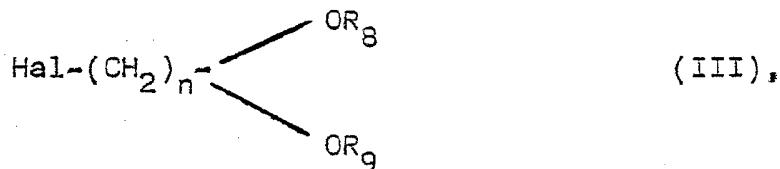
62 494/11

amin, N-Methylglucamin, Morpholin, Tris-(hydroxymethyl)-methylamin usw.

Erfindungsgemäß werden die neuen Carbacyclin-Derivate der allgemeinen Formel I in der Weise hergestellt, daß man in an sich bekannter Weise eine Verbindung der allgemeinen Formel II



worin X, R₄, R₅, A, W, D und E die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen, gegebenenfalls nach Schutz anwesender freier Hydroxygruppen mit einem Halogenketal der allgemeinen Formel III



wobei Hal ein Chlor-, Brom- oder Jodatome, R₈ und R₉ eine Alkylgruppe mit 1 bis 10 C-Atomen oder R₈ und R₉ gemeinsam

10.11.1983

AP C 07 C/252 808/0

62 494/11

- 11 -

eine ringbildende Gruppe mit 2 bis 10 C-Atomen bedeuten und n die oben angegebene Bedeutung aufweist, in Gegenwart einer Base veräthert und mit Säure das Ketal spaltet und gegebenenfalls anschließend in beliebiger Reihenfolge Isomere trennt und/oder geschützte Hydroxygruppen freisetzt und/oder freie Hydroxygruppen verestert oder veräthert und/oder die Aldehydgruppe oxydiert und/oder die resultierende freie Carboxylgruppe verestert und/oder eine veresterte Carboxylgruppe verseift oder eine Carboxylgruppe in ein Amid oder mit einer physiologisch verträglichen Base in ein Salz überführt.

Die Umsetzung der Verbindung der allgemeinen Formel II mit einem Halogenketal der allgemeinen Formel III wird bei Temperaturen von 0 °C bis 100 °C, vorzugsweise 10 °C bis 80 °C, in einem aprotischen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, beispielsweise Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Tetrahydrofuran usw., vorgenommen. Als Basen kommen die dem Fachmann für Verätherungen bekannten Basen in Frage, beispielsweise Natriumhydrid, Kalium-tert.-butylat, Butyllithium usw.

Die sich an die Verätherung anschließende Ketalspaltung zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I erfolgt nach bekannten Methoden. Beispielsweise wird die Ketalspaltung in einer wäßrigen Lösung einer organischen Säure, wie zum Beispiel Essigsäure, Propionsäure u. a. oder in einer wäßrigen Lösung einer anorganischen Säure, wie zum Beispiel Salzsäure, durchgeführt. Zur Verbesserung der Löslichkeit wird zweckmäßigerweise ein mit Wasser mischbares inertes organisches Lösungsmittel zugesetzt. Geeignete organische Lösungsmittel

10.11.1983

AP C 07 C/252 808/0

- 12 -

62 494/11

sind zum Beispiel Alkohole, wie Methanol und Äthanol, und Äther, wie Dimethoxyäthan, Dioxan und Tetrahydrofuran. Tetrahydrofuran wird bevorzugt angewendet. Die Ketalsspaltung wird vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 °C und 80 °C durchgeführt.

Die Oxydation der Aldehydgruppe wird nach den dem Fachmann bekannten Methoden vorgenommen. Als Oxydationsmittel können beispielsweise dienen: Pyridiniumdichromat (Tetrahedron Letters, 1979, 399), Jones-Reagenz (J. Chem. Soc. 1953, 2555) oder Platin/Sauerstoff (Adv. in Carbohydrate Chem. 17, 169 (1962)).

Die Oxydation mit Pyridiniumdichromat wird bei Temperaturen von 0 °C bis 100 °C, vorzugsweise 20 °C bis 40 °C, in einem gegen das Oxydationsmittel inerten Lösungsmittel, beispielsweise Dimethylformamid, durchgeführt.

Die Oxydation mit Jones-Reagenz wird bei Temperaturen von -40 °C bis +40 °C, vorzugsweise 0 °C bis 30 °C, in Aceton als Lösungsmittel ausgeführt. Die Oxydation mit Platin/Sauerstoff wird bei Temperaturen von 0 °C bis 60 °C, vorzugsweise 20 °C bis 40 °C, in einem gegen das Oxydationsmittel inerten Lösungsmittel, wie zum Beispiel Essigester, durchgeführt.

Die Verseifung der Carbacyclinester wird nach den dem Fachmann bekannten Methoden durchgeführt, wie beispielsweise mit basischen Katalysatoren.

Die Einführung der Estergruppe $-OR_2$ für R_1 , bei welcher R_2

10.11.1983

AP C 07 C/252 808/0

- 13 -

62 494/11

eine Alkylgruppe mit 1 bis 10 C-Atomen darstellt, erfolgt nach den dem Fachmann bekannten Methoden. Die Carboxyverbindungen werden beispielsweise mit Diazokohlenwasserstoffen in an sich bekannter Weise umgesetzt. Die Veresterung mit Diazokohlenwasserstoffen erfolgt zum Beispiel dadurch, daß man eine Lösung des Diazokohlenwasserstoffes in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise in Diäthyläther, mit der Carboxyverbindung in dem gleichen oder in einem anderen inerten Lösungsmittel, wie zum Beispiel Methylenchlorid, vermischt. Nach beendeter Umsetzung in 1 bis 30 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 $-OR_2$ für R_1 , bei welcher R_2 eine substituierte oder unsubstituierte Arylgruppe darstellt, erfolgt nach den dem Fachmann bekannten Methoden. Beispielsweise werden die Carboxyverbindungen und die entsprechenden Arylhydroxyverbindungen mit Dicyclohexylcarbodiimid in Gegenwart einer geeigneten Base, beispielsweise Pyridin oder Triäthylamin, in einem inerten Lösungsmittel umgesetzt. Als Lösungsmittel kommen Methylenchlorid, Äthylchlorid, Chloroform, Essigester, Tetrahydrofuran, vorzugsweise Chloroform, in Frage. Die Reaktion wird bei Temperaturen zwischen $-30^{\circ}C$ und $+50^{\circ}C$, vorzugsweise bei $+10^{\circ}C$, durchgeführt.

Die Einführung der Estergruppe $-OR_2$ für R_1 kann auch durch Umsetzung des Carboxylatanions mit dem entsprechenden Alkyl-

halogenid oder w-Halogenketon ($Hal-CH_2-\overset{O}{\parallel}C-Ar$, wobei Ar Phenyl,

10.11.1983

AP C 07 C/252 808/0

- 14 -

62 494/11

Diphenyl, die durch C_1 - C_2 -Alkoxy oder Chlor oder Brom substituiert sein können), erfolgen.

Die Carbacyclin-Derivate der allgemeinen Formel I mit R_1 in der Bedeutung einer Hydroxygruppe ($R_2 = H$) können mit geeigneten Mengen der entsprechenden anorganischen Basen unter Neutralisierung in Salze überführt werden. Beispielsweise erhält man beim Lösen der entsprechenden Säuren in Wasser, welches die stöchiometrische Menge der Base enthält, nach Abdampfen des Wassers oder nach Zugabe eines mit Wasser mischbaren Lösungsmittels, zum Beispiel Alkohol oder Aceton, das feste anorganische Salz.

Die Herstellung der Aminsalze erfolgt in üblicher Weise. Dazu wird die Carbacyclinsäure zum Beispiel in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Äthanol, Aceton, Diäthyläther oder Benzol, gelöst und mindestens die stöchiometrische Menge des Amins dieser Lösung zugesetzt. Dabei fällt das Salz gewöhnlich in fester Form an oder wird nach Verdampfen des Lösungsmittels in üblicher Weise isoliert.

Die funktionelle Abwandlung der freien OH-Gruppen erfolgt nach den dem Fachmann bekannten Methoden. Zur Einführung der Ätherschutzgruppen wird beispielsweise mit Dihydropyran in Methylenchlorid oder Chloroform unter Verwendung eines sauren Kondensationsmittels, wie zum Beispiel p-Toluolsulfonsäure, umgesetzt. Das Dihydropyran wird im Überschuß angewandt, vorzugsweise in der 4- bis 10fachen Menge des theoretischen Bedarfs. Die Umsetzung ist normalerweise bei 0 °C bis 30 °C nach 15 bis 30 Minuten beendet.

10.11.1983

AP C 07 C/252 808/0

- 15 -

62 494/11

Die Einführung der Acylschutzgruppen erfolgt, indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel I in an sich bekannter Weise mit einem Carbonsäurederivat, wie zum Beispiel Säurechlorid, Säureanhydrid u. a., umsetzt.

Die Freisetzung einer funktionell abgewandelten OH-Gruppe zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I erfolgt nach bekannten Methoden. Beispielsweise wird die Abspaltung von Ätherschutzgruppen in einer wäßrigen Lösung einer organischen Säure, wie zum Beispiel Essigsäure, Propionsäure u. a. oder in einer wäßrigen Lösung einer anorganischen Säure, wie zum Beispiel Salzsäure, durchgeführt. Zur Verbesserung der Löslichkeit wird zweckmäßigerweise ein mit Wasser mischbares inertes organisches Lösungsmittel zugesetzt. Geeignete organische Lösungsmittel sind zum Beispiel Alkohole, wie Methanol und Äthanol, und Äther, wie Dimethoxyäthan, Dioxan und Tetrahydrofuran. Tetrahydrofuran wird bevorzugt angewendet. Die Abspaltung wird vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 °C und 80 °C durchgeführt.

Die Abspaltung der Silylätherschutzgruppen erfolgt beispielsweise mit Tetrabutylammoniumfluorid. Als Lösungsmittel sind beispielsweise geeignet Tetrahydrofuran, Diäthyläther, Dioxan, Methylenchlorid usw. Die Abspaltung wird vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 °C und 80 °C durchgeführt.

Die Verseifung der Acylgruppen erfolgt beispielsweise mit Alkali- oder Erdalkalicarbonaten oder -hydroxiden in einem Alkohol oder der wäßrigen Lösung eines Alkohols. Als Alkohole kommen aliphatische Alkohole in Betracht, wie zum Beispiel Methanol, Äthanol, Butanol usw., vorzugsweise

10.11.1983

AP C 07 C/252 808/0

- 16 -

62 494/11

Methanol. Als Alkalicarbonat und -hydroxide seien Kalium- und Natriumsalze genannt, bevorzugt sind jedoch die Kaliumsalze. Als Erdalkalicarbonat und -hydroxide sind beispielsweise geeignet Calciumcarbonat, Calciumhydroxid und Bariumcarbonat. Die Umsetzung erfolgt bei -10°C bis 70°C , vorzugsweise bei 25°C .

Die Einführung der Amidgruppe NHR_3 für R_1 erfolgt nach den dem Fachmann bekannten Methoden. Die Carbonsäuren der allgemeinen Formel I ($\text{R}_2 = \text{H}$) werden zunächst in Gegenwart eines tertiärenamins, wie beispielsweise Triäthylamin, mit Chlorameisensäureisobutylester in das gemischte Anhydrid überführt. Die Umsetzung des gemischten Anhydrids mit dem Alkalisalz des entsprechenden Amids oder mit Ammoniak ($\text{R}_3 = \text{H}$) erfolgt in einem inerten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, wie beispielsweise Tetrahydrofuran, Dimethoxyäthan, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, bei Temperaturen zwischen -30°C und $+60^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise bei 0°C bis 30°C .

Eine weitere Möglichkeit für die Einführung der Amidgruppe NHR_3 für R_1 besteht in der Umsetzung einer 1-Carbonsäure der allgemeinen Formel I ($\text{R}_2 = \text{H}$), in der freie Hydroxygruppen gegebenenfalls intermediäre geschützt sind, mit Verbindungen der allgemeinen Formel IV



worin R_3 die oben angegebene Bedeutung hat.

Die Umsetzung der Verbindung der allgemeinen Formel I

10.11.1983

AP C 07 C/252 808/0

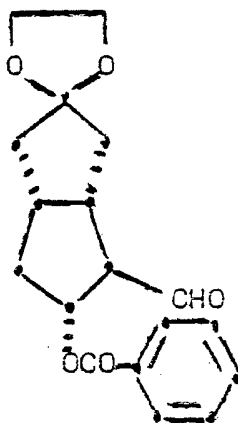
62 494/11

- 17 -

($R_1 = OH$) mit einem Isocyanat der allgemeinen Formel IV erfolgt gegebenenfalls unter Zusatz eines tertiären Amins, wie zum Beispiel Triäthylamin oder Pyridin. Die Umsetzung kann ohne Lösungsmittel oder in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise Acetonitril, Tetrahydrofuran, Aceton, Dimethylacetamid, Methylenchlorid, Diäthyläther, Toluol, bei Temperaturen zwischen $-80^{\circ}C$ bis $100^{\circ}C$, vorzugsweise bei $0^{\circ}C$ bis $30^{\circ}C$, vorgenommen werden.

Enthält das Ausgangsprodukt OH-Gruppen im Prostanrest, so werden diese OH-Gruppen auch zur Reaktion gebracht. Werden letztlich Endprodukte gewünscht, die freie Hydroxylgruppen im Prostanrest enthalten, geht man zweckmäßigerweise von Ausgangsprodukten aus, in denen diese durch vorzugsweise leicht abspaltbare Äther- oder Acylreste intermediäre geschützt sind.

Die als Ausgangsmaterial dienenden Verbindungen der allgemeinen Formel II können beispielsweise hergestellt werden, indem man in an sich bekannter Weise einen Aldehyd der Formel V (DE-OS 28 45 770)



(V)

AP C 07 C/252 808/0

- 18 -

$$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{O} \quad \text{O} \quad \text{O} \\ \diagdown \quad \quad \quad \parallel \\ \text{P} - \text{CH}_2 - \text{C} - \text{D} - \text{E} - \text{R}_4 \\ \diagup \\ \text{CH}_3\text{O} \end{array} \quad (\text{VI}),$$

Chemical structure of a substituted furan derivative. The furan ring is substituted at the 2-position with a side chain: $\text{-CH=CH-C(=O)-D-E-R}_4$. The 5-position of the furan ring is substituted with a phenoxy group: -OCOPh . Stereochemistry is indicated with dashed and wedged bonds.

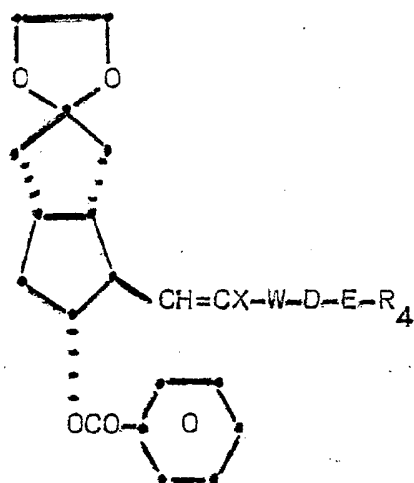
Nach Reduktion der Ketogruppe mit Zinkborhydrid oder Natriumborhydrid oder Umsetzung mit Alkylmagnesiumbromid oder Alkylolithium und anschließender Epimerentrennung gelangt man zu den Verbindungen der allgemeinen Formel VIII

10.11.1983

AP C 07 C/252 808/0

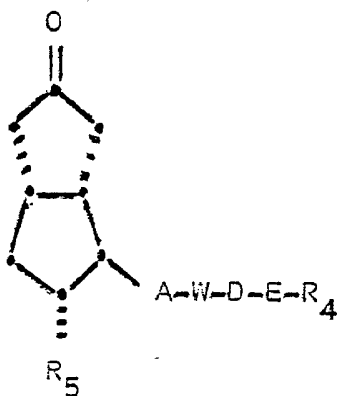
62 494/11

- 19 -



(VIII)

Verseifung der Estergruppe, beispielsweise mit Kaliumcarbonat in Methanol, sowie gegebenenfalls Hydrierung der Doppelbindung oder gegebenenfalls Verätherung mit Dihydropyran und anschließende Abspaltung von Bromwasserstoff mit beispielsweise Kalium-tert.-butylat in Dimethylsulfoxid, Ketalspaltung mit wäßriger Essigsäure sowie gegebenenfalls funktionelle Abwandlung der freien Hydroxygruppen, beispielsweise durch Verätherung mit Dihydropyran liefert das Keton der allgemeinen Formel IX.



(IX)

10.11.1983

AP C 07 C/252 808/0

- 20 -

62 494/11

Nach Olefinierungsreaktion mit Phosphonoessigsäuretriäthylester oder Phosphonoessigsäuretrimethylester oder Phosphonofluoroessigsäuretriäthylester oder Phosphonofluoroessigsäuretrimethylester und anschließender Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid erhält man die an der Doppelbindung isomeren Verbindungen der allgemeinen Formel II, die gegebenenfalls getrennt werden können.

Die Herstellung der Phosphonate der allgemeinen Formel VI erfolgt in an sich bekannter Weise durch Umsetzung des Anions von Methylphosphonsäuredimethylester mit einem Ester der allgemeinen Formel X



worin D, E, R₄ die oben genannten Bedeutungen aufweisen und R₈ eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 C-Atomen bedeutet, den man gegebenenfalls aus dem entsprechenden Malonsäureester durch Alkylierung mit dem Halogenid



der allgemeinen Formel XI mit Hal in der Bedeutung Chlor oder Brom und anschließender Decarbalkoxylierung erhalten kann. Der Ester der allgemeinen Formel X ist gegebenenfalls auch aus der Carbonsäure der allgemeinen Formel XII



10.11.1983

AP C 07 C/252 808/0

- 21 -

62 494/11

worin D die oben angegebene Bedeutung aufweist durch Alkylierung mit dem Halogenid der allgemeinen Formel XI und anschließender Veresterung zugänglich.

Die als Ausgangsmaterial dienenden Verbindungen der allgemeinen Formel III können beispielsweise hergestellt werden, indem man in an sich bekannter Weise einen W-Halogencarbonsäureester der allgemeinen Formel XIII



worin Hal und n die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen und R_8 eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 C-Atomen bedeutet, mit Diisobutylaluminiumhydrid zum entsprechenden Aldehyd reduziert und anschließend in bekannter Weise mit einem Alkohol ketalisiert.

Die Verbindungen dieser Erfindung wirken blutdrucksenkend und bronchodilatorisch. Sie sind weiterhin geeignet zur Hemmung der Thrombozyten-Aggregation. Folglich stellen die neuen Carbacyclin-Derivate der Formel I wertvolle pharmazeutische Wirkstoffe dar. Darüber hinaus weisen sie bei ähnlichem Wirkungsspektrum, verglichen mit entsprechenden Prostaglandinen, eine höhere Spezifität und vor allem eine wesentlich längere Wirksamkeit auf. Im Vergleich zu PGI_2 zeichnen sie sich durch größere Stabilität aus. Die hohe Gewebsspezifität der neuen Prostaglandine zeigt sich bei der Untersuchung an glattemuskulären Organen, wie zum Beispiel am Meerschweinchenileum oder an der isolierten Kaninchentrachea, wo eine wesentlich geringere Stimulation zu

10.11.1983

AP C 07 C/252 808/0

62 494/11

- 22 -

beobachten ist als bei der Applikation natürlicher Prostaglandine vom E-, A- oder F-Typ.

Die neuen Carbacyclin-Analoga besitzen die für Prostacycline typischen Eigenschaften, wie zum Beispiel Senkung des peripheren arteriellen und koronaren vaskulären Widerstandes, Inhibierung der Thrombozytenaggregation und Auflösung von Plättchenthromben, myocardiale Zytoprotektion und damit Senkung des systemischen Blutdruckes ohne zugleich Schlagvolumen und koronare Durchblutung zu senken; Behandlung von Schlaganfall, Prophylaxe und Therapie koronärer Herzkrankungen, koronarer Thrombose, des Herzinfarkts, peripherer Arterienerkrankungen, Arteriosklerose und Thrombose, Prophylaxe und Therapie ischaemischer Attacken des ZNS-Systems, Therapie des Schocks, Inhibierung der Bronchokonstriktion, Inhibierung der Magensäuresekretion, Zytoprotektion der Magen- und Darmschleimhaut, Zytoprotektion in der Leber und im Pankreas, antiallergische Eigenschaften, Senkung des pulmonalen vaskulären Widerstandes und des pulmonalen Blutdruckes, Förderung der Nierendurchblutung, Anwendung anstelle von Heparin oder als Adjuvans bei der Dialyse der Hämofiltration, Konservierung von Blutplasmakonserven, besonders von Blutplättchenkonserven, Inhibierung von Geburtswehen, Behandlung von Schwangerschaftstoxikose, Erhöhung der zerebralen Durchblutung etc. Außerdem besitzen die neuen Carbacyclin-Derivate antiproliferative und antidiarrhoogene Eigenschaften. Die Carbacycline dieser Erfindung können auch in Kombination, zum Beispiel mit β -Blockern oder Diuretika, verwendet werden.

Die Dosis der Verbindungen ist 1 bis 1500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$, wenn sie am menschlichen Patienten verabreicht werden. Die Ein-

10.11.1983

AP C 07 C/252 808/0

62 494/11

- 23 -

heitsdosis für den pharmazeutischen akzeptablen Träger beträgt 0,01 bis 100 mg.

Bei intravenöser Injektion an wachen, hypertonen Ratten in Dosen von 5, 20 und 100 µg/kg Körpergewicht zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine stärkere blutdrucksenkende und länger anhaltende Wirkung als PGE₂ und PGA₂, ohne wie PGE₂ Durchfälle oder PGA₂ kardiale Arrhythmien auszulösen.

Bei intravenöser Injektion an narkotisierten Kaninchen zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen im Vergleich zu PGE₂ und PGA₂ eine stärkere und erheblich länger anhaltende Blutdrucksenkung, ohne daß andere glattmuskuläre Organe oder Organfunktionen beeinflusst werden.

Für die parenterale Verabreichung werden sterile, injizierbare, wäßrige oder ölige Lösungen benutzt. Für die orale Applikation sind beispielsweise Tabletten, Dragées oder Kapseln geeignet.

Die Erfindung betrifft damit auch Arzneimittel auf Basis der Verbindungen der allgemeinen Formel I und üblicher Hilfs- und Trägerstoffe.

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

Pharmakologisch besonders wertvolle Verbindungen, die als

10.11.1983

APC 07 C/252 808/0

- 24 -

62 494/11

Wirkstoff in Arzneimitteln verwendet werden, sind die folgenden erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen:

(5E)-(16RS)-2-Descarboxy-1a,1b-dihomo-2-formyl-16-methyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂;

(5E)-(16RS)-1a,1b-Dihomo-16-methyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂;

(5Z)-(16RS)-2-Descarboxy-1a,1b-dihomo-2-formyl-16-methyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂;

(5Z)-(16RS)-1a,1b-Dihomo-16-methyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂;

(5E)-(16RS)-2-Descarboxy-1a,1b-dihomo-16,20-dimethyl-2-formyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂;

(5E)-(16RS)-1a,1b-Dihomo-16,20-dimethyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂;

(5E)-2-Descarboxy-1a,1b-dihomo-2-formyl-20-methyl-3-oxa-16,16-trimethylen-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂;

(5E)-1a,1b-Dihomo-20-methyl-3-oxa-16,16-trimethylen-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂;

(5E)-2-Descarboxy-1a,1b-dihomo-16,16-dimethyl-2-formyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂;

10.11.1983

AP C 07 C/252 808/0

62 494/11

(5E)-1a,1b-Dihomo-16,16-dimethyl-3-oxa-18,18,19,19-tetra-
dehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂;

(5E)-2-Descarboxy-1a,1b-dihomo-2-formyl-3-oxa-16,16,20-
trimethyl-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-
I₂;

(5E)-1a,1b-Dihomo-3-oxa-16,16,20-trimethyl-18,18,19,19-
tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂;

(5E)-(16RS)-2-Descarboxy-18,19-didehydro-1a,1b-dihomo-
16,19-dimethyl-2-formyl-3-oxa-6a-carba-prostaglandin-I₂;

(5E)-1a,1b-Dihomo-16,19-dimethyl-18,19-didehydro-3-oxa-
6a-carba-prostaglandin-I₂;

(5E)-(16RS)-2-Descarboxy-13,14-didehydro-1a,1b-dihomo-2-
formyl-16-methyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-
prostaglandin-I₂;

(5E)-(16RS)-13,14-Didehydro-1a,1b-dihomo-16-methyl-3-oxa-
18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂;

(5E)-(16RS)-2-Descarboxy-13,14-didehydro-1a,1b-dihomo-
16,20-dimethyl-2-formyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-
6a-carba-prostaglandin-I₂;

(5E)-(16RS)-13,14-Didehydro-1a,1b-dihomo-16,20-dimethyl-
3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂;

10.11.1983

AP C 07 C/252 808/0

- 26 -

62 494/11

(5E)-2-Descarboxy-13,14-didehydro-1a,1b-dihomo-2-formyl-20-methyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-16,16-trimethylen-6a-carba-prostaglandin-I₂;

(5E)-13,14-Didehydro-1a,1b-dihomo-20-methyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-16,16-trimethylen-6a-carba-prostaglandin-I₂;

(5E)-2-Descarboxy-13,14-didehydro-1a,1b-dihomo-16,16-dimethyl-2-formyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂;

(5E)-13,14-Didehydro-1a,1b-dihomo-16,16-dimethyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂;

(5E)-2-Descarboxy-13,14-deidehydro-1a,1b-dihomo-2-formyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-16,16,20-trimethyl-6a-carba-prostaglandin-I₂;

(5E)-13,14-Didehydro-1a,1b-dihomo-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-16,16,20-trimethyl-6a-carba-prostaglandin-I₂;

(5Z)-(16RS)-2-Descarboxy-1a,1b-dihomo-5-fluor-2-formyl-16-methyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂;

(5Z)-(16RS)-1a,1b-Dihomo-5-fluor-16-methyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂;

(5Z)-(16RS)-2-Descarboxy-1a,1b-dihomo-16,20-dimethyl-5-fluor-2-formyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂;

10.11.1983

AP C 07 C/252 808/0

- 27 -

62 494/11

(5Z)-(16RS)-1a,1b-Dihomo-16,20-dimethyl-5-fluor-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂;

(5Z)-2-Descarboxy-1a,1b-dihomo-5-fluor-2-formyl-20-methyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-16,16-trimethylen-6a-carba-prostaglandin-I₂;

(5Z)-1a,1b-Dihomo-5-fluor-20-methyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-16,16-trimethylen-6a-carba-prostaglandin-I₂;

(5Z)-2-Descarboxy-1a,1b-dihomo-16,16-dimethyl-5-fluor-2-formyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂;

(5Z)-1a,1b-Dihomo-16,16-dimethyl-5-fluor-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂;

(5Z)-2-Descarboxy-1a,1b-dihomo-5-fluor-2-formyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-16,16,20-trimethyl-6a-carba-prostaglandin-I₂;

(5Z)-1a,1b-Dihomo-5-fluor-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-16,16,20-trimethyl-6a-carba-prostaglandin-I₂;

(5Z)-(16RS)-2-Descarboxy-13,14-didehydro-1a,1b-dihomo-5-fluor-2-formyl-16-methyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂;

(5Z)-(16RS)-13,14-Didehydro-1a,1b-dihomo-5-fluor-16-methyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂;

10.11.1983

AP C 07 C/252 808/0

- 28 -

62 494/11

(5Z)-(16RS)-2-Descarboxy-13,14-didehydro-1a,1b-dihomo-16,20-dimethyl-5-fluor-2-formyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carbaprostaglandin-I₂;

(5Z)-(16RS)-13,14-Didehydro-1a,1b-dihomo-16,20-dimethyl-5-fluor-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂;

(5Z)-2-Descarboxy-13,14-didehydro-1a,1b-dihomo-5-fluor-2-formyl-20-methyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-16,16-trimethylen-6a-carba-prostaglandin-I₂;

(5Z)-13,14-Didehydro-1a,1b-dihomo-5-fluor-20-methyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-16,16-trimethylen-6a-carba-prostaglandin-I₂;

(5Z)-2-Descarboxy-13,14-didehydro-1a,1b-dihomo-16,16-dimethyl-5-fluor-2-formyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂;

(5Z)-13,14-Didehydro-1a,1b-dihomo-16,16-dimethyl-5-fluor-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂;

(5Z)-2-Descarboxy-13,14-deidehydro-1a,1b-dihomo-5-fluor-2-formyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-16,16,20-trimethyl-6a-carba-prostaglandin-I₂;

(5Z)-13,14-Didehydro-1a,1b-dihomo-5-fluor-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-16,16,20-trimethyl-6a-carba-prostaglandin-I₂;

10.11.1983

AP C 07 C/252 808/0

62 494/11

- 29 -

(5E)-(16RS)-1a,1b-Dihomo-16-methyl-3-oxa-18,18,19,19-tetra-
dehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂-methylester;

(5E)-(16RS)-1a,1b-Dihomo-16-methyl-3-oxa-18,18,19,19-tetra-
dehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂-carboxamid;

(5Z)-(16RS)-1a,1b-Dihomo-5-fluor-16-methyl-3-oxa-18,18,19,
19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂-(2,3-dihydroxy-
propyl)-amid;

(5Z)-(16RS)-1a,1b-Dihomo-5-fluor-16-methyl-3-oxa-18,18,19-
19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂-(4-phenyl)-
phenacylester;

(5E)-(16RS)-1a,1b-Dihomo-16-methyl-3-oxa-18,18,19,19-
tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂-tris-(hydroxymethyl)-
aminomethan-salz.

Ausführungsbeispiel

Die Erfindung wird nachstehend an einigen Beispielen näher
erläutert.

Beispiel 1

(5E)-(16RS)-2-Descarboxy-1a,1b-dihomo-2-formyl-16-methyl-3-
oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂

Zu einer Lösung von 700 mg 2-{(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-(Tetra-
hydropyran-2-yloxy)-6-[(E)-(3S,4RS)-4-methyl-3-(tetrahydro-

10.11.1983

AP C 07 C/252 808/0

- 30 -

62 494/11

pyran-2-yloxy)-oct-1-en-6-in-yl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-yliden}-äthan-1-ol in 15 ml Tetrahydrofuran fügt man bei 0 °C 77 mg 55%ige Natriumhydridsuspension in Mineralöl und rührt 30 Minuten bei 24 °C unter Argon. Anschließend tropft man eine Lösung von 1,15 g 2-(3-Brom-propyl)-1,3-dioxolan in 7 ml Tetrahydrofuran zu und kocht 21 Stunden am Rückfluß unter Argon. Man verdünnt mit Äther, wäscht mit Wasser neutral, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum ein. Nach Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel erhält man mit Hexan/Äther (7+3) 480 mg der Oxa-Verbindung, die man mit 40 ml einer Mischung aus Essigsäure/Wasser/Tetrahydrofuran (65+35+10) 16 Stunden bei 24 °C rührt. Man dampft anschließend im Vakuum ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel. Mit Essigester/Hexan (4+1) erhält man 270 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3600, 3420 (breit), 2970, 2862, 2730, 1725, 1603, 970/cm

Das für die obige Verätherung verwendete 2-(3-Brom-propyl)-1,3-dioxolan wird wie folgt hergestellt:

Zu einer Lösung von 9,6 g Brombuttersäureäthylester in 595 ml Toluol tropft man langsam bei -70 °C 50 ml einer 1,2molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol, rührt 15 Minuten bei -70 °C und versetzt anschließend tropfenweise mit 10 ml Isopropylalkohol und 25 ml Wasser. Man rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur, filtriert, trocknet das Filtrat mit Magnesiumsulfat und engt im Vakuum bei 25 °C

10.11.1983

AP C 07 C/252 808/0

62 494/11

- 31 -

ein. Den Rückstand löst man in 500 ml Toluol, fügt 10 ml Äthylenglycol und 100 mg p-Toluolsulfonsäure zu und kocht 6 Stunden mit einem Wasserabscheider am Rückfluß. Anschließend verdünnt man mit 500 ml Äther, schüttelt einmal mit einer 5%igen Natriumbicarbonatlösung, dreimal mit Wasser, trocknet den organischen Extrakt mit Magnesiumsulfat und engt im Vakuum bei 30 °C ein. Die Destillation des Rückstandes bei 0,6 Torr und 43 °C bis 45 °C liefert 6,8 g 2-(3-Brompropyl)-1,3-dioxolan als farblose Flüssigkeit.

Beispiel 2

(5E)-(16RS)-1a,1b-Dihomo-16-methyl-3-oxa-18,18,19,19-tetra-
dehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂

Zu einer Lösung von 500 mg des nach Beispiel 1 hergestellten Aldehyds in 5 ml Pyridin fügt man 2 ml Essigsäurehydrid und läßt 18 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Anschließend engt man im Vakuum ein, löst das erhaltene 11,15-Diacetat in 25 ml Aceton und versetzt bei 0 °C tropfenweise mit 2,1 ml Jones Reagens. Man rührt 30 Minuten bei 0 °C, fügt 2 ml Isopropylalkohol zu, verdünnt mit Äther, schüttelt dreimal mit Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum ein. Nach Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel mit Hexan/Essigester (1+1) erhält man 410 mg (5E)-(16RS)-1a,1b-Dihomo-16-methyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂-11,15-diacetat als farbloses Öl.

IR: 3650, 3400 (breit), 2960, 1730, 1600, 1245, 968/cm.

Zur Abspaltung der Schutzgruppen rührt man 410 mg des 11,15-

10.11.1983

AP C 07 C/252 808/0

- 32 -

62 494/11

Diacetats in 20 ml Methanol 16 Stunden bei 24 °C mit 520 mg Kaliumcarbonat. Anschließend konzentriert man im Vakuum, säuert mit 10%iger Citronensäurelösung auf pH 4 an, extrahiert dreimal mit Methylenchlorid, wäscht zweimal mit Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum ein. Den Rückstand chromatographiert man mit Essigester/Essigsäure (99,5+0,5) an Kieselgel. Dabei erhält man 305 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR: 3590, 3420 (breit), 2960, 2930, 2865, 1720, 1600, 970/cm

Beispiel 3

(5Z)-(16RS)-2-Descarboxy-1a,1b-dihomo-2-formyl-16-methyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂

In Analogie zu Beispiel 1 erhält man aus 320 mg 2-{(Z)-(1S,5S,6R,7R)-7-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(E)-(3S,4RS)-4-methyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-oct-1-en-6-in-yl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-yliden}-äthan-1-ol 125 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR: 3610, 3400 (breit), 2965, 2860, 2730, 1726, 1602, 968/cm

Beispiel 4

(5Z)-(16RS)-1a,1b-Dihomo-16-methyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂

In Analogie zu Beispiel 2 erhält man aus 125 mg des nach

10.11.1983

AP C 07 C/252 808/0

- 33 -

62 494/11

Beispiel 3 hergestellten Aldehyds 90 mg (5Z)-(16RS)-1a,1b-Dihomo-16-methyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂-11,15-diacetat. Nach Abspaltung der Schutzgruppen erhält man 57 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR: 3600, 3410 (breit), 2960, 2866, 1718, 1600, 968/cm

Beispiel 5

(5E)-(16RS)-2-Descarboxy-1a,1b-dihomo-16,20-dimethyl-2-formyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂

In Analogie zu Beispiel 1 erhält man aus 1,35 g 2-{(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(E)-(3S,4RS)-4-methyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-non-1-en-6-in-yl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-yliden}-äthan-1-ol 610 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR: 3600, 3410 (breit), 2967, 2862, 2731, 1725, 1601, 970/cm

Das Ausgangsmaterial für die obige Titelverbindung wird wie folgt hergestellt:

5a) (1R,5S,6R,7R)-3,3-Äthylendioxy-7-benzoyloxy-6-[(E)-(3S,4RS)-3-hydroxy-4-methyl-non-1-en-6-in-yl]-bicyclo[3.3.0]octan

Zu einer Suspension von 1,46 g Natriumhydrid (55%ige Suspension in Öl) in 130 ml Dimethoxyäthan (DME) tropft

10.11.1983

AP C 07 C/252 808/0

- 34 -

62 494/11

man bei 0 °C eine Lösung aus 9,02 g 3-Methyl-2-oxo-oct-5-ynyl-phosphonsäure-dimethylester in 67 ml DME und rührt 1 Stunde bei 0 °C. Anschließend versetzt man bei -20 °C mit einer Lösung aus 9,4 g (1R,5S,6R,7R)-3,3-Äthylendioxy-7-benzoyloxy-6-formyl-bicyclo[3.3.0]octan in 130 ml DME, rührt 1,5 Stunden bei -20 °C, gießt auf 600 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung und extrahiert dreimal mit Äther. Man wäscht den organischen Extrakt mit Wasser neutral, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum ein. Nach Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel erhält man mit Äther/Hexan (1+1) 9,1 g des α,β -ungesättigten Ketons als Öl. Zu einer Lösung von 9,1 g des Ketons in 300 ml Methanol fügt man bei -40 °C portionsweise 5,2 g Natriumborhydrid und rührt 1 Stunde bei -40 °C. Anschließend verdünnt man mit Äther, wäscht mit Wasser neutral, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum ein. Durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Äther/Hexan erhält man zunächst 3,9 g der Titelverbindung (PG-Nomenklatur: 15 α -Hydroxy) sowie als polarere Komponente 3,2 g der isomeren 15 β -Hydroxy-Verbindung.

IR: 3600, 3400 (breit), 2942, 1711, 1603, 1588, 1276, 968, 947/cm

5b) (1R,5S,6R,7R)-7-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(E)-(3S,4RS)-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-4-methyl-non-1-en-6-ynyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-on

Eine Mischung aus 3,6 g des nach Beispiel 5a hergestellten α -Alkohols und 1,4 g Kaliumcarbonat in 120 ml

10.11.1983

AP C 07 C/252 808/0

62 494/11

- 35 -

Methanol rührt man 16 Stunden bei Raumtemperatur unter Argon. Anschließend engt man im Vakuum ein, verdünnt mit Äther und wäscht mit Sole neutral. Man trocknet über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum ein. Den Eindampfrückstand rührt man 16 Stunden bei Raumtemperatur mit 75 ml einer Mischung aus Essigsäure/Wasser/Tetrahydrofuran (65+35+10) und dampft anschließend im Vakuum ein. Nach Filtration des Rückstandes über Kieselgel erhält man mit Essigester/Hexan (7+3) 2,2 g des Ketons als Öl. Eine Lösung aus 2,2 g des Ketons, 2,4 ml Dihydropyran und 23 mg p-Toluolsulfonsäure in 75 ml Methylenchlorid rührt man 30 Minuten bei 0 °C. Anschließend verdünnt man mit Äther, schüttelt mit verd. Natriumbicarbonatlösung, wäscht mit Wasser neutral, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum ein. Man erhält 3,4 g des Bis-tetrahydropyranyläthers, der ohne Reinigung verwendet wird.

IR: 2960, 2865, 1738, 970/cm

5c) 2-{(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(E)-(3S,4RS)-4-methyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-non-1-en-6-in-yl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-yliden}-äthan-1-ol

Zu einer Lösung von 8,1 g Phosphonessigsäuretriäthylester in 170 ml Tetrahydrofuran fügt man bei 0 °C 3,5 g Kalium-tert.-butylat, rührt 10 Minuten, versetzt mit einer Lösung aus 9 g des nach Beispiel 5b hergestellten Ketons in 90 ml Toluol und rührt 16 Stunden bei Raumtemperatur unter Argon. Man verdünnt mit 1000 ml Äther,

10.11.1983

AP C 07 C/252 808/0

- 36 -

62 494/11

schüttelt mit Wasser neutral, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum ein. Den Rückstand filtriert man mit Hexan/Äther (3+2) über Kieselgel. Dabei erhält man 8,2 g des ungesättigten Esters als farbloses Öl.

IR: 2950, 2870, 1700, 1655, 968/cm

Man fügt 2,2 g Lithiumaluminiumhydrid portionsweise bei 0 °C zu einer gerührten Lösung von 8 g des vorstehend hergestellten Esters in 280 ml Äther und rührt 30 Minuten bei 0 °C. Man zerstört den Reagenzüberschuß durch tropfenweise Zugabe von Essigester, fügt 12 ml Wasser zu, rührt 2 Stunden bei 22 °C, filtriert und dampft im Vakuum ein. Den Rückstand chromatographiert man mit Äther/Hexan (3+2) an Kieselgel. Dabei erhält man als unpolarere Verbindung 2,8 g 2-{(Z)-(1S,5S,6R,7R)-7-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(E)-(3S,4RS)-4-methyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-non-1-en-6-in-yl]-bicyclo-[3,3,0]octan-3-yliden}-äthan-1-ol und 4,2 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR: 3600, 3430, 2942, 2863, 1600, 972/cm

Beispiel 6

(5E)-(16RS)-1a,1b-Dihomo-16,20-dimethyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂

In Analogie zu Beispiel 2 erhält man aus 380 mg des nach

10.11.1983

AP C 07 C/252 808/0

62 494/11

- 37 -

Beispiel 5 hergestellten Aldehyds 305 mg (5E)-(16RS)-1a,1b-Dihomo-16,20-dimethyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂-11,15-diacetat.

Nach Abspaltung der Schutzgruppen erhält man 210 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR: 3600, 3400 (breit), 2962, 2865, 1720, 1601, 970/cm

Beispiel 7

(5E)-2-Descarboxy-1a,1b-dihomo-2-formyl-20-methyl-3-oxa-16,16-trimethylen-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂

In Analogie zu Beispiel 1 und 5 erhält man aus 0,9 g 2-{(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(E)-(3R)-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-4,4-trimethylen-non-1-en-6-in-yl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-yliden}-äthan-1-ol (hergestellt gemäß Beispiel 5a-c aus 2-Oxa-3,3-trimethylen-non-5-in-phosphonsäure-dimethylester) 0,4 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR: 3610, 3400 (breit), 2968, 2864, 2730, 1725, 1602, 970/cm

Das Ausgangsmaterial für die obige Titelverbindung wird wie folgt hergestellt:

7a) 2-{(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-4,4-trimethylen-non-1-en-6-in-yl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-yliden}-äthan-1-ol

10.11.1983

AP C 07 C/252 808/0

- 38 -

62 494/11

In Analogie zu Beispiel 5 c erhält man aus 3 g (1R,5S,6R-7R)-7-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(E)-(3R)-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-4,4-trimethylen-non-1-en-6-ynyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-on nach chromatographischer Isomerentrennung als unpolarere Verbindung 470 mg 2-{(Z)-(1S,5S,6R,7R)-7-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-4,4-trimethylen-non-1-en-6-ynyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-yliden}-äthan-1-ol und 690 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR: 3600, 3400 (breit), 2945, 2862, 1602, 972/cm

Beispiel 8

(5E)-1a,1b-Dihomo-20-methyl-3-oxa-16,16-trimethylen-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂

In Analogie zu Beispiel 2 erhält man aus 400 mg des nach Beispiel 7 hergestellten Aldehyds 295 mg (5E)-1a,1b-Dihomo-20-methyl-3-oxa-16,16-trimethylen-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂-11,15-diacetat.

Nach Abspaltung der Schutzgruppen erhält man 220 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR: 3610, 3400 (breit), 2960, 2864, 1721, 1602, 970/cm

Beispiel 9

(5E)-2-Descarboxy-1a,1b-dihomo-16,16-dimethyl-2-formyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂

10.11.1983

AP C 07 C/252 808/0

- 39 -

62 494/11

In Analogie zu Beispiel 1 und 5 erhält man 0,5 g 2-{(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(E)-(3R)-4,4-dimethyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-oct-1-en-6-ynyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-yliden}-ethan-1-ol 028 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR: 3600, 3400 (breit), 2965, 2732, 1724, 1600, 970/cm

Beispiel 10

(5E)-1a,1b-Dihomo-16,16-dimethyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂

In Analogie zu Beispiel 2 erhält man aus 0,27 g des nach Beispiel 9 hergestellten Aldehyds 180 mg (5E)-1a,1b-Dihomo-16,16-dimethyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂-11,15-diacetat.

Nach Abspaltung der Schutzgruppen erhält man 120 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR: 3600, 3400 (Breit), 2962, 2865, 1720, 1600, 971/cm

Beispiel 11

(5E)-2-Decarboxy-1a,1b-dihomo-2-formyl-3-oxa-16,16,20-trimethyl-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂

In Analogie zu Beispiel 1 und 5 erhält man aus 1,1 g 2-{(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(E)-(3R)-4,4-dimethyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-non-1-en-6-ynyl]-bi-

10.11.1983

AP C 07 C/252 808/0

- 40 -

62 494/11

cyclo[3.3.0]octan-3-yliden}-äthan-1-ol 0,6 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR: 3610, 3420 (breit) 2964, 2730, 1725, 1602, 972/cm

Beispiel 12

(5E)-1a,1b-Dihomo-3-oxa-16,16,20-trimethyl-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂

In Analogie zu Beispiel 2 erhält man aus 0,4 g des nach Beispiel 11 hergestellten Aldehyds 0,3 g (5E)-1a,1b-Dihomo-3-oxa-16,16,20-trimethyl-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂-11,15-diacetat.

Nach Abspaltung der Schutzgruppen erhält man 0,22 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR: 3610, 3400 (breit), 2964, 2864, 1721, 1600, 972/cm

Beispiel 13

(5E)-(16RS)-2-Descarboxy-18,19-didehydro-1a,1b-dihomo-16,19-dimethyl-2-formyl-3-oxa-6a-carba-prostaglandin-I₂

In Analogie zu Beispiel 1 und 5 erhält man aus 0,7 g 2-{(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-6-{(E)-(3S,4RS)-4,7-dimethyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-oct-1,6-dienyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-yliden}-äthan-1-ol 0,4 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR: 3600, 3400 (breit), 2966, 2732, 1725, 1601, 972/cm.

10.11.1983

AP C 07 C/252 808/0

62 494/11

- 41 -

Beispiel 14

(5E)-1a,1b-Dihomo-16,19-dimethyl-18,19-didehydro-3-oxa-6a-carba-prostaglandin-I₂

In Analogie zu Beispiel 2 erhält man aus 0,2 g des nach Beispiel 13 hergestellten Aldehyds 0,14 (5E)-1a,1b-Dihomo-16,19-dimethyl-18,19-didehydro-3-oxa-6a-carba-prostaglandin-I₂-11,15-diacetat.

Nach Abspaltung der Schutzgruppen erhält man 90 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR: 3600, 3410 (breit), 2960, 2860, 1720, 1601, 972/cm

Beispiel 15

(5E)-(16RS)-2-Decarboxy-13,14-didehydro-1a,1b-dihomo-2-formyl-16-methyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂

In Analogie zu Beispiel 1 und 5 erhält man aus 0,6 g 2-{(E)-(1S,5S,6S,7R)-(7-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(3S,4RS)-4-methyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-octa-1,6-diinyl]-bicyclo-[3.3.0]octan-3-yliden}-äthan-1-ol 0,29 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR: 3610, 3410 (breit), 2966, 2730, 2225, 1725/cm

Das Ausgangsmaterial für die obige Titelverbindung wird wie folgt hergestellt:

10.11.1983

AP C 07 C/252 808/0

- 42 -

62 494/11

15a) 2-{(E)-(1S,5S,6S,7R)-7-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(3S,4RS)-4-methyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-octa-1,6-diinyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-yliden}-äthan-1-ol

In Analogie zu Beispiel 5c erhält man aus 1,8 g (1R,5S,6S,7R)-7-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(3S,4RS)-4-methyl-3-tetrahydropyran-2-yloxy)-octa-1,6-diinyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-on nach chromatographischer Isomerentrennung als unpolarere Verbindung 380 mg 2-{(Z)-(1S,5S,6S,7R)-7-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(3S,4RS)-4-methyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-octa-1,6-diinyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-yliden}-äthan-1-ol und 610 mg der Titelverbindung als Öl.

IR: 3600, 3400 (breit), 2945, 2860, 2225/cm

Beispiel 16

(5E)-(16RS)-13,14-Didehydro-1a,1b-dihomo-16-methyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂

In Analogie zu Beispiel 2 erhält man aus 0,4 g des nach Beispiel 15 hergestellten Aldehyds 0,21 g (5E)-(16RS)-13,14-Didehydro-1a,1b-dihomo-16-methyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂-11,15-diacetat.

Nach Abspaltung der Schutzgruppen erhält man 150 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR: 3600, 3410 (breit), 2960, 2864, 2226, 1718/cm

10.11.1983

AP C 07 C/252 808/0

62 494/11

- 43 -

Beispiel 17

(5E)-(16RS)-2-Descarboxy-13,14-didehydro-1a,1b-dihomo-16,20-dimethyl-2-formyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂

In Analogie zu Beispiel 1 und 5 erhält man aus 0,8 g 2-{(E)-(1S,5S,6S,7R)-7-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(3S,4RS)-4-methyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-nona-1,6-diinyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-yliden}-äthan-1-ol 0,42 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR: 3600, 3400 (breit), 2965, 2732, 2227, 1724/cm

Das Ausgangsmaterial für die obige Titelverbindung wird wie folgt hergestellt:

17a) 2-{(E)-(1S,5S,6S,7R)-7-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(3S,4RS)-4-methyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-nona-1,6-diinyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-yliden}-äthan-1-ol

In Analogie zu Beispiel 5c erhält man aus 2,1 g (1R,5S,6S,7R)-7-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(3S,4RS)-4-methyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-nona-1,6-diinyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-on nach chromatographischer Isomerentrennung als unpolarere Verbindung 450 mg 2-{(Z)-(1S,5S,6S,7R)-7-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(3S,4RS)-4-methyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-nona-1,6-diinyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-yliden}-äthan-1-ol und 740 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR: 3600, 3420 (breit), 2947, 2862, 2223/cm

10.11.1983

AP C 07 C/252 808/0

- 44 -

62 494/11

Beispiel 18

(5E)-(16RS)-13,14-Didehydro-1a,1b-dihomo-16,20-dimethyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂

In Analogie zu Beispiel 2 erhält man aus 620 mg des nach Beispiel 17 hergestellten Aldehyds 340 mg (5E)-(1RS)-13,14-Didehydro-1a,1b-dihomo-16,20-dimethyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂-11,15-diacetat. Nach Abspaltung der Schutzgruppen erhält man 260 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR: 3610, 3400 (breit), 2962, 2865, 2225, 1720/cm

Beispiel 19

(5E)-2-Descarboxy-13,14-didehydro-1a,1b-dihomo-2-formyl-20-methyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-16,16-trimethylen-6a-carba-prostaglandin-I₂

In Analogie zu Beispiel 1 und 5 erhält man aus 0,41 g 2-{(E)-(1S,5S,6S,7R)-7-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(3S)-(tetrahydropyran-2-yloxy)-4,4-trimethylen-nona-1,6-diinyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-yliden}-äthan-1-ol 0,18 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR: 3600, 3400 (breit), 2965, 2732, 2227, 1724/cm

Das Ausgangsmaterial für die obige Titelverbindung wird wie folgt hergestellt:

10.11.1983

AP C 07 C/252 808/0

62 494/11

- 45 -

19a) 2-{(E)-(1S,5S,6S,7R)-7-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(3S)-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-4,4-trimethylen-nona-1,6-diinyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-yliden}-äthan-1-ol

In Analogie zu Beispiel 5c erhält man aus 3,1 g (1R,5S,6S,7R)-7-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(3S)-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-4,4-trimethylen-nona-1,6-diinyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-on nach chromatographischer Isomerentrennung als unpolarere Verbindung 890 mg 2-{(Z)-(1S,5S,6S,7R)-7-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(3RS)-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-4,4-trimethylen-nona-1,6-diinyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-yliden}-äthan-1-ol und 1,3 g der Titelverbindung als Öl.

IR: 3610, 3420 (breit), 2945, 2862, 2226/cm

Beispiel 20

(5E)-13,14-Didehydro-1a,1b-dihomo-20-methyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-16,16-trimethylen-6a-carba-prostaglandin-I₂

In Analogie zu Beispiel 2 erhält man aus 0,42 g des nach Beispiel 19 hergestellten Aldehyds 0,32 g (5E)-13,14-Didehydro-1a,1b-dihomo-20-methyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-16,16-trimethylen-6a-carba-prostaglandin-I₂-11,15-diacetat. Nach Abspaltung der Schutzgruppen erhält man 210 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR: 3600, 3400 (breit), 2963, 2865, 2225, 1720/cm

10.11.1983

AP C 07 C/252 808/0

- 46 -

62 494/11

Beispiel 21

(5E)-2-Descarboxy-13,14-didehydro-1a,1b-dihomo-16,16-dimethyl-2-formyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂

In Analogie zu Beispiel 1 und 5 erhält man aus 0,9 g 2-{(E)-(1S,5S,6S,7R)-7-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(3S)-4,4-dimethyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-octa-1,6-diinyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-yliden}-äthan-1-ol 0,47 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR: 3600, 3410 (breit), 2966, 2730, 2225, 1725/cm

Das Ausgangsmaterial für die obige Titelverbindung wird wie folgt hergestellt:

21a) 2-{(E)-(1S,5S,6S,7R)-7-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(3S)-4,4-dimethyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-octa-1,6-diinyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-yliden}-äthan-1-ol

In Analogie zu Beispiel 5c erhält man aus 2,5 g (1R,5S,6S,7R)-7-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(3S)-4,4-dimethyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-octa-1,6-diinyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-on nach chromatographischer Isomerentrennung als unpolarere Verbindung 625 mg 2-{(Z)-(1S,5S,6S,7R)-7-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(3S)-4,4-dimethyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-octa-1,6-diinyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-yliden}-äthan-1-ol und 1,1 g der Titelverbindung als Öl.

IR: 3600, 3400 (breit), 2946, 2865, 2225/cm

10.11.1983

AP C 07 C/252 808/0

- 47 -

62 494/11

Beispiel 22

(5E)-13,14-Didehydro-1a,1b-dihomo-16,16-dimethyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂

In Analogie zu Beispiel 2 erhält man aus 0,31 g des nach Beispiel 21 hergestellten Aldehyds 0,21 g (5E)-13,14-Didehydro-1a,1b-dihomo-16,16-dimethyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂-11,15-diacetat.

Nach Abspaltung der Schutzgruppen erhält man 0,14 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR: 3600, 3410 (breit), 2964, 2865, 2225, 1720/cm

Beispiel 23

(5E)-2-Descarboxy-13,14-didehydro-1a,1b-dihomo-2-formyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-16,16,20-trimethyl-6a-carba-prostaglandin-I₂

In Analogie zu Beispiel 1 und 5 erhält man aus 0,8 g 2-[(E)-(1S,5S,6S,7R)-7-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(3S)-4,4-dimethyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-nona-1,6-diinyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-yliden}-äthan-1-ol 0,31 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR: 3610, 3420 (breit), 2965, 2730, 2226, 1724/cm

Das Ausgangsmaterial für die obige Titelverbindung wird wie folgt hergestellt:

10.11.1983

AP C 07 C/252 808/0

- 48 -

62 494/11

23a) 2-{(E)-(1S,5S,6S,7R)-7-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(3S)-4,4-dimethyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-nona-1,6-diinyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-yliden}-äthan-1-ol

In Analogie zu Beispiel 5c erhält man aus 1,3 g (1R, 5S,6S,7R)-7-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(3S)-4,4-dimethyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-nona-1,6-diinyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-on nach chromatographischer Isomerentrennung als unpolarere Verbindung 300 mg 2-{(Z)-(1S,5S,6S,7R)-7-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(3S)-4,4-dimethyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-nona-1,6-diinyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-yliden}-äthan-1-ol und 430 mg der Titelverbindung als Öl.

IR: 3610, 3400 (breit), 2945, 2865, 2225/cm

Beispiel 24

(5E)-13,14-Didehydro-1a,1b-dihomo-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-16,16,20-trimethyl-6a-carba-prostaglandin-I₂

In Analogie zu Beispiel 2 erhält man aus 0,16 g des nach Beispiel 23 hergestellten Aldehyds 0,1 g (5E)-13,14-Didehydro-1a,1b-dihomo-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-16,16,20-trimethyl-6a-carba-prostaglandin-I₂-11,15-diacetat. Nach Abspaltung der Schutzgruppen erhält man 60 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR: 3600, 3400 (breit), 2965, 2864, 2224, 1718/cm

10.11.1983

AP C 07 C/252 808/0

62 494/11

- 49 -

Beispiel 25

(5Z)-(16RS)-2-Descarboxy-1a,1b-dihomo-5-fluor-2-formyl-16-methyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂

Zu einer Lösung von 420 mg 2-{(Z)-(1S,5S,6R,7R)-7-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(E)-(3S,4RS)-4-methyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-oct-1-en-6-ynyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-yliden}-2-fluor-äthan-1-ol in 8 ml Tetrahydrofuran fügt man bei 0 °C 42 mg 55%ige Natriumhydridsuspension in Mineralöl und rührt 30 Minuten bei 24 °C unter Argon. Anschließend tropft man eine Lösung von 630 mg 2-(3-Brompropyl)-1,3-dioxolan in 8 ml Tetrahydrofuran zu und kocht 20 Stunden am Rückfluß unter Argon. Man verdünnt mit Äther, wäscht mit Wasser neutral, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum ein. Nach Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel erhält man mit Hexan/Äther (3+2) 340 mg der Oxa-Verbindung, die man mit 30 ml einer Mischung aus Essigsäure/Wasser/Tetrahydrofuran (65+35+10) 16 Stunden bei 24 °C rührt. Man dampft anschließend im Vakuum ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel. Mit Essigester/Hexan (4+1) erhält man 280 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR: 3600, 3420 (breit), 2960, 2930, 2870, 2730, 1730, 1603, 970/cm

Beispiel 26

(5Z)-(16RS)-1a,1b-Dihomo-5-fluor-16-methyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂

10.11.1983

AP C 07 C/252 808/O

- 50 -

62 494/11

In Analogie zu Beispiel 2 erhält man aus 205 mg des nach Beispiel 25 hergestellten Aldehyds 110 mg (5Z)-(16RS)-1a,1b-Dihomo-5-fluor-16-methyl-3-oxa-18,18,19,19-tetrahydro-6a-carba-prostaglandin-I₂-11,15-diacetat. Nach Abspaltung der Schutzgruppen erhält man 78 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

Beispiel 27

(5Z)-(16RS)-2-Descarboxy-1a,1b-dihomo-16,20-dimethyl-5-fluor-2-formyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂

In Analogie zu Beispiel 25 erhält man aus 610 mg 2-{(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(3S,4RS)-4-methyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-non-1-en-6-ynyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-yliden}-2-fluor-äthan-1-ol 370 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR: 3610, 3400 (breit), 2963, 2930, 2868, 2731, 1630, 1602, 971/cm

Beispiel 28

(5Z)-(16RS)-1a,1b-Dihomo-16,20-dimethyl-5-fluor-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂

In Analogie zu Beispiel 2 erhält man aus 230 mg des nach Beispiel 27 hergestellten Aldehyds 125 mg (5Z)-(16RS)-1a,1b-Dihomo-16,20-dimethyl-5-fluor-3-oxa-18,18,19,19-tetra-

10.11.1983

AP C 07 C/252 808/0

- 51 -

62 494/11

dehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂-11,15-diacetat.

Nach Abspaltung der Schutzgruppen erhält man 85 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR: 3600, 3410 (breit), 2965, 2930, 2870, 1720, 1602, 970/cm

Beispiel 29

(5Z)-2-Descarboxy-1a,1b-dihomo-5-fluor-2-formyl-20methyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-16,16-trimethylen-6a-carba-prostaglandin-I₂

In Analogie zu Beispiel 25 erhält man aus 390 mg 2-{(Z)-(1S,5S,6R,7R)-7-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(E)-(3R)-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-4,4-trimethylen-non-1-en-6-ynyl]-bicyclo[3.3.0]octan-3-yliden}-2-fluor-äthan-1-ol 165 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR: 3600, 3410 (breit), 2965, 2931, 2870, 2730, 1630, 1601, 970/cm

Beispiel 30

(5Z)-1a,1b-Dihomo-5-fluor-20-methyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-16,16-trimethylen-6a-carba-prostaglandin-I₂

In Analogie zu Beispiel 2 erhält man aus 190 mg des nach Beispiel 29 hergestellten Aldehyds 105 mg (5Z)-1a,1b-Dihomo-5-fluor-20-methyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-16,16-trimethylen-6a-carba-prostaglandin-I₂-11,15-diacetat.

10.11.1983

AP C 07 C/252 808/0

- 52 -

62 494/11

Nach Abspaltung der Schutzgruppen erhält man 70 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR: 3600, 3400 (breit), 2965, 2930, 2870, 1718, 1602, 970/cm

Beispiel 31

(5Z)-2-Descarboxy-1a,1b-dihomo-16,16-dimethyl-5-fluor-2-formyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂

In Analogie zu Beispiel 25 erhält man aus 0,6 g 2-{(Z)-(1S,5S,6R,7R)-7-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(E)-(3R)-4,4-dimethyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-oct-1-en-6-ynyl]-bicyclo-[3.3.0]octan-3-yliden}-2-fluoräthan-1-ol 0,27 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR: 3610, 3420 (breit), 2966, 2930, 2868, 2732, 1730, 1602, 971/cm

Beispiel 32

(5Z)-1a,1b-Dihomo-16,16-dimethyl-5-fluor-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂

In Analogie zu Beispiel 2 erhält man aus 220 mg des nach Beispiel 31 hergestellten Aldehyds 120 mg (5Z)-19,16-Dihomo-16,16-dimethyl-5-fluor-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂-11,15-diacetat.

Nach Abspaltung der Schutzgruppen erhält man 92 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

10.11.1983

AP C 07 C/252 808/0

62 494/11

- 53 -

IR: 3600, 3410 (breit), 2964, 2931, 2870, 1720, 1601, 971/cm

Beispiel 33

(5Z)-2-Descarboxy-1a,1b-dihomo-5-fluor-2-formyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-16,16,20-trimethyl-6a-carba-prostaglandin-I₂

In Analogie zu Beispiel 25 erhält man aus 0,7 g 2-{(Z)-(1S,5S,6R,7R)-7-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(E)-(3R)-4,4-dimethyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-non-1-en-6-ynyl]-bicyclo-[3.3.0]octan-3-yliden}-2-fluor-äthan-1-ol 0,38 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR: 3610, 3400 (breit), 2965, 2930, 2870, 2730, 1730, 1601, 970/cm

Beispiel 34

(5Z)-1a,1b-Dihomo-5-fluor-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-16,16,20-trimethyl-6a-carba-prostaglandin-I₂

In Analogie zu Beispiel 2 erhält man aus 0,3 g des nach Beispiel 33 hergestellten Aldehyds 0,16 g (5Z)-1a,1b-Dihomo-5-fluor-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-16,16,20-trimethyl-6a-carba-prostaglandin-I₂-11,15-diacetat.

Nach Abspaltung der Schutzgruppen erhält man 0,12 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR: 3610, 3400 (breit), 2965, 2868, 1720, 1602, 971/cm

10.11.1983

AP C 07 C/252 808/0

- 54 -

62 494/11

Beispiel 35

(5Z)-(16RS)-2-Descarboxy-13,14-didehydro-1a,1b-dihomo-5-fluor-2-formyl-16-methyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂

In Analogie zu Beispiel 25 erhält man aus 0,41 g 2-{(Z)-(1S,5S,6S,7R)-7-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(3S,4RS)-4-methyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-ocat-1,6-diinyl]-bicyclo[3.3.0]-octan-3-yliden}-5-fluor-äthan-1-ol 0,2 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR: 3600, 3410 (breit), 2966, 2731, 2224, 1727/cm

Beispiel 36

(5Z)-(16RS)-13,14-Didehydro-1a,1b-dihomo-5-fluor-16-methyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂

In Analogie zum Beispiel 2 erhält man aus 0,2 g des nach Beispiel 35 hergestellten Aldehyds 0,1 g (5Z)-(16RS)-13,14-Didehydro-1a,1b-dihomo-5-fluor-16-methyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂-11,15-diacetat. Nach Abspaltung der Schutzgruppen erhält man 70 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR: 3620, 3400 (breit), 2965, 2870, 2225, 1620/cm

Beispiel 37

(5Z)-(16RS)-2-Descarboxy-13,14-didehydro-1a,1b-dihomo-16,20-dimethyl-5-fluor-2-formyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂

10.11.1983

AP C 07 C/252 808/0

62 494/11

- 55 -

In Analogie zu Beispiel 25 erhält man aus 0,7 g 2- $\frac{1}{2}$ (Z)-(1S, 5S, 6S, 7R)-7-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(3S, 4RS)-4-methyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-nona-1, 6-diinyl]-bicyclo[3.3.0]-octan-3-yliden-2-fluor-äthan-1-ol 0,38 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR: 3600, 3400 (breit), 2968, 2730, 2225, 1728/cm

Beispiel 38

(5Z)-(16RS)-13,14-Didehydro-1a,1b-dihomo-16,20-dimethyl-5-fluor-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂

In Analogie zu Beispiel 2 erhält man aus 0,35 g des nach Beispiel 37 hergestellten Aldehyds 0,18 g (5Z)-(16RS)-13,14-Didehydro-1a,1b-dihomo-16,20-dimethyl-5-fluor-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂-11,15-diacetat. Nach Abspaltung der Schutzgruppen erhält man 0,14 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR: 3600, 3420 (breit), 2966, 2870, 2226, 1718/cm

Beispiel 39

(5Z)-2-Descarboxy-13,14-didehydro-1a,1b-dihomo-5-fluor-2-formyl-20-methyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-16,16-trimethylen-6a-carba-prostaglandin-I₂

In Analogie zu Beispiel 25 erhält man aus 1,2 g 2- $\frac{1}{2}$ (Z)-(1S,

10.11.1983

AP C 07 C/252 808/0

- 56 -

62 494/11

5S,6S,7R)-7-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(3S)-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-4,4-trimethylen-nona-1,6-diinyl]-bicyclo-[3.3.0]octan-3-yliden}-2-fluor-äthan-1-ol 0,7 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR: 3620, 3420 (breit), 2970, 2731, 2224, 1730/cm

Beispiel 40

(5Z)-13,14-Didehydro-1a,1b-dihomo-5-fluor-20-methyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-16,16-trimethylen-6a-carba-prostaglandin-I₂

In Analogie zu Beispiel 2 erhält man aus 0,6 g des nach Beispiel 39 hergestellten Aldehyds 0,31 g (5Z)-13,14-Didehydro-1a,1b-dihomo-5-fluor-20-methyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-16,16-trimethylen-6a-carba-prostaglandin-I₂-11,15-diacetat.

Nach Abspaltung der Schutzgruppen erhält man 0,25 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR: 3620, 3425 (breit), 2968, 2870, 2225, 1720/cm

Beispiel 41

(5Z)-2-Descarboxy-13,14-didehydro-1a,1b-dihomo-16,16-dimethyl-5-fluor-2-formyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂

In Analogie zu Beispiel 25 erhält man aus 1,4 g 2-(Z)-(1S,

10.11.1983

AP C 07 C/252 808/0

62 494/11

5S,6S,7R)-7-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(3S)-4,4-dimethyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)octa-1,6-diinyl]-bicyclo[3,3.0]-octan-3-yliden}-2-fluor-äthan-1-ol 0,65 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR: 3600, 3420, (breit), 2970, 2930, 2865, 2730, 2225, 1730/cm

Beispiel 42

(5Z)-13,14-Didehydro-1a,1b-dihomo-16,16-dimethyl-5-fluor-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂

In Analogie zu Beispiel 2 erhält man aus 0,4 g des nach Beispiel 41 hergestellten Aldehyds 0,22 g (5Z)-13,14-Didehydro-1a,1b-dihomo-16,16-dimethyl-5-fluor-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂-11,15-diacetat. Nach Abspaltung der Schutzgruppen erhält man 0,18 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR: 3600, 3420 (breit), 2970, 2870, 2224, 1718/cm

Beispiel 43

(5Z)-2-Descarboxy-13,14-didehydro-1a,1b-dihomo-5-fluor-2-formyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-16,16,20-trimethyl-6a-carba-prostaglandin-I₂

In Analogie zu Beispiel 25 erhält man aus 0,7 g 2-{(Z)-(1S,5S,6S,7R)-7-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-6-[(3S)-4,4-dimethyl-

10.11.1983

AP C 07 C/252 808/0

- 58 -

62 494/11

3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-nona-1,6-diinyl]-bicyclo[3.3.0]-octan-3-yliden}-2-fluor-äthan-1-ol 0,3 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR: 3600, 3420 (breit), 2968, 2932, 2864, 2730, 2225,
1730/cm

Beispiel 44

(5Z)-13,14-Didehydro-1a,1b-dihomo-5-fluor-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-16,16,20-trimethyl-6a-carba-prostaglandin-I₂

In Analogie zu Beispiel 2 erhält man aus 0,3 g des nach Beispiel 43 hergestellten Aldehyds 0,14 g (5Z)-13,14-Didehydro-1a,1b-dihomo-5-fluor-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-16,16,20-trimethyl-6a-carba-prostaglandin-I₂-11,15-diacetat.

Nach Abspaltung der Schutzgruppen erhält man 0,1 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR: 3605, 3420 (breit), 2970, 2870, 2225, 1720/cm

Beispiel 45

(5E)-(16RS)-1a,1b-Dihomo-16-methyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂.methylester

Zu einer Lösung von 60 mg (5E)-(16RS)-1a,1b-Dihomo-16-methyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂ in 10 ml Dichlormethan tropft man bei 0 °C bis zur bleibenden

10.11.1983

AP C 07 C/252 808/0

62 494/11

- 59 -

Gelbfärbung eine ätherische Diazomethanolösung. Nach 5 Minuten wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert. Mit Essigester/Hexan (4+1) erhält man 40 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR: 3600, 3400 (breit), 2960, 1740, 974/cm

Beispiel 46

(5E)-(16RS)-1a,1b-Dihomo-16-methyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂-carboxamid

105 mg (5E)-(16RS)-1a,1b-Dihomo-16-methyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂ werden in 3 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei 0 °C mit 40 mg Triäthylamin und 45 mg Chlorameisensäureisobutylester versetzt. Nach 1 Stunde wird bei 0 °C 10 Minuten Ammoniakgas eingeleitet, dann 1 Stunde bei 24 °C belassen. Anschließend wird mit 30 ml Wasser verdünnt, dreimal mit je 30 ml Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte mit 20 ml Sole geschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Nach Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel mit Methylenchlorid/Isopropanol (9+1) erhält man 78 mg der Titelverbindung als Öl.

IR: 3610, 3540, 3400 (breit), 2960, 1670, 975/cm

Beispiel 47

(5Z)-(16RS)-1a,1b-Dihomo-5-fluor-16-methyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂-(2,3-dihydroxypropyl)-amid

10.11.1983

AP C 07 C/252 808/0

- 60-

62 494/11

195 mg (5Z)-(16RS)-1a,1b-Dihomo-5-fluor-16-methyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂ werden in 5 ml Aceton gelöst und bei 0 °C mit 60 mg Triäthylamin und 75 mg Chlorameisensäureisobutylester versetzt. Nach 20 Minuten fügt man eine Lösung von 260 mg 1-Amino-2,3-dihydroxypropan in 8 ml Aceton und 8 ml Acetonitril zu und rührt 2 Stunden bei 20 °C. Man engt im Vakuum ein, verdünnt mit Methylenchlorid, schüttelt mit wenig Sole, trocknet die organische Phase mit Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum ein. Nach Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel erhält man mit Methylenchlorid/Isopropanol (8+2) 160 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR: 3600, 3400 (breit), 2935, 1645, 974/cm

Beispiel 48

(5Z)-(16RS)-1a,1b-Dihomo-5-fluor-16-methyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂-(4-phenyl-phenacyl-ester

120 mg (5Z)-(16RS)-1a,1b-Dihomo-5-fluor-16-methyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂ werden in 3 ml Aceton gelöst und mit 90 mg ω-Brom-4-phenylaceto-phenon und 1 ml Triäthylamin versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man versetzt mit 100 ml Äther, schüttelt zweimal mit je 10 ml Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum ein. Die Reinigung erfolgt durch präparative Dünnschichtchromatographie an Kieselgelplatten, die mit Essigester entwickelt werden. Man erhält 128 mg der Titelverbindung.

10.11.1983

AP C 07 C/252 808/0

62 494/11

- 61 -

IR: 3610, 2940, 1740, 1703, 1602, 974/cm

Beispiel 49

(5E)-(16RS)-1a,1b-Dihomo-16-methyl-3-oxa-18,18,19,19-tetra-
dehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂-tris-(hydroxymethyl)-
aminomethan-salz

Zu einer Lösung von 185 mg (5E)-(16RS)-1a,1b-Dihomo-16-methyl-3-oxa-18,18,19,19-tetradehydro-6a-carba-prostaglandin-I₂ in 35 ml Acetonitril fügt man bei 70 °C eine Lösung von 60 mg Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan in 0,2 ml Wasser. Man läßt unter Rühren abkühlen, dekantiert nach 16 Stunden vom Lösungsmittel und trocknet den Rückstand im Vakuum. Man isoliert 160 mg der Titelverbindung als wachsartige Masse.

10.11.1983

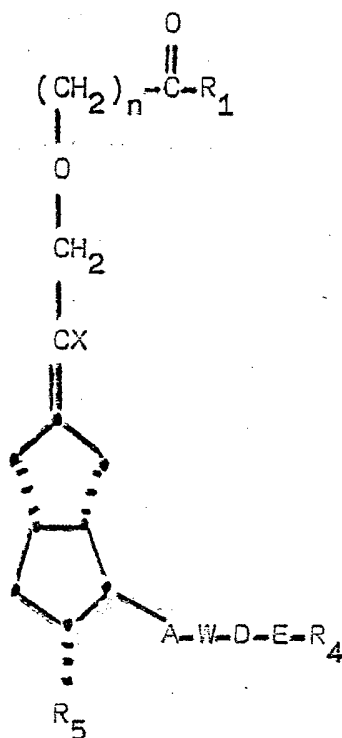
AP C 07 C/252 808/0

- 62 -

62 494/11

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von Carbacyclinderivaten der allgemeinen Formel I



worin

- R_1 ein Wasserstoffatom oder den Rest OR_2 , wobei R_2 Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, den Rest $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{Aryl}$ oder einen heterocyclischen Rest bedeuten kann, oder R_1 den Rest NHR_3 mit R_3 in der Bedeutung eines Säurerestes oder des Restes R_2 ,
 n die Zahl 2, 3, 4 oder 5 bedeuten kann,
 x ein Wasserstoffatom oder ein Fluoratom,

10.11.1983

AP C 07 C/252 808/0

- 63 -

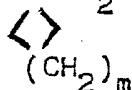
62 494/11

- A eine $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, eine trans $-\text{CH}=\text{CH}-$ oder $-\text{C}\equiv\text{C}-$ Gruppe,
W eine freie oder funktionell abgewandelte Hydroxy-
methylengruppe oder eine freie oder funktionell ab-

gewandelte $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{C}- \\ | \\ \text{OH} \end{array}$ Gruppe, wobei die OH-Gruppe α - oder

β -ständig sein kann,

- D die Gruppe $-\text{C}-\text{CH}_2-$, eine geradkettige gesättigte



Alkylengruppe mit 1 bis 5 C-Atomen, eine verzweigte gesättigte, oder eine geradkettige oder verzweigte ungesättigte Alkylengruppe mit 2 bis 5 C-Atomen, die gegebenenfalls durch Fluoratom substituiert sein können,

- m die Zahl 1, 2 oder 3 bedeuten kann,

- E eine Direktbindung, eine $-\text{C}\equiv\text{C}-$ Gruppe oder eine $-\text{CR}_6=\text{CR}_7-$ Gruppe darstellt, wobei R_6 und R_7 sich unterscheiden und ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 C-Atomen bedeuten oder ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom bedeuten,

- R_4 eine Alkyl-, Cycloalkyl- oder eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe oder eine heterocyclische Gruppe

- R_5 eine freie oder funktionell abgewandelte Hydroxygruppe, und

falls R_1 die Bedeutung eines Wasserstoffatoms hat, deren Salze mit physiologisch verträglichen Basen bedeuten,

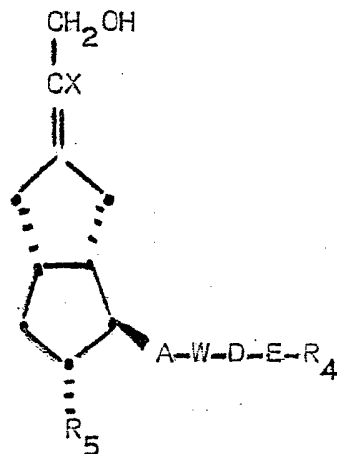
10.11.1983

AP C 07 C/252 808/0

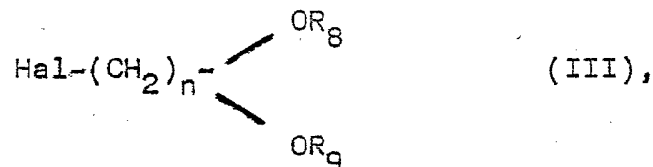
62 494/11

- 64 -

gekennzeichnet dadurch, daß man in an sich bekannter Weise eine Verbindung der allgemeinen Formel II



worin X, R₄, R₅, A, W, D und E die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen, gegebenenfalls nach Schutz anwesender freier Hydroxygruppen mit einem Halogenketal der allgemeinen Formel III



wobei Hal ein Chlor-, Brom- oder Jodatome, R₈ und R₉ eine Alkylgruppe mit 1 bis 10 C-Atomen oder R₈ und R₉ gemeinsam eine ringbildende Gruppe mit 2 bis 10 C-Atomen bedeuten und n die oben angegebene Bedeutung aufweist, in Gegenwart einer Base veräthert und mit Säure das Ketal spaltet und gegebenenfalls anschließend in beliebiger Reihenfolge Isomere trennt und/oder geschützte Hydroxygruppen freisetzt und/oder freie Hydroxygruppen verestert oder veräthert und/oder die Aldehydgruppe oxydiert

10.11.1983

AP C 07 C/252 808/0

- 65 -

62 494/11

und/oder die resultierende freie Carboxylgruppe verestert und/oder eine veresterte Carboxylgruppe verseift oder eine Carboxylgruppe in ein Amid oder mit einer physiologisch verträglichen Base in ein Salz überführt.