



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 D 209/52

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑪

643 541

⑳ Gesuchsnummer: 9233/79

㉔ Anmeldungsdatum: 12.10.1979

㉔③ Priorität(en): 13.10.1978 US 951095

㉔④ Patent erteilt: 15.06.1984

㉔⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 15.06.1984

㉔③ Inhaber:
The Upjohn Company, Kalamazoo/MI (US)

㉔③ Erfinder:
Gordon Leonard Bundy, Portage/MI (US)

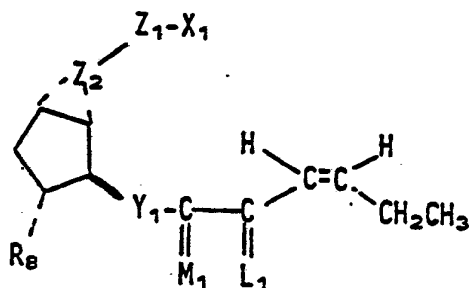
㉔④ Vertreter:
E. Blum & Co., Zürich

⑤④ **Prostacycline.**

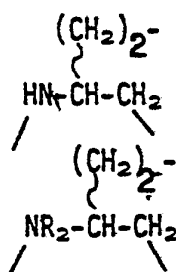
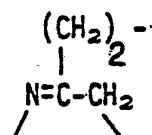
⑤⑦ Die vorliegende Erfindung betrifft bestimmte Struktur und pharmakologische Analoge von cis-17,18-Didehydroprostacyclin (PGI₃), bei welchen anstelle des 6, 9 α -Epoxy-sauerstoffes von Prostacyclin ein Stickstoffatom anwesend ist. Diese neuartigen, Stickstoff enthaltenden Prostacyclin-artigen Verbindungen sind nützlich für die gleichen pharmakologischen Zwecke für welche Prostacyclin angewandt wird, und zwar insbesondere als anti-thrombotische Mittel.

PATENTANSPRÜCHE

1. Prostacyclin-Analoges der Formel II



wobei in dieser Formel Z_2



oder

bedeutet, und worin

R_2 eine Alkylgruppe mit 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatomen oder eine Alkylcarbonylgruppe mit 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

die ~-Linie die α - oder β -Konfiguration darstellt

und wobei Z_1

(1) $-(CH_2)_g-CH_2-CH_2-$,

(2) $-(CH_2)_g-CH_2-CF_2-$ oder

(3) $trans-(CH_2)_g-CH=CH-$ bedeutet, worin g eine ganze Zahl ist, und zwar 0, 1 oder 2, und wobei

R_8 ein Wasserstoffatom, eine Hydroxylgruppe oder eine Hydroxymethylgruppe ist,

und wobei

Y_1 (1) $trans-CH=CH-$ oder

(2) $-CH_2CH_2-$

bedeutet, und wobei

M_1



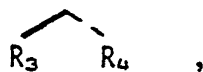
oder



bedeutet, worin

R_5 ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, und wobei

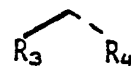
L_1



oder

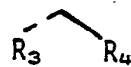
2

oder eine Mischung aus



5

und



10

bedeutet, und worin

R_3 und R_4 Wasserstoffatome, Methylgruppen oder Fluoratom sind, und zwar gleich oder voneinander verschieden sind, wobei gewährleistet ist, dass einer der beiden Substituenten R_3 und R_4 nur dann ein Fluoratom ist, wenn der andere ein Wasserstoffatom oder ein Fluoratom ist, und wobei

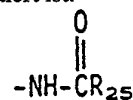
X_1

(1) $-COOR_1$ bedeutet, wobei

20

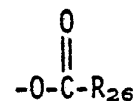
R_1 ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis einschliesslich 12 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis einschliesslich 10 Kohlenstoffatomen, eine Aralkylgruppe mit 7 bis einschliesslich 12 Kohlenstoffatomen, eine Phenylgruppe, eine substituierte Phenylgruppe, die mit 1, 2 oder 3 Chloratomen oder Alkylgruppen mit 1 bis einschliesslich 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist, eine Phenylgruppe, die in para-Stellung durch folgende Substituenten substituiert ist:

30



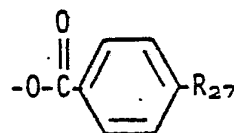
(a)

35



(b)

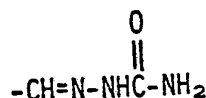
40



(c)

oder

45



(d)

50 wobei

R_{25} eine Methylgruppe, eine Phenylgruppe, eine Acetamidophenylgruppe, eine Benzamidophenylgruppe oder $-NH_2$ bedeutet,

55

R_{26} eine Methylgruppe, eine Phenylgruppe, eine $-NH_2$ -Gruppe, oder eine Methoxygruppe bedeutet, und

R_{27} ein Wasserstoffatom oder eine Acetamidogruppe bedeutet oder ein pharmakologisch annehmbares Kation,

(2) $-CH_2OH$; oder

(3) $-COL_4$,

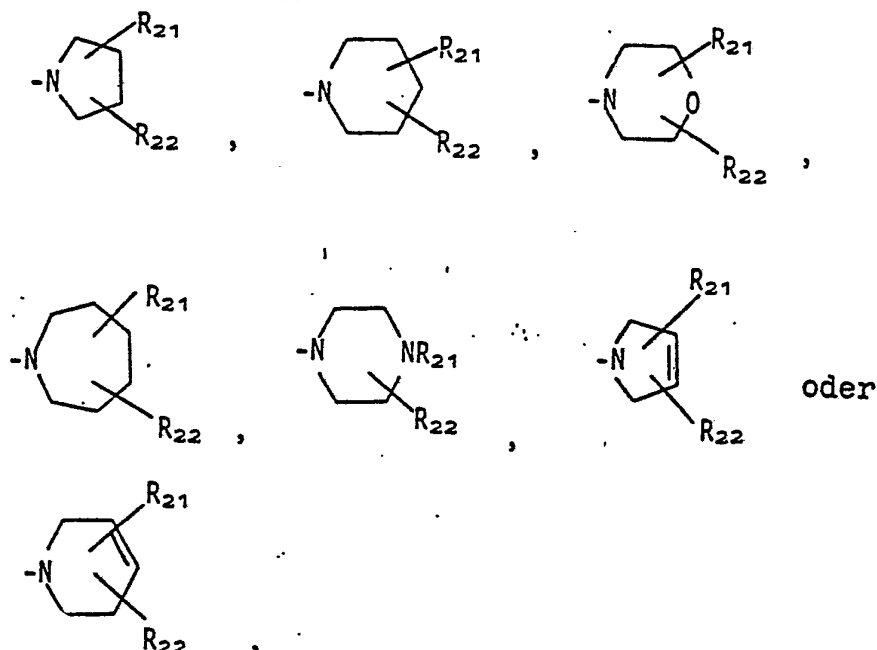
60 wobei L_4 folgende Bedeutungen aufweist:

(a) ein Amin der Formel $-NR_{21}R_{22}$, wobei R_{21} und R_{22} Wasserstoffatome, Alkylgruppen mit 1 bis einschliesslich 12 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylgruppen mit 3 bis einschliesslich 10 Kohlenstoffatomen, Aralkylgruppen mit 7 bis einschliesslich 12 Kohlenstoffatomen, Phenylgruppen, substituierte Phenylgruppen, die mit 1, 2 oder 3 Chloratomen, Alkylgruppen mit 1 bis einschliesslich 3 Kohlenstoffatomen, Hydroxygruppen, Carboxygruppen, Alkoxy-carbonylgrup-

pen mit 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatomen oder Nitrogruppen substituiert sind; Carboxyalkylgruppen mit 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatomen, Carbamoylalkylgruppen mit 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatomen, Cyanoalkylgruppen mit 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatomen, Acetylalkylgruppen mit 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatomen, Benzoylalkylgruppen mit 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatomen in der Seitenkette, Benzoylalkylgruppen, die mit 1, 2 oder 3 Chloratomen, Alkylgruppen mit 1 bis einschliesslich 3 Kohlenstoffatomen, Hydroxygruppen, Alkoxygruppen mit 1 bis einschliesslich 3 Kohlenstoffatomen, Carboxygruppen, Alkoxycarbonylgruppen mit 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatomen oder Nitrogruppen substituiert sind; Pyridylgruppen, substituierte Pyridylgruppen, die mit 1, 2 oder 3 Chloratomen, Alkylgruppen mit 1 bis einschliesslich 3 Kohlenstoffatomen oder Alkoxygruppen mit 1

bis einschliesslich 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind; Pyridylalkylgruppen mit 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatomen in der Seitenkette, substituierte Pyridylalkylgruppen, die mit 1, 2 oder 3 Chloratomen, Alkylgruppen mit 1 bis einschliesslich 3 Kohlenstoffatomen, Hydroxygruppen oder Alkoxygruppen mit 1 bis einschliesslich 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind, Hydroxyalkylgruppen mit 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatomen, Dihydroxyalkylgruppen mit 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatomen und Trihydroxyalkylgruppen mit 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatomen, und wobei weiter gewährleistet ist, dass nicht mehr als einer der Reste R_{21} und R_{22} eine andere Bedeutung trägt als die eines Wasserstoffatoms oder einer Alkylgruppe;

(b) eine Cycloaminogruppe, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:



wobei R_{21} und R_{22} wie oben definiert sind;

(c) eine Carbonylaminogruppe der Formel $-NR_{23}COR_{21}$,

wobei in dieser Formel R_{23} ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatomen bedeutet und R_{21} wie oben definiert ist, oder

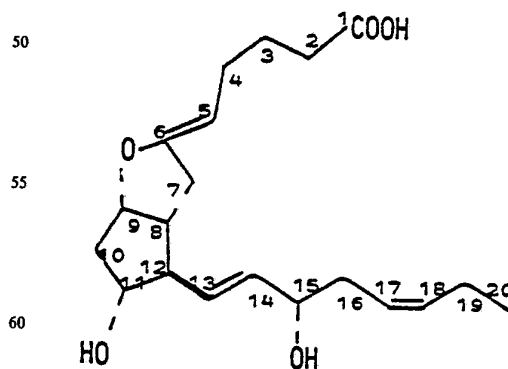
(d) eine Sulfonylaminogruppe der Formel $-NR_{23}SO_2R_{21}$ bedeutet, wobei

R_{21} und R_{23} wie oben definiert sind, sowie die pharmakologisch akzeptablen Säureadditionssalze, wenn R_2 nicht eine Alkylcarbonylgruppe bedeutet und R_1 nicht ein pharmakologisch annehmbares Kation ist.

2. 9-Desoxy-9 α ,6-nitrilo-PGF₃, ein Prostacyclin-Analoges gemäss Patentanspruch 1.

Die vorliegende Erfindung betrifft bestimmte strukturelle und pharmakologische Analoga von cis-17,18-Didehydroprostacyclin (PGI₃), wobei anstelle des 6,9 α -Epoxy-sauerstoffes von Prostacyclin ein Stickstoffatom eingeführt ist. Diese neuartigen, Stickstoff enthaltenden Prostacyclinartigen Verbindungen sind nützlich für die gleichen pharmakologischen Zwecke, für welche die Prostacycline angewendet werden, und insbesondere als antithrombotische Mittel.

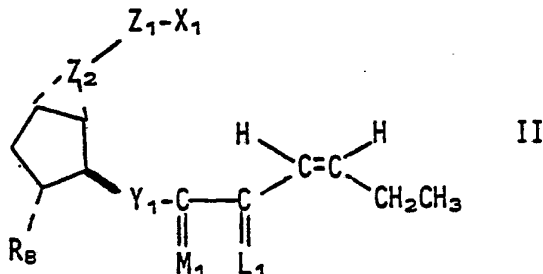
Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige strukturelle und pharmakologische Analoga von cis-17,18-Didehydroprostacyclin (PGI₃). Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung prostacyclin-artige Verbindungen, bei welchen der 6,9 α -Epoxy-sauerstoff von Prostacyclin durch ein Stickstoffatom ersetzt wird. cis-17,18-Didehydroprostacyclin besitzt die folgende Struktur und die folgende Kohlenstoffatomnumerierung:



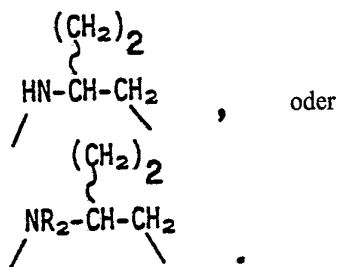
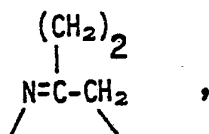
Für die Beschreibung von Prostacyclin, seine biologischen Aktivitäten, den Verfahren zur chemischen Synthese und bezüglich der Konventionen zur Darstellung der Formeln derartiger Verbindungen sei auf die US-Patentschrift 4,097,489 vom 27. Juni 1978 hingewiesen, und die relevanten Offenbarungen seien hiermit durch Referenz Teil der vor-

liegenden Beschreibung. Ebenso durch Referenz sei Teil der vorliegenden Beschreibung derjenige Teil der US-Patentschrift Nr. 4 097 489 bezüglich der Konventionen und Nomenklaturen, die verwendet werden, und insbesondere diejenigen Teile, welche in den Spalten 2 und 6 bis 12 beschrieben werden.

Die vorliegende Erfindung betrifft insbesondere ein Pro-stacyclin-Analoges der Formel II



wobei Z_2



bedeutet, die ~-Linie die α - oder β -Konfiguration darstellt und wobei R_2 eine Alkylgruppe mit 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatomen, oder eine Alkylcarbonylgruppe mit 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatomen ist, und wobei Z_1

- (1) $-(\text{CH}_2)_g-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
- (2) $-(\text{CH}_2)_g-\text{CH}_2-\text{CF}_2-$ oder
- (3) $\text{trans}-(\text{CH}_2)_g-\text{CH}=\text{CH}-$,

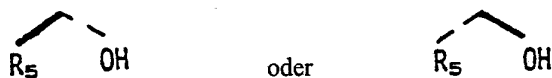
bedeutet,

und wobei g eine ganze Zahl, und zwar 0, 1 oder 2 bedeutet, und wobei R_8 ein Wasserstoffatom, eine Hydroxylgruppe oder eine Hydroxymethylgruppe bedeutet, und wobei

- $$Y_1$$
- (1) $\text{trans}-\text{CH}=\text{CH}-$ oder
 - (2) $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$

bedeutet, und wobei

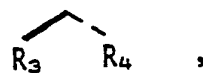
M_1



bedeutet, worin

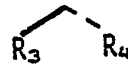
R_5 ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, und wobei

L_1



oder

eine Mischung aus



und



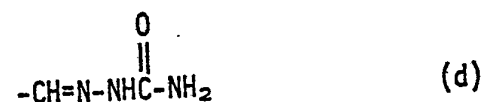
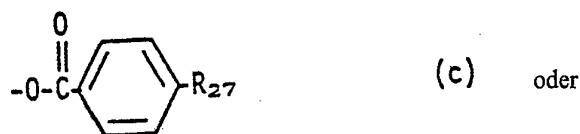
und worin

R_3 und R_4 Wasserstoffatome, Methylgruppen oder Fluoratom bedeuten und entweder gleich oder voneinander verschieden sind, wobei gewährleistet ist, dass im Falle dass einer der Substituenten R_3 und R_4 nur dann ein Fluoratom bedeutet, wenn der andere ein Wasserstoffatom oder ein Fluoratom bedeutet,

und wobei

X_1 die folgenden Bedeutungen aufweist:

(1) $-\text{COOR}_1$, wobei R_1 ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis einschliesslich 12 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis einschliesslich 10 Kohlenstoffatomen, eine Aralkylgruppe mit 7 bis einschliesslich 12 Kohlenstoffatomen, eine Phenylgruppe, eine substituierte Phenylgruppe, die mit 1, 2 oder 3 Chloratomen oder Alkylgruppen mit 1 bis einschliesslich 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist, eine substituierte Phenylgruppe, die in para-Stellung durch



substituiert ist, und wobei

R_{25} eine Methyl-, eine Phenyl-, eine Acetamidophenyl-, eine Benzamidophenyl- oder eine Aminogruppe bedeutet,

R_{26} eine Methylgruppe, eine Phenylgruppe, eine $-\text{NH}_2$ -Gruppe oder eine Methoxygruppe bedeutet, und

R_{27} ein Wasserstoffatom oder eine Acetamidogruppe einschliesst, oder ein pharmakologisch akzeptables Kation;

(2) $-\text{CH}_2=\text{OH}$; oder

(3) $-\text{COL}_4$,

wobei

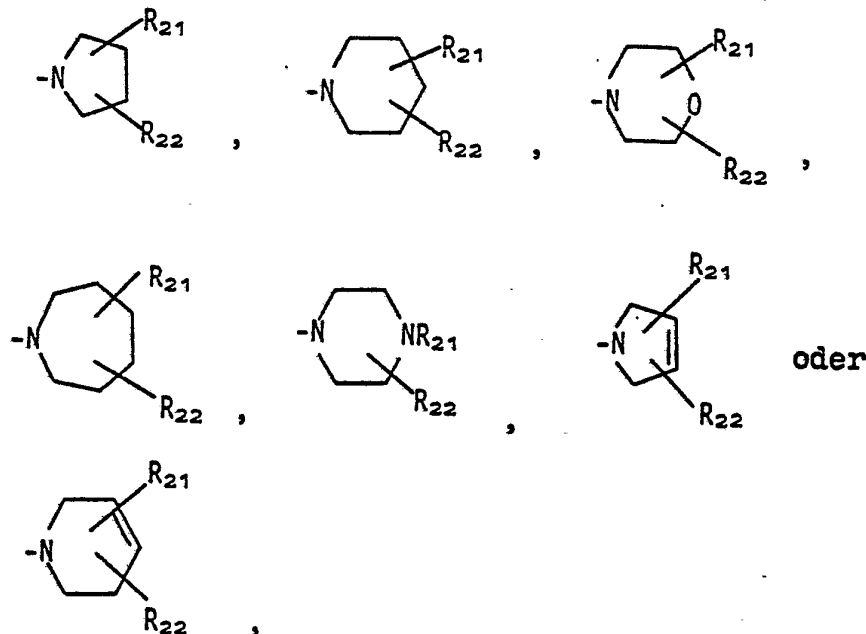
L₄ die folgenden Bedeutungen aufweist:

(a) eine Aminogruppe der Formel $-NR_{21}R_{22}$, wobei R_{21} und R_{22} Wasserstoffatome, Alkylgruppen mit 1 bis einschliesslich 12 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylgruppen mit 3 bis einschliesslich 10 Kohlenstoffatomen, Arylgruppen mit 7 bis einschliesslich 12 Kohlenstoffatomen, Phenylgruppen, substituierte Phenylgruppen, die mit 1, 2 oder 3 Chloratomen oder mit Alkylgruppen mit 1 bis einschliesslich 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind; Hydroxygruppen, Carboxylgruppen, Alkoxy-carbonylgruppen mit 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatomen oder Nitrogruppen; Carboxylalkylgruppen mit 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatomen, Carbamoylalkylgruppen mit 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatomen, Cyanoalkylgruppen mit 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatomen, Acetylalkylgruppen mit 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatomen, Benzoylalkylgruppen mit 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatomen, Benzoylalkylgruppen, die mit 1, 2 oder 3 Chloratomen, Alkylgruppen mit 1 bis einschliesslich 3 Kohlenstoffatomen; Hydroxygruppen, Alkoxygruppen mit 1 bis einschliesslich 3 Kohlenstoffato-

men; Carboxygruppen, Alkoxy-carbonylgruppen mit 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatomen oder Nitrogruppen substituiert sind; Pyridylgruppen, substituierte Pyridylgruppen, die mit 1, 2 oder 3 Chloratomen, Alkylgruppen mit 1 bis einschliesslich 3 Kohlenstoffatomen oder Alkoxygruppen mit 1 bis einschliesslich 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind, Pyridylalkylgruppen mit 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatomen; Pyridylalkylgruppen mit 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatomen, die mit 1, 2 oder 3 Chloratomen, Alkylgruppen mit 1 bis einschliesslich 3 Kohlenstoffatomen; Hydroxygruppen oder Alkoxygruppen mit 1 bis einschliesslich 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind; Hydroxyalkylgruppen mit 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatomen;

Dihydroxyalkylgruppen mit 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatomen und Trihydroxyalkylgruppen mit 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatomen, und wobei weiter gewährleistet ist, dass nicht mehr als einer der Reste R_{21} und R_{22} eine andere Bedeutung als Wasserstoff oder Alkyl trägt;

(b) Cycloaminogruppen, ausgewählt aus der folgenden Gruppe von Verbindungen:



wobei R_{21} und R_{22} wie oben definiert sind;

(c) Carbonylaminogruppen der Formel $-NR_{23}COR_{21}$, wobei R_{23} ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatomen bedeutet und R_{21} wie oben definiert ist, oder

(d) Sulfonylaminogruppen der Formel $-NR_{23}SO_2R_{21}$, wobei R_{21} , R_{23} wie oben definiert sind, sowie die pharmakologisch annehmbaren Säureadditionssalze davon, wenn R_2 nicht Alkylcarbonyl bedeutet und R_1 nicht ein pharmakologisch akzeptables Kation ist.

Bezüglich der verschiedenen bevorzugten Verbindungen unter den oben angeführten, siehe die bevorzugten Verbindungen und die benannten Spezies in der US Patentschrift 4 097 489. Ebenso bezüglich der Verfahren zur Anwendung der erfindungsgemässen Verbindungen als pharmakologische Mittel, insbesondere als Blutplättchenaggregationsinhibitoren siehe die Spalten 12-19 der US Patentschrift Nr. 4 097 489. Die neuartigen Verbindungen der vorliegenden Erfindung werden als pharmakologische Mittel für die gleichen pharmakologischen Zwecke und in der gleichen Weise angewandt wie die neuartigen Prostaglandin-analogen, welche in der US Patentschrift Nr. 4 097 489 beschrieben sind. Dementsprechend werden die neuartigen erfindungsgemäs-

sen Verbindungen wenn sie als Blutplättchenaggregationsinhibitoren angewandt werden bei menschlichen Patienten für die Behandlung und Verhinderung von Myocard-infarkten und zur Verhinderung von postoperativen Thrombosen angewandt wie auch als Mittel für die Aufrechterhaltung der Durchgängigkeit von Gefässverpflanzungen anschliessend an chirurgische Eingriffe. Intravenöse Dosierungen der erfindungsgemässen Verbindungen liegen im Bereich von etwa 0,01 bis 10 mg pro kg Körpergewicht pro Tag intravenös, wobei die exakte Dosierung vom anwendenden Arzt bestimmt wird in Abhängigkeit vom Alter, Gewicht, Allgemeinzustand und Verabreichungsweg, der für einen Patienten gewählt wird. Die erfindungsgemässen Verbindungen sind insbesondere bevorzugt als oral zu verabreichende anti-thrombotische Mittel, und sie werden vorzugsweise in Form von üblichen oralen Dosierungsformen formuliert, beispielsweise in Form von Tabletten und Kapseln, für eine 2- bis 4malige Verabreichung täglich. Orale Dosierungen in einem Ausmass von etwa 0,05 bis 100 mg pro kg Körpergewicht pro Tag sind bei der oralen Anwendung dieser Verbindungen wirksam.

Die erfindungsgemässen Verbindungen werden alle aus den entsprechenden $PGF_3\beta$ -Verbindungen hergestellt, und

zwar nach dem Verfahren, welches im Formelschema A (Kolonnen 20–21) der US Patentschrift Nr. 4 097 489 angegeben ist. Dieses Formelschema und die damit zusammenhängenden Abhandlungen werden hiermit durch Referenz Teil der vorliegenden Beschreibung.

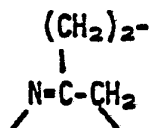
Die Herstellung und Anwendung der erfindungsgemässen Verbindungen wird nun gemäss den Verfahrensweisen wie sie in der US Patentschrift Nr. 4 097 489 angegeben sind beschrieben, wobei die relevanten Offenbarungen durch Referenz Teil der vorliegenden Beschreibung sind, und wobei man die PGF₃α oder PGF₃β Ausgangsmaterialien verwendet.

Aufgrund der Ungesättigtheit zwischen den Stellungen C–17 und C–18 werden die erfindungsgemässen Verbindungen alle als «cis-17,18-Didehydro-PGF₁»-Verbindungen bezeichnet. Darüber hinaus werden diese Verbindungen nach Verfahren hergestellt, welche analog sind denjenigen im Formelschema A) unter Anwendung der PG₃-Verbindungen, welche entsprechend sind den cis-17,18-Didehydro-PGF_α-Verbindungen, welche nach dem vorliegenden Verfahren erwünscht sind. Dementsprechend werden in den folgenden Beispielen bevorzugte erfindungsgemässe Verbindungen beschrieben.

Beispiel 1

Herstellung von 9-Desoxy-9α,6-nitrilo-cis-17,18-didehydro-PGF₁

(Formel II: X₁ ist COOH, Z₁ ist -(CH₂)₂-, Z₂ ist



R₈ ist Hydroxy, Y₁ ist trans-CH=CH-, R₅ in der M₁-Gruppe und R₃ und R₄ in der L₁-Gruppe bedeuten Wasserstoff).

A) Unter einer Stickstoffatmosphäre unter Ausschluss von Feuchtigkeit werden 352 mg PGF₃α-Methylester in 2 ml Dimethylformamid gelöst, und eine Mischung von t-Butyldimethylsilylchlorid-imidazol in Dimethylformamid (317 mg, 286 mg und 2 ml) wird bei einer Temperatur von 0 °C zugefügt. Nach 6 Stunden dauerndem Rühren bei 8 °C ist die Reaktion teilweise abgeschlossen, und sodann lässt man während 15 Stunden bei Zimmertemperatur rühren. Anschliessend wird die rohe Reaktionsmischung mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, mit 15% Essigsäureäthylester in Hexan extrahiert, und die organischen Extrakte werden nochmals mit gesättigter Kochsalzlösung und Wasser und nochmals mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Einengen unter vermindertem Druck wird der so erhaltene Rückstand (506 mg) auf 80 g Silicagel chromatographiert, welches mit 5% Essigsäureäthylester in Hexan gepackt war. Die Elution mit 15% Essigsäureäthylester in Hexan ergab 250 mg reinen PGF₃α-Methylester-11,15-bis(t-butyl-dimethylsilyl-äther).

B) Das Reaktionsprodukt aus Schritt A) wird in Triphenylphosphin (235 mg) Benzoesäure (109 mg) und Tetrahydrofuran (5 ml) gelöst. Nach Kühlen in einem Eisbad wird Diäthylazodicarboxylat (156 mg) in 1 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Nach Rühren bei 0 °C, und zwar bis die Dünnschichtchromatographie auf Silicagel anzeigt, dass die Reaktion abgeschlossen ist, wird die so erhaltene Mischung auf 20 g Silicagel chromatographiert, welches mit 5% Essigsäureäthylester in Hexan in eine Kolonne gepackt war, und man eluierte mit 5% Essigsäureäthylester in Hexan, wodurch man 204 mg PGF₃β-Methylester-11,15-bis(t-butyl-dimethylsilyl-äther)-9-benzoesäureester erhielt.

C) Das Reaktionsprodukt aus Schritt B) (204 mg) in 5 ml Methanol wird mit 25% Natriummethoxid (0,75 ml) in Methanol unter einer Stickstoffatmosphäre bei Zimmertemperatur zusammengebracht. Nach Rühren während 4 Stunden wird die so erhaltene Mischung in Eiswasser eingegossen, und es werden 20% Essigsäureäthylester in Hexan zugefügt. Die organische Phase wird sodann zweimal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und man engt unter vermindertem Druck ein, wodurch man 166,7 mg reinen PGF₃β-Methylester-11,15-bis(tetrahydropyranyl-äther) erhält.

D) Das Reaktionsprodukt aus Schritt C) (166,7 mg) wird in 0,851 ml trockenem Pyridin bei Zimmertemperatur mit 0,090 g p-Toluolsulfonylchlorid zusammengebracht, und die so erhaltene Mischung wird bei Zimmertemperatur während 18 Stunden gerührt. Sodann wird die Mischung auf 0 °C gekühlt und es werden 5 ml Wasser unter Rühren während 10 Minuten zugefügt. Sodann wird die Reaktionsmischung in eine Eis-Kochsalzmischung eingegossen und man extrahiert mit 10% Essigsäureäthylester in Hexan. Die organischen Extrakte werden sodann mit Wasser und kalter verdünnter Natriumbisulfatlösung gewaschen (bis saure Reaktion erreicht wird), und sodann mit Natriumbicarbonatlösung und mit gesättigter Kochsalzlösung. Nach Trocknen über Natriumsulfat erfolgt Einengung unter vermindertem Druck, und man erhält so 166 mg PGF₃β-Methylester-11,15-bis(t-butyl-dimethylsilyl-äther)-9-tosylat.

E) Das Reaktionsprodukt aus Schritt D) (166 mg) wird in 1,702 ml Tetrahydrofuran, 1,702 ml Wasser und 5,1 ml Essigsäure bei 40 °C während 9 Stunden gerührt, und anschliessend wird die so erhaltene Mischung in eine Mischung aus gesättigter Kochsalzlösung und Wasser (1 : 1) eingegossen, und man extrahiert mit Essigsäureäthylester und Hexan (1 : 1). Die organischen Extrakte werden sorgfältig mit Natriumbicarbonatlösung gewaschen, bis man einen basischen pH-Wert (pH 9) erhält, und anschliessend wäscht man mit gesättigter Kochsalzlösung. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Einengen unter vermindertem Druck wird ein Rückstand in einer Menge von 160 mg, nämlich PGF₃β-Methylester-9-tosylat erhalten.

F) Das Reaktionsprodukt aus Schritt E) (160 mg) und 10 ml Hexamethylphosphoramid und 1 g Natriumazid werden unter einer Stickstoffatmosphäre bei 40 °C während 2 Stunden gerührt, und anschliessend kühlt man in einem Eisbad. Sodann wird die so erhaltene gekühlte Mischung in eine Mischung aus Eis, Kochsalz und Wasser eingegossen, und man extrahiert mit Diäthyläther. Die ätherischen Extrakte werden sodann mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und man engt unter vermindertem Druck ein, wodurch man als Rückstand 9-Desoxy-9α-azido-PGF₃α-methylester erhält.

G) Das Reaktionsprodukt aus Schritt F) (250 mg) wird in 5 ml Methanol auf 0 °C gekühlt und man fügt 5 ml einer 3-normalen Kaliumhydroxidlösung zu. Sodann wird das Eisbad entfernt, und die so erhaltene Mischung wird bei Zimmertemperatur während 3 Stunden gerührt. Die so erhaltene Verbindung, nämlich rohes 9-Desoxy-9-azido-PGF₃α wird sodann in eine Mischung aus Eis und Wasser eingegossen, und es werden 10 ml 2-normale Kaliumbisulfatlösung zugefügt, und sodann wird die so erhaltene Mischung mit Essigsäureäthylester extrahiert. Die organischen Extrakte werden sodann mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und man engt unter vermindertem Druck ein, wodurch ein Rückstand als Ausbeute bleibt. Dieser Rückstand wird sodann in 40 ml Essigsäureäthylester gelöst und man erhitzt während 16 Stunden auf 80 °C. Sodann wird die Mischung unter vermindertem Druck eingengt, und man chromatographiert auf 15 g mit

Säure gewaschenem Silicagel, welches mit 30% Methanol in Essigsäureäthylester in eine Kolonne gepackt war, und man eluiert mit 30% Methanol in Essigsäureäthylester. Filtration durch Baumwollfasern und Trocknen ergab 12 mg der reinen erwünschten Verbindung, nämlich 9-Desoxy-9 α ,6-nitrilo-PGF₃. Die Dünnschichtchromatographie auf Silicagel ergab einen R_F-Wert von 0,29 unter Verwendung eines Laufmittels von Essigsäureäthylester, Methanol und Essigsäure (65 : 35 : 1). Es wurden Infrarotabsorptionen bei 3400, 1720, 1635, 1260, 1200, 1130, 1070 und 970 cm⁻¹ beobachtet. Das Massenspektrum der Trimethylsilylderivate zeigte einen schwachen Molekülion-peak bei 565 und ein demethyliertes Ion, welches bei hoch auflösender Massenspektrometrie ein Signal bei M/e 550,3229 ergab.

Beispiel 2

Herstellung von 9-Desoxy-9 α ,6-nitrilo-cis-17,18-didehydro-PGF₁-methylester

Das in Beispiel 1 hergestellte Produkt wird in ätherischem Diazomethan bei Zimmertemperatur gelöst, wodurch die rohe erwünschte Verbindung erhalten wird, wenn man unter vermindertem Druck einengt. Reinigung auf Silicagel ergibt die reine erwünschte Verbindung.

Unter Anwendung der Verfahrensweisen von Beispiel 1 und 2, jedoch unter Anwendung verschiedener anderer PGF₃ α und PGF₃ β Ausgangsmaterialien, welche den erwünschten Produkten der Formel I entsprechen, werden in Form der freien Säure oder in Form des Methylesters die verschiedenen entsprechenden 9-Desoxy-9 α ,6-nitrilo-cis-17,18-didehydro-PGF₁-Verbindungen erhalten.

Beispiel 3

Herstellung von (6R)- und (6S)-Desoxy-6,9 α -imino-cis-17,18-didehydro-PGF₁-methylester

Eine Lösung von 2,5 g der in Beispiel 2 hergestellten Verbindung wird in 60 ml trockenem Methanol bei Zimmertemperatur gerührt, und man behandelt anschliessend mit 500 mg Natriumborhydrid. Nach 1 Stunde fortdauerndem Rühren bei Zimmertemperatur wird eine Mischung von (6RS)-Produkten erhalten. Diese Mischung wird sodann in eine Eis-Kochsalzmischung eingegossen, und man extrahiert mit Essigsäureäthylester und die Essigsäureäthylester-extrakte werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Das Rohprodukt wird sodann auf Silicagel chromatographiert, indem man mit einer Mischung aus Methanol, Chloroform und Triäthylamin (10 : 90 : 2) eluiert. So wird das (6R)-Isomere erhalten. Weiter wird das (6S)-Isomere, welches das stärker polare der beiden Isomeren ist, durch Dünnschichtchromatographie erhalten. Unter Anwendung der Verfahrensweise von Beispiel 3, jedoch unter Anwendung der verschiedenen 9-Desoxy-9,6 α -nitrilo-cis-17,18-didehydro-PGF-typ-Verbindungen, die im Anschluss an Beispiel 2 beschrieben wurden, anstelle von 9-Desoxy-9,6 α -nitrilo-cis-17,18-didehydro-PGF₂, wie es in Beispiel 3 verwendet wurde, werden die verschiedenen (6R)- oder (6S)-9-Desoxy-6,9 α -imino-cis-17,18-didehydro-PGF₁-typ-Verbindungen erhalten.

Beispiel 4

Herstellung von (6R)-9-Desoxy-6,9 α -imino-cis-17,18-didehydro-PGF₁

Die in Beispiel 3 hergestellte Verbindung (500 mg) wird in 300 ml Methanol zu 3 ml 1-normaler Kaliumhydroxid-lösung unter einer Stickstoffatmosphäre zugefügt und man rührt während 18 Stunden bei Zimmertemperatur. Sodann wird das Methanol unter vermindertem Druck entfernt, und das so erhaltene Produkt wird mit Wasser (2 ml) verdünnt,

und man säuert auf pH 6,6 mit verdünnter wässriger Chlorsäure an.

Die so erhaltene Mischung wird sodann lyophilisiert und der Rückstand wird in 3 ml Wasser aufgenommen und man chromatographiert auf einer 50-ml-Kolonne eines neutralen (d. h. nicht basischen und nicht sauren) Austauscherharzes. Die Elution mit Wasser und Methanol ergibt die erwünschte Verbindung in den methanolischen Fraktionen. Dieses Produkt wird sodann unter vermindertem Druck eingengt, und der Rückstand wird in 15 ml Wasser gelöst und man lyophilisiert, wodurch man das Rohprodukt erhält.

Das Rohprodukt wird in 50 ml Diäthyläther bei Zimmertemperatur während 60 Stunden stehengelassen. Sodann wird das Produkt filtriert und man wäscht mit frisch destilliertem Diäthyläther und trocknet unter einer Stickstoffatmosphäre, wodurch man die reine erwünschte Verbindung erhält.

Unter Anwendung der Verfahrensweise, wie sie oben beschrieben wurde, ergibt das (6S)-Isomere (6S)-9-Desoxy-6,9 α -imino-cis-17,18-didehydro-PGF₁.

Beispiel 5

Herstellung von 9-Desoxy-9 α ,6-nitrilo-cis-17,18-didehydro-PGF₁-Hydrochlorid

Die in Beispiel 1 hergestellte Verbindung (700 mg) wird in 20 ml Wasser unter Rühren mit 20 ml wässriger 0,1-normaler Chlorsäure vermischt. Die Mischung wird lyophilisiert, und der Rückstand wird mit 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran behandelt. Beim Rühren wird die erwünschte Verbindung erhalten.

Beispiel 6

Herstellung von N-Methyl-(6R)-9-desoxy-6,9 α -imino-cis-17,18-didehydro-PGF₁-methylester

Die in Beispiel 3 hergestellte Verbindung wird mit Methanol verdünnt und sodann behandelt man mit einem stöchiometrischen Äquivalent an Methyljodid. Die Reaktionsmischung wird sodann von Zimmertemperatur auf Rückflussbedingungen erhöht und 6 Stunden belassen.

Nachdem die Reaktion abgeschlossen ist, wird die Reaktionsmischung gekühlt, mit verdünntem Ammoniumhydroxid basisch gestellt (auf pH 12). Die erwünschte Verbindung wird aus der Reaktionsmischung erhalten, indem man mit Essigsäureäthylester extrahiert, die Extrakte wäscht und einengt, wodurch man die reine erwünschte Verbindung erhält.

Unter Anwendung der Verfahrensweise von Beispiel 6 können die verschiedenen N-Methylprodukte der Formel I erhalten werden.

Beispiel 7

Herstellung von N-Acetyl-(6R)-9-desoxy-6,9 α -imino-PGF₁-methylester

Die in Beispiel 3 hergestellte Verbindung wird in Pyridin mit einem Überschuss an Essigsäureanhydrid bei Zimmertemperatur umgesetzt, und sodann behandelt man mit methanolischer Natriumbicarbonatlösung bei Zimmertemperatur während mehrerer Tage. Wenn die chromatographische Analyse anzeigt, dass die Esterspaltung vollständig ist, wird die erwünschte Verbindung nach üblichen Abtrennungs-, Isolierungs- und Reinigungstechniken gewonnen.

Unter Anwendung der Verfahrensweise von Beispiel 7 werden die jeweiligen Verbindungen der Formel I erhalten, in denen R₂ eine Acetylgruppe bedeutet.

Unter Anwendung der Verfahrensweisen der obigen Beispiele, jedoch unter Anwendung der geeigneten PGF₂ β -Typ-Ausgangsmaterialien werden die 9-Desoxy-9 α ,6-nitrilo-cis-17,18-didehydro-PGF₁-Typ Verbindungen; die 6 α - oder 6 β -

9-Desoxy-6,9 α -imino-cis-17,18-didehydro-PGF₁-Typ Verbindungen oder die 6R- oder 6S-N-Methyl- oder N-Acetyl-9-desoxy-6,9 α -imino-cis-17,18-didehydro-PGF₁-Typ Verbindungen in Form der freien Säuren, Amide oder Ester erhalten, welche die folgenden Seitenkettensubstituenten aufweisen:

15-Methyl,
16-Methyl,
15,16-Dimethyl-,
16,16-Dimethyl-,
16-Fluor-,
15-Methyl-16-fluor-,
16,16-Difluor-,
15-Methyl-16,16-difluor-,
13,14-Dihydro-,
16-Methyl-13,14-dihydro-,
16,16-Dimethyl-13,14-dihydro-,
16-Fluor-13,14-dihydro-,
16,16-Difluor-13,14-dihydro-,
2,2-Difluor-,
2,2-Difluor-15-methyl-,
2,2-Difluor-16-methyl-,
2,2-Difluor-16,16-dimethyl-,
2,2-Difluor-16-fluor-,

2,2-Difluor-16,16-difluor-,
2,2-Difluor-13,14-dihydro-,
2,2-Difluor-16-methyl-13,14-dihydro-,
2,2-Difluor-16,16-dimethyl-13,14-dihydro-,
5 2,2,16-Trifluor-13,14-dihydro-,
2,2,16,16-Tetrafluor-13,14-dihydro-,
trans-2,3-Didehydro-,
trans-2,3-Didehydro-15-methyl-,
trans-2,3-Didehydro-16-methyl-,
10 trans-2,3-Didehydro-16,16-dimethyl-,
trans-2,3-Didehydro-16-fluor-,
trans-2,3-Didehydro-16,16-difluor-,
trans-2,3-Didehydro-13,14-dihydro-,
trans-2,3-Didehydro-16-methyl-13,14-dihydro-,
15 trans-2,3-Didehydro-16,16-dimethyl-13,14-dihydro-,
trans-2,3-Didehydro-16-fluor-13,14-dihydro-,
trans-2,3-Didehydro-16,16-difluor-13,14-dihydro-,
sowie ihre entsprechenden 11-Desoxy-PGF₁ und
11-Desoxy-11-hydroxymethyl-PGF₁ Analoga.
20 Im weiteren werden unter Anwendung der oben beschriebenen Verfahrensweisen die entsprechenden Hydrochloridsalze jeder der obigen Verbindungen sowie die pharmakologischen akzeptablen Kationen der obigen Verbindungen in Form der freien Säure hergestellt.