



SCHWEIZERISCHE Eidgenossenschaft
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 C 177/00

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



PATENT SCHRIFT A5

(11)

630 897

(21) Gesuchsnummer: 1026/77

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

(22) Anmeldungsdatum: 27.01.1977

(30) Priorität(en): 17.02.1976 US 658574

(72) Erfinder:
Herman Walden Smith, Kalamazoo/MI (US)

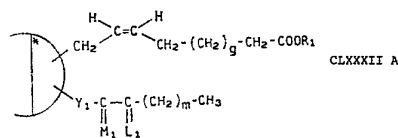
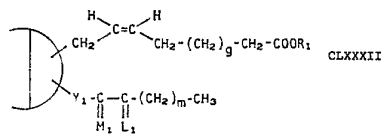
(24) Patent erteilt: 15.07.1982

(45) Patentschrift
veröffentlicht: 15.07.1982

(74) Vertreter:
E. Blum & Co., Zürich

(54) Verfahren zur Herstellung neuer Prostaglandin-Analoga mit Dreifachbindung zwischen C-13 und C-14.

(57) Es werden neue Prostaglandin-Analoga der Formeln

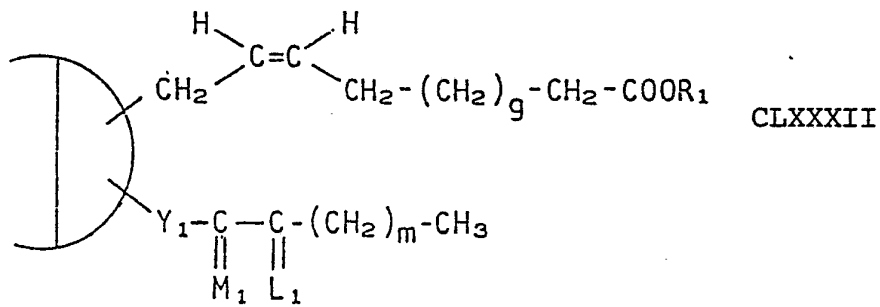


worin die Substituenten in den Ansprüchen definiert sind, hergestellt. Die Verbindungen der Formel CLXXXII werden hergestellt, indem man aus entsprechenden 14-Halogen-PGF-artigen Verbindungen Halogenwasserstoff zur Einführung einer 13,14-C≡C-Bindung abspaltet. Die Verbindungen der Formel CLXXXII A werden aus den Verbindungen der Formel CLXXXII erhalten, indem man die 9-Hydroxylgruppe zur Ketogruppe oxidiert.

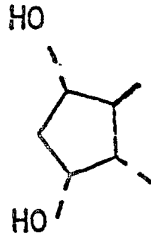
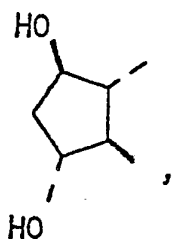
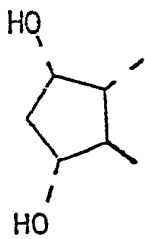
Die erhaltenen Verbindungen können für die gleichen Zwecke wie die entsprechend bekannten Prostaglandine verwendet werden.

PATENTANSPRÜCHE

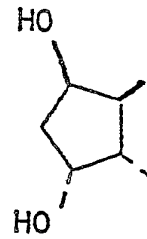
1. Verfahren zur Herstellung von neuen Prostaglandin-Analogen der Formel



worin D einen der Reste

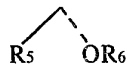


oder

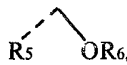


bedeutet,
 $\text{Y}_1 - \text{C} \equiv \text{C} -$ ist,
 g die Zahl 1, 2 oder 3 und m eine Zahl von 1 bis 5 ist,

M_1



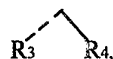
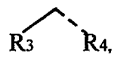
oder



bedeutet,

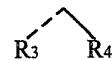
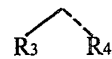
wobei R_5 und R_6 Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

L_1



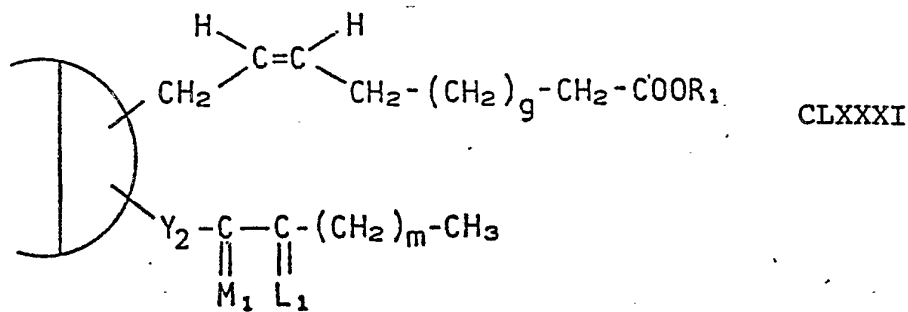
oder ein Gemisch aus

und



bedeutet,

35 worin R_3 und R_4 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, Methyl oder Fluor sind, unter der Massgabe, dass einer der Reste R_3 und R_4 nur dann Fluor ist, wenn der andere Wasserstoff oder Fluor bedeutet, und R_1 Wasserstoff, einen Alkylrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylrest mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, Aarylrest mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen, den Phenylrest, einen durch 1, 2 oder 3 Chloratome oder Alkylreste mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierten Phenylrest oder ein pharmakologisch zulässiges Kation darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



worin D, R_1 , L_1 , M_1 , g und m weiter oben definiert sind und Y_2 den Rest

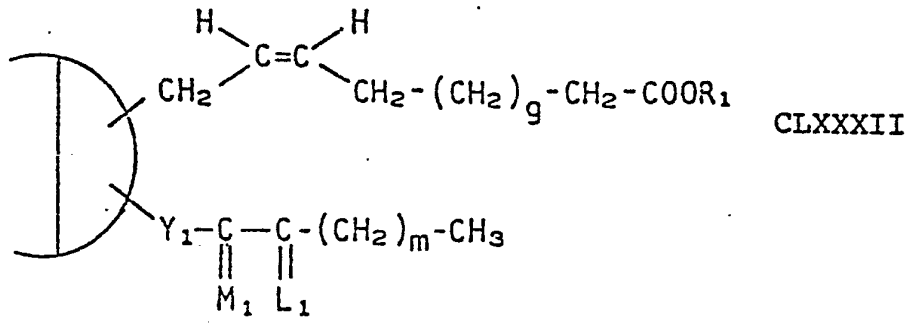
trans -CH=C(Hal)

bedeutet, worin Hal Chlor, Brom oder Jod ist, dehydrohalogeniert und erhaltene Verbindungen, in welchen R_1 Wasserstoff ist, gegebenenfalls in die entsprechenden Salze überführt.

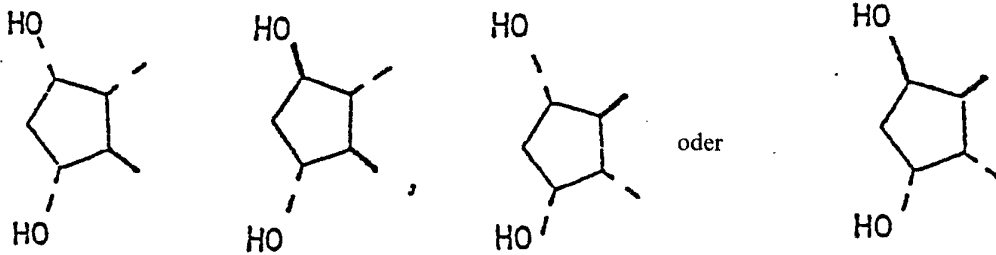
60 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man erhaltene Verbindungen, die als Säure vorliegen, in die entsprechenden Ester überführt.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man erhaltene Verbindungen, die als Ester vorliegen, zur freien Säure verseift.

65 4. Verfahren zur Herstellung von C₂-C₈-Alkanoaten von neuen Prostaglandin-Analogen der Formel

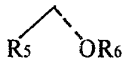


worin D einen der Reste

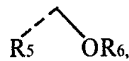


bedeutet,
 $\text{Y}_1 - \text{C} \equiv \text{C}$ - ist,
 g die Zahl 1, 2 oder 3 und m eine Zahl von 1 bis 5 ist,

M_1



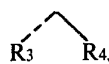
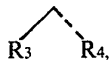
oder



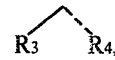
bedeutet,

wobei R_5 und R_6 Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

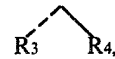
L_1



25 oder ein Gemisch aus



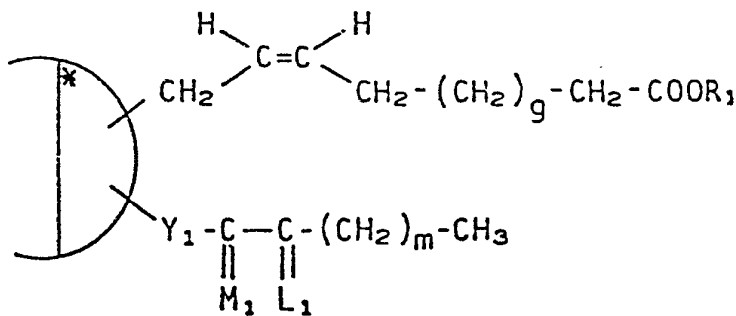
und



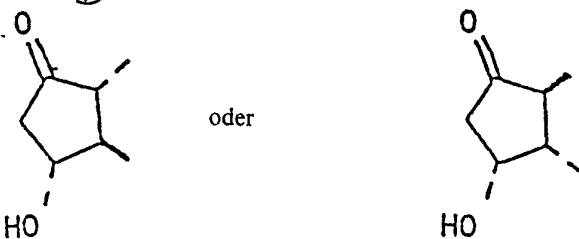
30 bedeutet,

worin R_3 und R_4 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, Methyl oder Fluor sind, unter der Massgabe, dass einer der Reste R_3 und R_4 nur dann Fluor ist, wenn der andere Wasserstoff oder Fluor bedeutet, und R_1 Wasserstoff, einen Alkylrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylrest mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, Aralkylrest mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen, den Phenylrest, einen durch 1, 2 oder 3 Chloratome oder Alkylreste mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierten Phenylrest oder ein pharmakologisch zuzüßiges Kation darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass man dem Verfahren gemäss Anspruch 1 eine Verbindung

45 Analogen der Formel



worin D^* einen der Reste

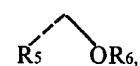
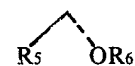


60 bedeutet,

$\text{Y}_1 - \text{C} \equiv \text{C}$ - ist,
 g die Zahl 1, 2 oder 3 und m eine Zahl von 1 bis 5 ist,

M_1

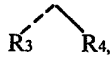
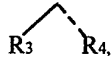
65 oder



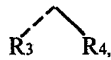
bedeutet,

wobei R₅ und R₆ Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

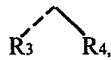
L₁



oder ein Gemisch aus



und



bedeutet,

worin R₃ und R₄, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, Methyl oder Fluor sind, unter der Massgabe, dass einer der Reste R₃ und R₄ nur dann Fluor ist, wenn der andere Wasserstoff oder Fluor bedeutet, und R₁ Wasserstoff, einen Alkylrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylrest mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, Alkylrest mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen, den Phenylrest, einen durch 1, 2 oder 3 Chloratome oder Alkylreste mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierten Phenylrest oder ein pharmakologisch zulässiges Kation darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren gemäss Anspruch 1 eine Verbindung der Formel CLXXXII herstellt und anschliessend die C-9-Hydroxylgruppe zur Oxogruppe oxidiert wird und erhaltene Verbindungen, in welchen R₁ Wasserstoff ist, gegebenenfalls in die entsprechenden Salze überführt.

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass man erhaltene Verbindungen, die als freie Säure vorliegen, in die entsprechenden Ester überführt.

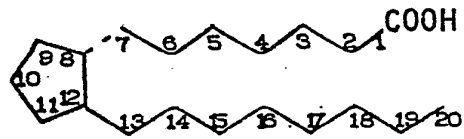
7. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass man erhaltene Verbindungen, die als Ester vorliegen, zur freien Säure verseift.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung neuer Analoga einiger bekannter Prostaglandine, die sich von den betreffenden bekannten Prostaglandinen dahingehend unterscheiden, dass sie eine Dreifachbindung zwischen C-13 und C-14 aufweisen, das heisst der C-13/C-14-Rest besteht aus -C≡C-.

Zu den bekannten Prostaglandinen gehören die PGE-Verbindungen, z.B. Prostaglandin E₁ (PGE₁), Prostaglandin E₂ (PGE₂), Prostaglandin E₃ (PGE₃) und Dihydroprostaglandin E₁ (Dihydro-PGE₁), ferner PGF_α-Verbindungen z.B. Prostaglandin F_{1α} (PGF_{1α}), Prostaglandin F_{2α} (PGF_{2α}), Prostaglandin F_{3α} (PGF_{3α}) und Dihydroprostaglandin F_{1α} (Dihydro-PGF_{1α}), ferner PGF_β-Verbindungen, z.B. Prostaglandin F_{1β} (PGF_{1β}), Prostaglandin F_{2β} (PGF_{2β}), Prostaglandin F_{3β} (PGF_{3β}) und Dihydroprostaglandin F_{1β} (Dihydro-PGF_{1β}), ferner PGA-Verbindungen, z.B. Prostaglandin A₁ (PGA₁), Prostaglandin A₂ (PGA₂), Prostaglandin A₃ (PGA₃) und Dihydroprostaglandin A₁ (Dihydro-PGA₁), und PGB-Verbindungen, z.B. Prostaglandin B₁ (PGB₁), Prostaglandin B₂ (PGB₂), Prostaglandin B₃ (PGB₃) und Dihydroprostaglandin B₁ (Dihydro-PGB₁).

Jedes dieser erwähnten bekannten Prostaglandine ist ein Derivat der Prostansäure, die folgende Formel und Bezifferung hat:

4



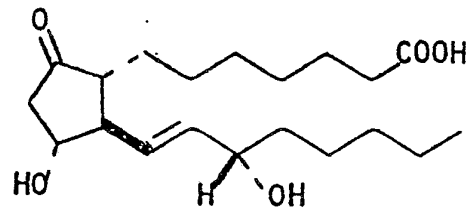
5

vergleiche z.B. Bergstrom et al., Pharmacol. Rev. 20, 1 (1968) und dortiger Literaturnachweis. Die systematische Bezeichnung für Prostansäure lautet 7-[(2β-Octyl)-cyclopent-1α-yl]-heptansäure.

Die genannten Prostaglandine besitzen folgende Formeln:

15

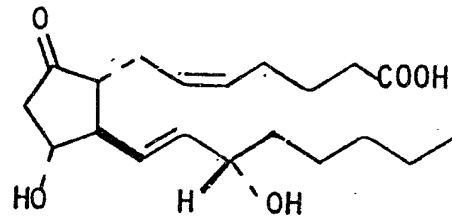
PGE₁:



20

25

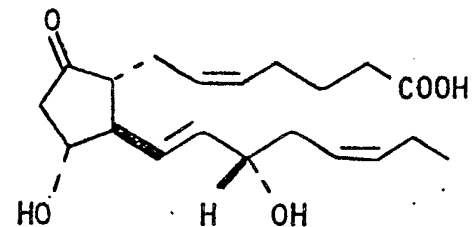
PGE₂:



30

35

PGE₃:

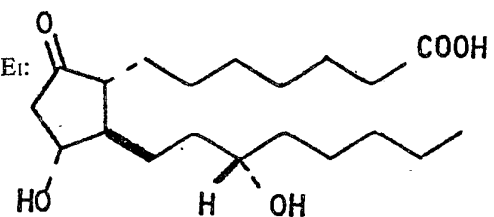


40

45

50

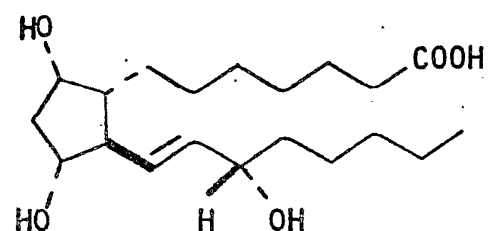
Dihydro-PGE₁:



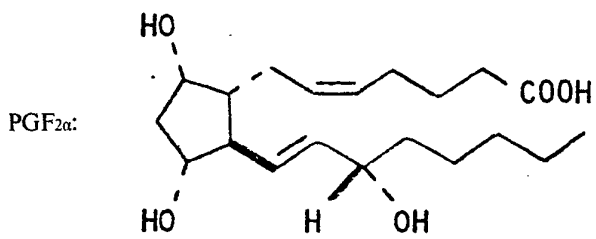
55

60

PGF_{1α}:



65



5

5

10

15

20

25

30

35

40

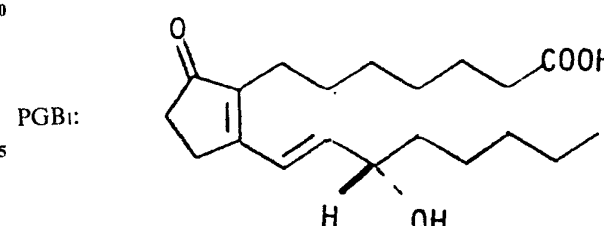
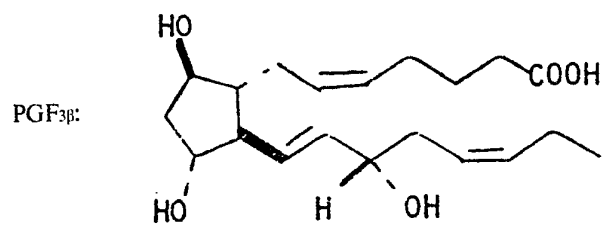
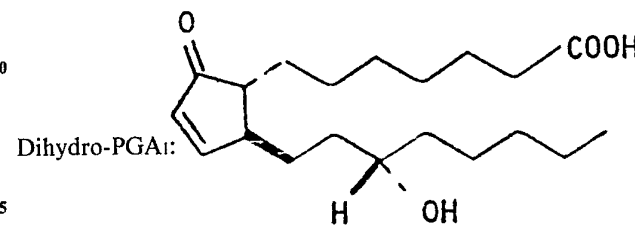
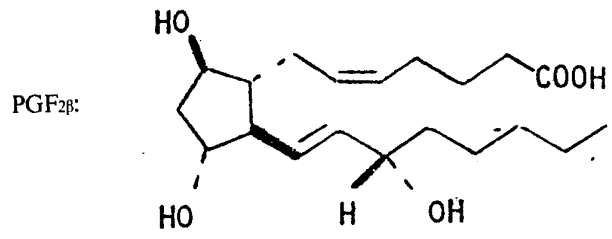
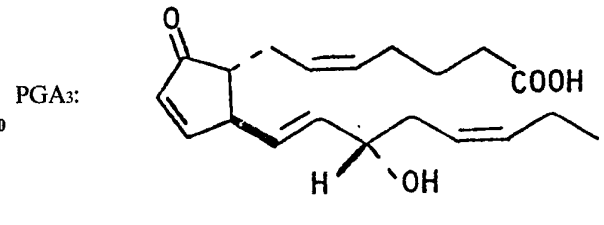
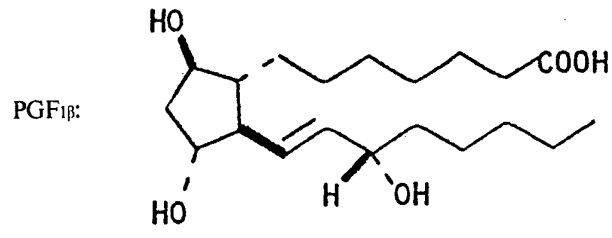
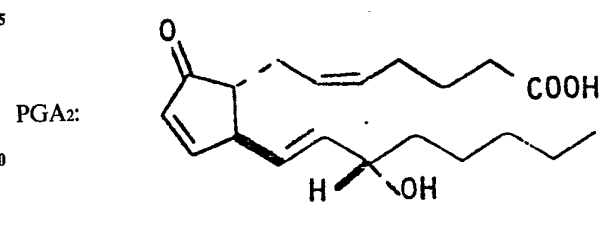
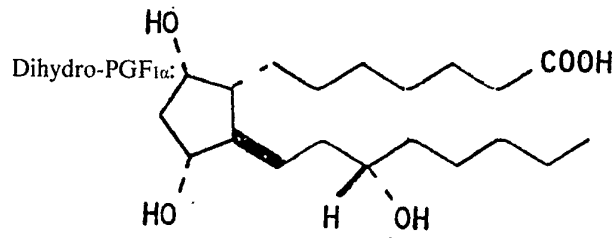
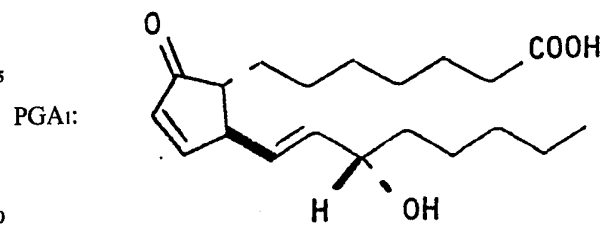
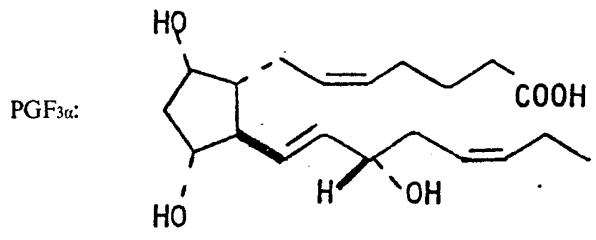
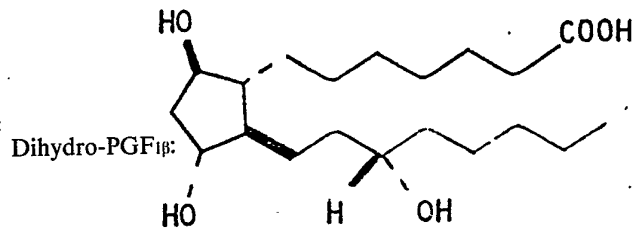
45

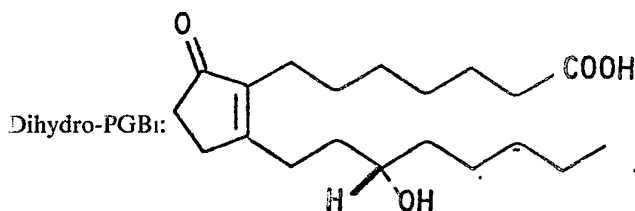
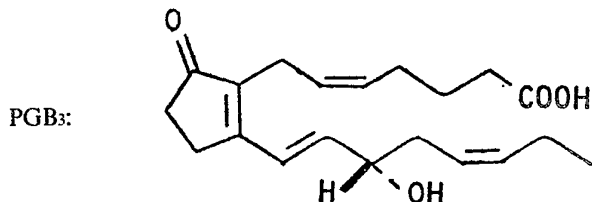
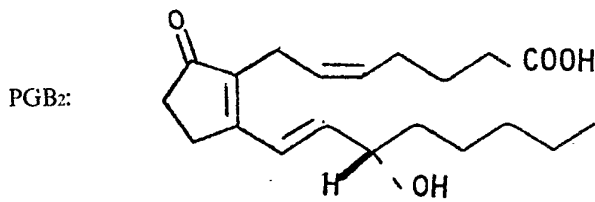
50

55

60

65





In den obigen Formeln wie auch in später gezeigten Formeln bezeichnen gestrichelte Linien zum Cyclopentanring Substituenten in α -Konfiguration, das heisst unterhalb der Ebene des Cyclopentanrings. Dick ausgezeichnete Bindungslinien zum Cyclopentanring bezeichnen Substituenten in β -Konfiguration, das heisst oberhalb der Ebene des Cyclopentanrings. Wellenlinien (\sim) bezeichnen die Bindung der Substituenten in α - oder β -Konfiguration oder in einem Gemisch aus α - und β -Konfiguration.

Die seitenkettenständige Hydroxylgruppe am C-15 liegt in den obigen Formeln in S-Konfiguration vor. Zur Diskussion der Stereochemie der Prostaglandine sei auf Nature 212, 38 (1966) verwiesen. Bezeichnungen wie C-13, C-14, C-15 und dergleichen beziehen sich auf dasjenige Kohlenstoffatom im Prostaglandin-Analogon, das sich in der Stellung befindet, die der Stellung mit gleicher Ziffer in der Prostansäure entspricht.

Moleküle der bekannten Prostaglandine besitzen mehrere Asymmetriezentren und können in racemischer (optisch inaktiver) Form oder in einer von zwei enantiomeren (optisch aktiven) Formen vorliegen, das heisst rechts- oder linksdrehend. Die gezeigten Formeln geben jeweils die spezielle optisch aktive Form des betreffenden Prostaglandins wieder, die man aus bestimmten Säugetiergeweben, z.B. Vesikulärdrüsen von Schafen, Schweinelunge oder menschlichem Samenplasma, oder durch Carbonyl- und/oder Doppelbindungsreduktion eines derartigen Prostaglandins erhält (siehe z.B. Bergstrom et al., loc. cit.). Die Spiegelbilder sämtlicher Formeln geben die anderen Enantiomeren der betreffenden Prostaglandine wieder. Die racemische Form eines Prostaglandins enthält die gleiche Anzahl enantiomerer Moleküle, und zur korrekten Darstellung des entsprechenden racemischen Prostaglandins benötigt man eine der obigen Formeln und deren Spiegelbild. Bei der späteren Verwendung der Bezeichnung Prostaglandin oder «PG» ist diejenige optisch aktive Form des Prostaglandins mit gleicher absoluter Konfi-

guration wie PGE₁ aus Säugetiergewebe zu verstehen. Soll auf die racemische Form eines dieser Prostaglandine Bezug genommen werden, so wird dem Prostaglandinnamen das Wort racemisch oder die Bezeichnung «dl» vorangestellt.

5 Unter einem «prostaglandinartigen» (PG-artigen) Produkt wird in vorliegender Beschreibung jedes Cyclopentanderivat verstanden, das für mindestens einen der bei den Prostaglandinen bekannten pharmakologischen Zwecke brauchbar ist.

10 Unter einem prostaglandinartigen Zwischenprodukt wird ein Cyclopentanderivat verstanden, welches zur Herstellung eines prostaglandinartigen Produkts geeignet ist.

15 Diejenigen Formeln, die ein prostaglandinartiges Produkt oder ein zur Herstellung eines prostaglandinartigen Produkts geeignetes Zwischenprodukt darstellen, geben jeweils das betreffende Stereoisomer des prostaglandinartigen Produkts mit gleicher relativer stereochemischer Konfiguration wie das betreffende Prostaglandin aus Säugetiergeweben oder das betreffende Stereoisomer des Zwischenprodukts, das zur Herstellung des genannten Stereoisomeren des prostaglandinartigen Produkts geeignet ist, wieder.

20 Unter einem «Prostaglandin-Analogon» wird dasjenige Stereoisomer eines prostaglandinartigen Produkts verstanden, das gleiche relative stereochemische Konfiguration wie das betreffende Prostaglandin aus Säugetiergeweben oder ein Gemisch aus diesem Stereoisomer und dessen Enantiomeren besitzt. Dient eine Formel zur Wiedergabe einer prostaglandinartigen Verbindung, so bezieht sich der Ausdruck Prostaglandin-Analogon auf die Verbindung dieser Formel oder ein Gemisch aus dieser Verbindung und ihren Enantiomeren.

25 Die verschiedenen vorstehend beschriebenen Prostaglandine, ihre Ester, Acylate und pharmakologisch zulässigen Salze sind äusserst wirksam hinsichtlich der Verursachung verschiedener biologischer Reaktionen, vergleiche z.B. Bergstrom et al., Pharmacol. Rev. 20, 1 (1968) und dortiger Literaturnachweis.

30 Bei den PGE-Verbindungen gehören zu diesen biologischen Reaktionen:

- 35 (a) Die Herabsetzung des Blutdrucks (gemessen z.B. an anästhetisierten und mit Pentolinium behandelten Ratten),
- (b) die Stimulierung der glatten Muskulatur (nachgewiesen z.B. an Tests mit Meerschweinchen-Ileum, Kaninchen-Duodenum oder Kolon von Wühlmäusen),
- (c) lipolytische Aktivität (nachgewiesen am Antagonismus gegen die durch Epinephrin induzierte Freisetzung von Glycerin aus isolierten Rattenfettpolstern),
- 40 (d) die Inhibierung der Magensekretion und Verminderung unerwünschter gastrointestinaler Effekte bei systemischer Verabreichung von Prostaglandinsynthetase-Inhibitoren,
- (e) die Bekämpfung von Krämpfen und Erleichterung der Atmung bei asthmatischen Zuständen,
- 45 (f) das Anschwellen der Nasenräume,
- (g) die Verminderung der Blutplättchen-Haftung (nachgewiesen an der Haftung der Blutplättchen an Glas) und die Inhibierung der durch verschiedene physikalische Einwirkungen (z.B. Arterienverletzung) oder chemische Einwirkungen (z.B. ATP, ADP, Serotonin, Thrombin und Kollagen), verursachten Blutplättchenaggregation und Thrombusbildung,

(h) die Einwirkung auf die Fortpflanzungsorgane von Säugetieren als Mittel zur Einleitung der Wehen, zum Abort, als Zervikaldilatoren, Regulatoren der Brunst und des Menstruationszyklus und

(j) die Beschleunigung des Wachstums von Epidermiszellen und Keratin bei Tieren.

Bei den PGF_α-Verbindungen gehören zu diesen biologischen Reaktionen:

(a) Die Erhöhung des Blutdrucks (gemessen z.B. an anästhetisierten und mit Pentolinium behandelten Ratten),

(b) die Stimulierung der glatten Muskulatur (nachgewiesen z.B. an Tests mit Meerschweinchen-Ileum, Kaninchen-Duodenum oder Kolon von Wühlmäusen),

(c) die Inhibierung der Magensekretion und Verminderung unerwünschter gastrointestinaler Effekte bei systemischer Verabreichung von Prostaglandinsynthetase-Inhibitoren,

(d) die Bekämpfung von Krämpfen und Erleichterung der Atmung bei asthmatischen Zuständen,

(e) das Anschwellen der Nasenräume,

(f) die Verminderung der Blutplättchen-Haftung (nachgewiesen an der Haftung der Blutplättchen an Glas) und die Inhibierung der durch verschiedene physikalische Einwirkungen (z.B. Arterienverletzung) oder chemische Einwirkungen (z.B. ADP, ATP, Serotonin, Thrombin und Kollagen) verursachten Blutplättchenaggregation und Thrombusbildung und

(g) die Einwirkung auf die Fortpflanzungsorgane von Säugetieren als Mittel zur Einleitung der Wehen, zum Abort, als Zervikaldilatoren, Regulatoren der Brunst und des Menstruationszyklus.

Bei den PGF_β-Verbindungen gehören zu diesen biologischen Reaktionen:

(a) Die Herabsetzung des Blutdrucks (gemessen z.B. an anästhetisierten und mit Pentolinium behandelten Ratten),

(b) die Stimulierung der glatten Muskulatur (nachgewiesen an Tests mit Meerschweinchen-Ileum, Kaninchen-Duodenum oder Kolon von Wühlmäusen),

(c) die Inhibierung der Magensekretion und Verminderung unerwünschter gastrointestinaler Effekte bei systemischer Verabreichung von Prostaglandinsynthetase-Inhibitoren,

(d) die Bekämpfung von Krämpfen und Erleichterung der Atmung bei asthmatischen Zuständen,

(e) das Anschwellen der Nasenräume,

(f) die Verminderung der Blutplättchen-Haftung (nachgewiesen an der Haftung der Blutplättchen an Glas) und die Inhibierung der durch verschiedene physikalische Einwirkungen (z.B. Arterienverletzung) oder chemische Einwirkungen (z.B. ADP, ATP, Serotonin, Thrombin und Kollagen) verursachten Blutplättchen-Aggregation und Thrombusbildung und

(g) die Einwirkung auf die Fortpflanzungsorgane von Säugetieren als Mittel zur Einleitung der Wehen, zum Abort, als Zervikaldilatoren, Regulatoren der Brunst und des Menstruationszyklus.

5

Bei den PGA-Verbindungen gehören zu diesen biologischen Reaktionen:

(a) Die Herabsetzung des Blutdrucks (gemessen z.B. an 10 anästhetisierten und mit Pentolinium behandelten Ratten),

(b) die Stimulierung der glatten Muskulatur (nachgewiesen an Tests mit Meerschweinchen-Ileum, Kaninchen-Duodenum oder Kolon von Wühlmäusen),

15

(c) die Inhibierung der Magensekretion und Verminderung unerwünschter gastrointestinaler Effekte bei systemischer Verabreichung von Prostaglandinsynthetase-Inhibitoren,

20

(d) die Bekämpfung von Krämpfen und Erleichterung der Atmung bei asthmatischen Zuständen,

25

(e) das Anschwellen der Nasenräume und

(f) die Erhöhung des Blutflusses in der Niere.

Bei den PGB-Verbindungen gehören zu diesen biologischen Reaktionen:

30

(a) Die Stimulierung der glatten Muskulatur (nachgewiesen an Tests mit Meerschweinchen-Ileum, Kaninchen-Duodenum oder Kolon von Wühlmäusen) und

35

(b) die Beschleunigung des Wachstums von Epidermiszellen und Keratin bei Tieren.

40

Auf Grund dieser biologischen Reaktionen sind diese bekannten Prostaglandine nützlich zur Untersuchung, Verhütung, Bekämpfung oder Erleichterung zahlreicher Krankheiten und unerwünschter physiologischer Zustände bei Vögeln und Säugetieren einschliesslich Menschen, landwirtschaftlichen Nutztieren, Haustieren und zoologischen Arten sowie Laboratoriumstieren wie Mäusen, Ratten, Kaninchen und Affen.

45

Die vorstehend als hypotensive Mittel bezeichneten Prostaglandine eignen sich zur Herabsetzung des Blutdrucks bei Säugetieren und Menschen. Zu diesem Zweck werden die Verbindungen intravenös infundiert in einer Menge von etwa 0,01 bis etwa 50 µg/kg Körpergewicht pro Minute oder in einer oder mehreren Dosen von etwa 25 bis 500 µg/kg Körpergewicht pro Tag.

50

Die PGF_α-Verbindungen sind brauchbar zur Erhöhung des Blutdrucks bei Säugetieren und Menschen. Diese Verbindungen eignen sich daher zur Behandlung von Schocks (hämorrhagischer Schock, Endotoxin-Schock, cardiogener Schock, chirurgischer Schock oder toxischer Schock). Der Schock ist gekennzeichnet durch Blässe und feuchtkalte Haut, verminderten Blutdruck, schwachen und schnellen Puls, verminderte Atmung, Unruhe, Angst und gelegentlich Bewusstlosigkeit. Der Schock erfolgt gewöhnlich nach Verletzungen und Traumen. Fachmännische und rasche Notmassnahmen sind erforderlich, um derartige Schockzustände erfolgreich zu behandeln. Die Prostaglandine sind in Kombination mit einem zur intramuskulären, intravenösen oder subkutanen Verabreichung geeigneten pharmazeutischen Träger insbesondere in den frühen Stadien des Schocks brauchbar, in denen eine Erhöhung des Blutdrucks einen kri-

65

tischen Faktor darstellt, zur Unterstützung und Aufrechterhaltung des erforderlichen Blutflusses, zur Perfundierung der lebenswichtigen Organe und zur Ausübung einer Druckreaktion durch Verengung der Venen und Erhöhung des Blutdrucks auf normale Werte. Die Prostaglandine sind daher brauchbar zur Verhütung eines irreversiblen Schocks, der durch einen starken Blutdruckabfall, Venenerweiterung und Ansammlung von venösem Blut gekennzeichnet ist. Bei der Schockbehandlung wird das Prostaglandin in einer Menge von 0,1–25 mcg/kg/Min. infundiert. Es kann mit Vorteil mit bekannten Vasokonstriktoren wie Phenoxybenzamin, Norepinephrin oder dergleichen kombiniert werden. Bei der Behandlung von Schocks wird das Prostaglandin ferner zweckmässig mit Steroiden kombiniert (z.B. Hydrocortison oder Methylprednisolon), mit Tranquilizern und Antibiotika (z.B. Lincomycin oder Clindamycin).

Die als wirksamen Stimulatoren der glatten Muskulatur genannten Verbindungen sind auch hochaktiv bei der Verstärkung anderer bekannter Stimulantien der glatten Muskulatur, beispielsweise von Oxytocin-Mitteln wie Oxytocin und den verschiedenen Mutterkornalkaloiden einschliesslich ihren Derivaten und Analoga. Diese Verbindungen sind daher beispielsweise brauchbar anstelle von oder zusammen mit weniger als den üblichen Mengen dieser bekannten Stimulatoren, z.B. zur Erleichterung der Symptome von paralytischem Ileus oder zur Bekämpfung oder Verhütung atonischer Uterus-Blutung nach Fehlgeburt oder Entbindung, zur Abstossung der Plazenta wie auch während des Wochenbetts. Für die letzteren Zwecke wird das Prostaglandin durch intravenöse Infusion direkt nach der Fehlgeburt oder Entbindung in einer Dosis von etwa 0,01 bis etwa 50 µg/kg Körpergewicht pro Minute verabreicht, bis der gewünschte Effekt erzielt ist. Nachfolgende Dosen werden während des Wochenbetts in einer Menge von 0,01 bis 2 mg/kg Körpergewicht pro Tag intravenös, subkutan oder intramuskulär injiziert oder infundiert, wobei die genaue Dosis von Alter, Gewicht und Zustand des Patienten abhängt.

Wie erwähnt, sind die PGE-Verbindungen wirksame Antagonisten der durch Epinephrin induzierten Mobilisierung freier Fettsäuren. Aus diesem Grund eignet sich diese Verbindung in der experimentellen Medizin zu Untersuchungen in vitro und in vivo an Säugetieren wie Kaninchen und Ratten und beim Menschen, die zum Verständnis, zur Vorbeugung, Erleichterung und Heilung von Krankheiten dienen, die mit abnormaler Lipidmobilisierung und hohem Gehalt an freien Fettsäuren verbunden sind, z.B. Diabetes mellitus, Gefässkrankheiten und Hyperthyroidismus.

Diejenigen Prostaglandine, die vorstehend als brauchbar zur Herabsetzung und Steuerung übermässiger Magensekretion bezeichnet wurden, vermindern oder verhüten auf diese Weise Geschwürbildung im Magen und Darm und beschleunigen die Heilung bereits vorhandener Geschwüre im gastrointestinalen Trakt. Für diesen Zweck werden die Verbindungen intravenös, subkutan oder intramuskulär injiziert oder infundiert, bei einer Infusionsdosis von etwa 0,1 bis etwa 500 µg/kg Körpergewicht pro Minute, oder mit einer Gesamtdosis pro Tag durch Injektion oder Infusion von etwa 0,1 bis 20 mg/kg Körpergewicht verabreicht, wobei die genaue Menge von Alter, Gewicht und Zustand des Patienten oder Tieres und der Häufigkeit und Art der Verabreichung abhängt.

Diese Verbindungen sind auch brauchbar zur Verminderung unerwünschter gastrointestinaler Effekte, die aus der systemischen Verabreichung entzündungshemmender Prostaglandin-synthetase-Inhibitoren resultieren, und sie werden zu diesem Zweck durch gleichzeitige Verabreichung des Prostaglandins mit dem entzündungshemmenden Prostaglandinsynthetase-Inhibitor gegeben. In der US-PS

3 781 429 wird beschrieben, dass die ulzerogene Wirkung von bestimmten, nicht aus Steroiden bestehenden Entzündungshemmern bei Ratten durch gleichzeitige orale Verabreichung bestimmter Prostaglandine der E- und A-Reihe einschliesslich PGE₁, PGE₂, PGE₃, 13,14-Dihydro-PGE₁ und der betreffenden 11-Deoxy-PGE- und -PGA-Verbindungen inhibiert wird. Prostaglandine sind beispielsweise brauchbar zur Verminderung der unerwünschten Effekte auf Magen und Darm, die aus der systemischen Verabreichung von Indomethacin, Phenylbutazon oder Aspirin resultieren. Diese Substanzen werden in der US-PS 3 781 429 als keine Steroide darstellende Entzündungshemmer genannt. Sie sind gleichzeitig als Prostaglandinsynthetase-Inhibitoren bekannt.

Der entzündungshemmende Synthetase-Inhibitor, z.B. Indomethacin, Aspirin oder Phenylbutazon, wird in bekannter Weise verabreicht, um einen entzündlichen Zustand zu erleichtern, beispielsweise in einem beliebigen bekannten Dosierungsschema zur systemischen Verabreichung.

Das Prostaglandin wird zusammen mit dem entzündungshemmenden Prostaglandinsynthetase-Inhibitor entweder auf gleichem oder verschiedenem Weg verabreicht. Wird beispielsweise die entzündungshemmende Substanz oral verabreicht, so kann auch das Prostaglandin oral oder aber rektal in Form von Suppositorien oder bei Frauen in Form von Vaginalsuppositorien oder einer vaginalen Vorrichtung zur langsamen Abgabe (siehe z.B. die US-PS 3 545 439) gegeben werden. Wird hingegen die entzündungshemmende Substanz rektal verabreicht, so kann man das Prostaglandin ebenfalls rektal verabreichen. Ferner ist orale oder bei Frauen auch vaginale Verabreichung möglich. Ist der Verabreichungsweg für entzündungshemmende Substanz und Prostaglandin derselbe, so vereint man zweckmässig beide Substanzen in einer einzigen Dosierungsform.

Das Dosierungsschema für das Prostaglandin hängt in diesem Fall von verschiedenen Faktoren einschliesslich Typ, Alter, Gewicht, Geschlecht und medizinischem Zustand des Säugetiers, dem Dosierungsschema des entzündungshemmenden Synthetase-Inhibitors, der Empfindlichkeit des Säugetiers auf den Synthetase-Inhibitor bezüglich der Magen/Darmwirkung und dem zu verabreichenden Prostaglandin ab. So empfindet z.B. nicht jeder Patient, der eine entzündungshemmende Substanz benötigt, die gleichen unangenehmen gastrointestinalen Effekte. Diese ändern sich häufig in Art und Ausmass. Es liegt im Erfahrungsbereich des Arztes oder Tierarztes festzustellen, ob die Verabreichung der entzündungshemmenden Substanz unerwünschte gastrointestinale Effekte beim Mensch oder Tier erzeugt und die wirksame Menge des Prostaglandins zu verschreiben, mit der diese Effekte im wesentlichen eliminiert werden können.

Die als zur Behandlung von Asthma geeignet bezeichneten Prostaglandine sind beispielsweise brauchbar als Bronchodilatoren oder als Inhibitoren von Mediatoren wie SRS-A und Histamin, die aus durch einen Antigen/Antikörper-Komplex aktivierten Zellen freigesetzt werden. Die Verbindungen bekämpfen daher Krämpfe und erleichtern das Atmen bei Zuständen wie Bronchialasthma, Bronchitis, Bronchiectase, Pneumonie und Emphysem. Für diese Zwecke werden die Verbindungen in verschiedenen Dosierungsformen verabreicht, z.B. oral in Form von Tabletten, Kapseln oder Flüssigkeiten, rektal in Form von Suppositorien, parenteral, subkutan oder intramuskulär, wobei intravenöse Verabreichung in Notsituationen bevorzugt wird, durch Inhalieren in Form von Aerosolen oder Lösungen für Vernebelungsgeräte oder durch Schnupfen in Form von Pulvern. Dosen von etwa 0,01 bis 5 mg/kg Körpergewicht werden 1 bis 4mal täglich angewandt, wobei die genaue Menge von Alter, Gewicht und Zustand des Patienten und

Häufigkeit und Art der Verabreichung abhängt. Für obige Zwecke können diese Prostaglandine mit Vorteil mit anderen Anti-Asthmatika kombiniert werden, beispielsweise mit Sympathomimetica (Isoproterenol, Phenylephrin, Epinephrin und dergleichen) Xanthinderivaten (Theophyllin und Aminophyllin) und Corticosteroiden (ACTH und Prednisolon). Bezüglich der Verwendung dieser Verbindungen wird auf die US-PS 3 644 638 verwiesen.

Die als zum Abschwellen der Nase geeignet bezeichneten Prostaglandine sind für diesen Zweck brauchbar in Dosen von etwa 10 µg bis etwa 10 mg/ml eines pharmakologisch geeigneten flüssigen Trägers oder in Form eines Aerosol-Sprays, jeweils zur topischen Anwendung.

Die vorstehend entsprechend erwähnten Prostaglandine sind brauchbar zur Inhibierung der Blutplättchen-Aggregation, zur Verminderung der Haftneigung der Plättchen und zur Beseitigung oder Verhütung von Thromben bei Säugetieren einschliesslich Menschen, Kaninchen und Ratten. Beispielsweise sind die Verbindungen brauchbar zur Behandlung und Verhütung von Myocard-Infarkten, zur Behandlung und Verhütung post-operativer Thrombosen, zur Beschleunigung der Öffnung von Gefässpfropfen nach chirurgischen Eingriffen und zur Behandlung von Krankheitszuständen wie Atherosclerose, Arteriosclerose, Blutgerinnung durch Lipämie, sowie gegen andere klinische Zustände, bei denen die zu Grunde liegende Ätiologie mit einem Lipid-Ungleichgewicht oder mit Hyperlipidämie zusammenhängt. Für die genannten Zwecke werden die Verbindungen systemisch, z.B. intravenös, subkutan, intramuskulär oder in Form steriler Implantate zur verlängerten Wirkung verabreicht. Zur raschen Aufnahme, insbesondere in Notsituationen, wird die intravenöse Verabreichung bevorzugt. Man verwendet Dosen von etwa 0,05 bis etwa 20 mg/kg Körpergewicht pro Tag, wobei die genaue Menge von Alter, Gewicht und Zustand des Patienten und der Häufigkeit und Art der Verabreichung abhängt.

Diese Verbindungen sind auch brauchbar als Zusätze zu Blut, Blutprodukten, Blutersatz und anderen Flüssigkeiten, die zur künstlichen ausserkörperlichen Zirkulation und Perfusion isolierter Körperteile, z.B. von Gliedern und Organen verwendet werden, die sich noch am Spenderkörper befinden, davon abgetrennt und konserviert oder zur Transplantation vorbereitet sind oder sich bereits am Körper des Empfängers befinden. Während dieser Zirkulationen neigen aggregierte Blutplättchen zur Blockierung der Blutgefässe und von Teilen der Zirkulationsvorrichtung. Diese Blockierung wird bei Anwesenheit der obigen Verbindungen vermieden. Für den genannten Zweck werden die Verbindungen allmählich oder in einer oder mehreren Portionen dem zirkulierenden Blut, dem Blut des Spenders, dem perfundierten Körperteil, dem Empfänger oder zwei oder sämtlichen dieser Stadien in einer stetigen Gesamtdosis von etwa 0,001 bis 10 mg/l zirkulierender Flüssigkeit zugesetzt. Die Verbindungen sind insbesondere brauchbar unter Verabreichung an Laboratoriumstiere wie Katzen, Hunde, Kaninchen, Affen und Ratten zur Entwicklung neuer Methoden und Techniken zur Organ- und Gliedertransplantation.

Die Prostaglandine, die als brauchbar anstelle von Oxytocin bezeichnet wurden, werden verwendet zur Einleitung der Wehen bei tragenden weiblichen Tieren wie Kühen, Schafen und Schweinen, und beim Menschen, bei oder nahe beim Geburtszeitpunkt, oder bei intrauterinem Tod des Fötus von etwa 20 Wochen vor dem Geburtszeitpunkt an. Zu diesem Zweck werden die Verbindungen intravenös mit einer Dosis von 0,01 bis 50 µg/kg Körpergewicht pro Minute infundiert, bis oder nahezu bis zur Beendigung der zweiten Wehenstufe, das heisst der Austossung des Fötus. Die Verbindungen sind besonders dann brauchbar, wenn ein oder meh-

rere Wochen nach dem Geburtszeitpunkt die natürlichen Wehen noch nicht eingesetzt haben, oder 12 bis 60 Stunden nach dem Reissen der Membran, ohne dass die natürlichen Wehen begonnen haben. Auch orale Verabreichung ist möglich.

Diese Verbindungen eignen sich ferner zur Steuerung des Empfängniszyklus bei menstruierenden weiblichen Säugetieren und Menschen. Unter menstruierenden weiblichen Säugetieren werden solche verstanden, die bereits die zur Menstruation erforderliche Reife haben, jedoch noch nicht so alt sind, dass die regelmässige Menstruation aufgehört hat. Zu obigem Zweck wird das Prostaglandin systematisch in einer Menge von 0,01 bis etwa 20 mg/kg Körpergewicht verabreicht, zweckmässig während des Zeitraums, der etwa mit dem Zeitpunkt der Ovulation beginnt und etwa zum Zeitpunkt der Menses oder kurz zuvor endet. Auch intravaginale und intrauterine Verabreichung sind möglich. Ferner wird die Austossung eines Embryo oder Fötus durch ähnliche Verabreichung der Verbindung während des ersten oder zweiten Drittels der normalen Tragzeit oder Schwangerschaft verursacht.

Diese Verbindungen sind ferner brauchbar zur Erzeugung einer Zervikalerweiterung bei tragenden und nicht-tragenden weiblichen Säugetieren für gynäkologische und geburtshelferische Zwecke. Bei der durch diese Verbindungen verursachten Einleitung der Wehen und beim klinischen Abort wird ebenfalls eine Zervikalerweiterung beobachtet. In Fällen von Unfruchtbarkeit dient die durch diese Verbindungen verursachte Zervikalerweiterung zur Erleichterung der Spermabewegung zum Uterus. Die durch Prostaglandine hervorgerufene Zervikalerweiterung ist auch nützlich in der operativen Gynäkologie wie z.B. bei D und C (Zervikalerweiterung und Uterus-Curettag), wo eine mechanische Erweiterung eine Perforation des Uterus, Zervikalzerrungen oder Infektionen verursachen kann. Sie ist auch vorteilhaft bei diagnostischen Verfahren, bei denen eine Erweiterung zur Gewebeuntersuchung erforderlich ist. Für diese Zwecke wird das Prostaglandin lokal oder systemisch verabreicht.

Beispielsweise wird das Prostaglandin oral oder vaginal in Dosen von etwa 5 bis 50 mg/Behandlung an eine erwachsene Frau, mit 1 bis 5 Behandlungen pro 24 Stunden, verabreicht. Das Prostaglandin kann auch intramuskulär oder subkutan in Dosen von etwa 1 bis 25 mg/Behandlung gegeben werden. Die genauen Mengen hängen von Alter, Gewicht und Zustand des Patienten oder Tieres ab.

Diese Verbindungen sind ferner brauchbar bei Nutztieren als Abtreibungsmittel (insbesondere bei zur Schlachtung vorgesehenen Färsen) und als Hilfsmittel zur Ermittlung der Brunst und zur Regulierung oder Synchronisierung der Brunst. Zu den Nutztieren gehören Pferde, Rinder, Schafe und Schweine. Die Regulierung oder Synchronisierung der Brunst erlauben eine wirksamere Beeinflussung von Empfängnis und Wehen und ermöglichen es dem Herdenbesitzer, dass alle weiblichen Tiere in kurzen vorbestimmten Zeiträumen gebären. Dies führt zu einem höheren Prozentanteil an Lebendgeburten als bei natürlichem Ablauf. Das Prostaglandin wird injiziert oder im Futter verabreicht in Mengen von 0,1 bis 100 mg/Tier/Tag und kann mit anderen Mittel wie Steroiden kombiniert werden. Die Dosierungsschemen hängen von der behandelten Tierart ab. So erhalten beispielsweise Stuten die Prostaglandine 5 bis 8 Tage nach Ovulation und kehren zur Brunst zurück. Rindvieh wird in regelmässigen Abständen innerhalb einer 3-Wochen-Periode behandelt, damit sämtliche Tiere zur gleichen Zeit brünstig werden.

Die PGA-Verbindungen, ihre Derivate und Salze erhöhen den Blutfluss in der Säugetierniere, wodurch Volumen und Elektrolytgehalt des Urins erhöht werden. Die PGA-Verbindungen sind daher brauchbar bei Nierendysfunktion, insbe-

sondere bei Blockierung der Nierengefässchicht. Die PGA-Verbindungen sind beispielsweise nützlich zur Erleichterung oder Behebung von Ödemen, die aus massiven Oberflächenverbrennungen resultieren, und zur Behandlung von Schocks. Zu diesen Zwecken werden die PGA-Verbindungen vorzugsweise zunächst intravenös injiziert in einer Menge von 10 bis 1000 µg/kg Körpergewicht oder intravenös infundiert in einer Menge von 0,1 bis 20 µg/kg Körpergewicht pro Minute, bis der erwünschte Effekt erzielt ist. Anschliessende Dosen können intravenös, intramuskulär oder subkutan injiziert oder infundiert werden in Mengen von 0,05 bis 2 mg Körpergewicht pro Tag.

Die als Beschleuniger des Wachstums von Epidermiszellen und Keratin bezeichneten Verbindungen sind brauchbar bei Menschen und Tieren einschliesslich Nutztieren, Haustieren, zoologischen Arten und Laboratoriumstieren. Man verwendet die Verbindungen zur Förderung und Beschleunigung der Heilung beschädigter Haut, beispielsweise bei Verbrennungen, Wunden, Abschürfungen und nach chirurgischen Eingriffen. Die Verbindungen sind weiterhin brauchbar zur Förderung und Beschleunigung des Anwachsens von Hautstücken (autografts), insbesondere kleinen tiefen (Davis-)Einsätzen, die hautfreie Stellen überdecken sollen durch anschliessendes Wachstum nach Aussen, und zur Verzögerung einer Abstossung eigener Haut (homo-grafts).

Für die genannten Zwecke werden die Verbindungen vorzugsweise topisch oder nahe der Stelle, an der Zellwachstum oder Keratinbildung erwünscht sind, vorzugsweise als Aerosol-Flüssigkeit oder feinteiliges Pulver, Spray, als isotonische Lösung im Fall feuchter Umschläge oder als Lotion, Creme oder Salbe zusammen mit üblichen pharmazeutisch zulässigen Verdünnungsmitteln verabreicht. In manchen Fällen, beispielsweise bei starkem Flüssigkeitsverlust als Folge grossflächiger Verbrennungen oder Hautverlust aus anderen Gründen empfiehlt sich eine systemische Verabreichung, z.B. durch intravenöse Injektion oder Infusion, allein oder in Kombination mit der üblichen Infusion von Blut, Plasma oder Blutersatz. Weitere Verabreichungswege sind die subkutane oder intramuskuläre Verabreichung nahe der zu behandelnden Stelle, die orale, sublinguale, buccale, rektale oder vaginale Verabreichung.

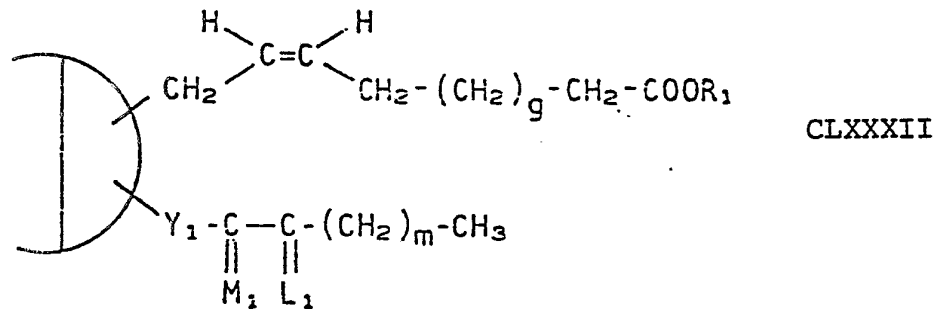
Die genaue Dosis hängt von der Art der Verabreichung, Alter, Gewicht und Zustand des Patienten ab. Beispielsweise

verwendet man in einem nassen Umschlag zur topischen Anwendung bei Verbrennungen zweiten und/oder dritten Grades mit Bereichen von 5 bis 25 cm² zweckmässig eine isotonische wässrige Lösung mit 1 bis 500 µg/ml Prostaglandin. Insbesondere bei topischer Anwendung werden diese Prostaglandine zweckmässig mit Antibiotika wie z.B. Gentamycin, Neomycin, Polymixin, Bacitracin, Spectinomycin und Oxytetracyclin, mit anderen antibakteriellen Mitteln wie z.B. Mafenid-hydrochlorid, Sulfadiazin, Furazoliumchlorid und Nitrofurazon und mit Corticoidsteroiden, z.B. Hydrocortison, Prednisolon, Methylprednisolon und Fluggprednisolon eingesetzt, wobei diese Zusätze in der Kombination jeweils in der bei ihrer alleinigen Verwendung üblichen Konzentration verwendet werden.

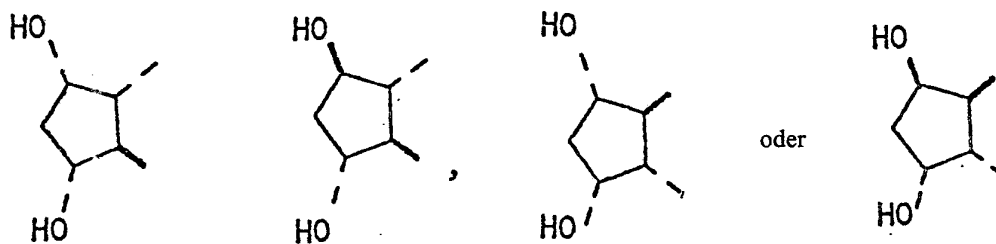
Es sind bestimmte PG₂-artige Verbindungen bekannt, bei welchen der C-13/C-14-Anteil aus einer -C≡C-Gruppe besteht. Z.B. wurden von Gandolfi C., et al., *Il Farmaco*, 27, 1125, 13,14-Didehydro-PGF_{2α} und 13,14-Didehydro-PGE₂ und deren 15-Epimere beschrieben. Die ZA-PS 73-2329 (Derwent Farmdoc CPI 54179U) beschreibt 13,14-Didehydro-PGF_{2α}-, -PGF_{2β}-, -PGE₂- und -PGA₂-artige Verbindungen mit fakultativer C-16-Alkylsubstitution und fakultativer Oxa- oder Thia-Substitution am C-3. Die genannte ZA-PS beschreibt auch das 8β, 12α-Stereoisomer der vorstehend beschriebenen Verbindungen; zur Offenbarung von 13,14-Didehydro-PGF_{2α} siehe auch J. Fried, et al., *Tetrahedron Letters*, 3899 (1963).

Ferner sind auch bestimmte 13,14-Didehydro-PG₁-artige Verbindungen bekannt, siehe z.B. J. Fried, et al., *Annals of the New York Academy of Science* 18, 38 (1971), wo das 7-Oxa-13,14-didehydro-PGF_{1α} offenbart wird. R. Pappo, et al., *Tetrahedron Letters*, 2627, 2630 (1972) beschreiben racemisches 13,14-Dihydro-11β-PGE₁, und R. Pappo, et al., *Annals of the New York Academy of Science* 18, 64 (1971) das 13,14-Didehydro-11β-PGB₁. Schliesslich beschreiben folgende Patentschriften 13,14-Dihydro-PGB₁-artige Verbindungen, BE-PS 777 022 (Derwent Farmdoc CPI 43791T), DOS 1 925 672 (Derwent Farmdoc CPI 41 084) und DOS 2 357 781 (Derwent Farmdoc 42046V).

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Prostaglandin-Analoga, Ester dieser Analoga und pharmakologisch zulässige Salze, ferner von C₂-C₈-Alkanoaten dieser Analoga der Formel



worin D einen der Reste



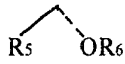
bedeutet,

$Y_1-C\equiv C-$ ist,

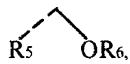
g die Zahl 1, 2 oder 3 und

m eine Zahl von 1 bis 5 bedeuten,

M_1

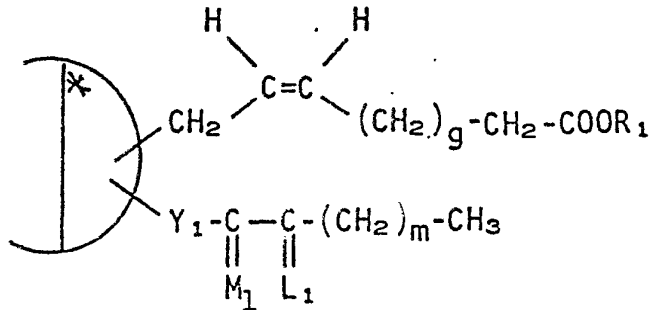
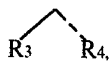


oder



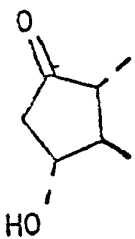
ist, wobei R_5 und R_6 Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

L_1

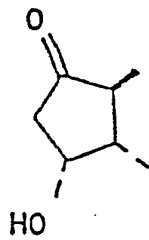


(CLXXXI A)

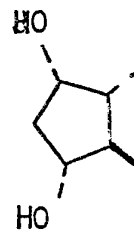
worin D^* einen der Reste



oder



35 aus



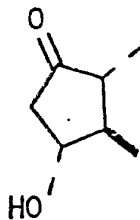
40

45 besteht,

bedeutet, L_1, M_1, R_1, Y_1, g und m die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen.

Im Rahmen der obigen neuen erfindungsgemäss herstellbaren Prostaglandin-Analoga handelt es sich um

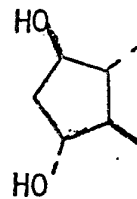
(a) PGE-artige Verbindungen, wenn der Cyclopentanring aus



besteht,

(b) PGF α -artige Verbindungen, wenn der Cyclopentanring

(c) PGF β -artige Verbindungen, wenn der Cyclopentanring aus

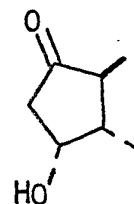


50

55

besteht,

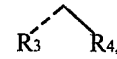
(d) 8 β , 12 α -PGE-artige Verbindungen, wenn der Cyclopentanring aus



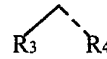
65

besteht,

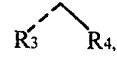
oder ein Gemisch aus



5



und

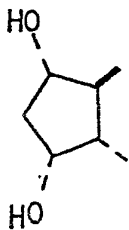


10

ist, wobei R_3 und R_4 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, Methyl oder Fluor bedeuten, unter der Massgabe, dass einer der Reste R_3 und R_4 nur dann Fluor ist, wenn der andere Wasserstoff, einen Alkylrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylrest mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, Aralkylrest mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen, den Phenylrest, einen durch 1, 2 oder 3 Chloratome oder Alkylreste mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierten Phenylrest oder ein pharmakologisch zulässiges Kalium darstellt.

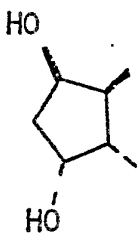
20 Weitere erfindungsgemäss herstellbare Verbindungen besitzen die folgende Formel

(e) 8 β , 12 α -PGF α -artige Verbindungen, wenn der Cyclopentanring aus



besteht und

(f) 8 β , 12 α -PGF β -artige Verbindungen, wenn der Cyclopentanring aus



besteht.

Diejenigen Prostaglandin-Analoga, welche die Gruppe cis-CH=CH-CH₂-(CH₂)_g aufweisen, werden als PG₂-Verbindungen bezeichnet. Bedeutet g die Zahl 2, so handelt es sich um «2a-homo»- oder «2a,2b-dihomo»-Verbindungen, da in diesem Fall die Carboxyl-terminierte Seitenkette 8 oder 9 Kohlenstoffatome anstelle der 7 Kohlenstoffatome von PGE₁ aufweist. Diese zusätzlichen Kohlenstoffatome werden als zwischen die Stellungen C-2 und C-3 eingeschoben betrachtet. Sie werden daher mit C-2a und C-2b beziffert, wobei man vom C-2 zum C-3 zählt.

Die erfindungsgemäss herstellbaren neuen Prostaglandin-Analoga besitzen einen -C≡C- Rest in der Stellung C-13/C-14 und werden daher als 13,14-Didehydro-Verbindungen bezeichnet.

Die neuen Verbindungen, welche den Rest -(CH₂)_m-CH₃, worin m die vorstehend angegebene Bedeutung hat, aufweisen, bezeichnet man als «19,20-dinor»-, «20-nor»-, «20-Methyl»- oder «20-Aethyl»-Verbindungen, falls n die Zahl 1, 2, 4 bzw. 5 ist.

Bedeutet mindestens einer der Reste R₃ und R₄ keinen Wasserstoff kann handelt es sich, abgesehen von den 16-Phenoxy-Verbindungen, um die 16-Methylverbindungen, einer der Reste R₃ und R₄ ist Methyl, die 16,16-Dimethylverbindungen, beide Reste R₃ und R₄ sind Methyl, die 16-Fluorverbindungen, einer der Reste R₃ und R₄ bedeutet Fluor, oder die 16,16-Difluorverbindungen, R₃ und R₄ bedeuten beide Fluor. Sind R₃ und R₄ verschieden, so enthält das entsprechende Prostaglandin-Analogon ein asymmetrisches Kohlenstoffatom am C-16. Demgemäss sind zwei epimere Konfigurationen möglich, nämlich «(16S)» und «(16R)». Bei diesen Verbindungen kommt ausserdem das C-16-Epimerengemisch «(16RS)» in Frage.

Bedeutet R₃ den Methylrest, so bezeichnet man die Verbindungen als 15-Methylverbindungen. Bedeutet R₄ den Methylrest, so handelt es sich um die 15-Methyläther-Verbindungen.

Erfindungsgemäss können ferner die beiden epimeren Konfigurationen der Hydroxyl- oder Methoxygruppe am C-15 hergestellt werden. Wie bereits erwähnt, besitzt PGE₁ aus Säugetiergewebe am C-15 die S-Konfiguration. Ferner ist beim PGE₁ aus Säugetiergewebe in der vorliegenden Darstellung die 15-Hydroxylgruppe in α -Konfiguration.

Für das 13,14-Didehydroderivat von PGE₁ aus Säugetiergewebe stellt die S-Konfiguration am C-15 α -Hydroxy-Konfiguration dar, wenn man die Konvention anwendet, nach der die Seitenketten der erfindungsgemäss herstellbaren neuen Prostaglandin-Analoga vorliegend dargestellt wurden. Ferner besitzt (15R)-PGE₁ nach der zur Darstellung der Prostaglandine vorliegend verwendeten Konvention den 15-Hydroxy-Substituenten in β -Konfiguration. Die entsprechende (15R)-13,14-Didehydro-PGE₁-Verbindung besitzt ebenfalls bei Darstellung unter Verwendung der vorliegend angewandten Konvention die 15-Hydroxylgruppe in β -Konfiguration. Diejenigen neuen Prostaglandin-Analoga, deren 15-Hydroxyl- oder 15-Methoxygruppe gleiche absolute Konfiguration wie (15R)-13,14-Didehydro-PGE₁ am C-15 besitzt, werden daher als 15-epi-Verbindungen bezeichnet. Fehlt das vorangestellte «15-epi», so handelt es sich um Verbindungen, deren Konfiguration von 15-Hydroxyl- oder 15-Methoxygruppe die gleiche absolute Konfiguration wie 15(S)-13,14-Didehydro-PGE₁ hat, das heisst 15 α -Hydroxy-Konfiguration.

Wie aus vorstehenden Erläuterungen ersichtlich, werden die vorliegend offenbarten neuen PG-Analoga nach dem System von Nelson, N.A., J. Med. Chem. 17, 911 (1974) benannt.

Beispiele für Alkylreste mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen sind der Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Butyl-, Pentyl-, Hexyl-, Heptyl-, Octyl-, Nonyl-, Decyl-, Undecyl- und Dodecylrest und deren isomere Formen.

Beispiele für Cycloalkylreste mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen einschliesslich alkylsubstituierter Cycloalkylreste sind der Cyclopropyl-, 2-Methylcyclopropyl-, 2,2-Dimethylcyclopropyl-, 2,3-Diäthylcyclopropyl-, 2-Butylcyclopropyl-, Cyclobutyl-, 2-Methylcyclobutyl-, 3-Propylcyclobutyl-, 2,3,4-Triäthylcyclobutyl-, Cyclopentyl-, 2,2-Dimethylcyclopentyl-, 2-Pentylcyclopentyl-, 3-tert-Butylcyclopentyl-, Cyclohexyl-, 4-tert-Butylcyclohexyl-, 3-Isopropylcyclohexyl-, 2,2-Dimethylcyclohexyl-, Cycloheptyl-, Cyclooctyl-, Cyclononyl- und Cyclodecylrest.

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

Beispiele für durch 1 bis 3 Chloratome oder Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Phenylreste sind der p-Chlorphenyl-, m-Chlorphenyl-, 2,4-Dichlorphenyl-, 2,4,6-Trichlorphenyl-, p-Tolyl-, m-Tolyl-, o-Tolyl-, p-Äthylphenyl-, p-tert-Butylphenyl-, 2,5-Dimethylphenyl-, 4-Chlor-2-methylphenyl- und 2,4-Dichlor-3-methylphenylrest.

Die erfindungsgemäss herstellbaren Prostaglandin-Analoga entsprechen den vorstehend beschriebenen Prostaglandinen insofern, als sie prostaglandinartige Wirkung zeigen.

Insbesondere die neuen 8 β ,12 α -PGE- und PGE-Verbindungen stimmen mit den vorstehend beschriebenen PGE-Verbindungen dahingehend überein, dass sie für jeden der vorstehend beschriebenen Zwecke, für den man die PGE-Verbindungen verwendet, brauchbar sind und in gleicher Weise wie diese verwendet werden können.

Die erfindungsgemäss herstellbaren 8 β ,12 α -PGF- und PGF α -artigen Verbindungen stimmen mit den vorstehend beschriebenen PGF α -Verbindungen dahingehend überein, dass sie für jeden der vorstehend beschriebenen Zwecke, für den man die PGF α -Verbindungen einsetzt, brauchbar sind und in gleicher Weise wie diese verwendet werden können.

Die erfindungsgemäss erhältlichen 8 β ,12 α -PGF- und PGF β -artigen Verbindungen stimmen mit den vorstehend beschriebenen PGF-Verbindungen dahingehend überein, dass sie für jeden der vorstehend beschriebenen Zwecke, für den man die PGF β -Verbindungen einsetzt, brauchbar sind und in gleicher Weise verwendet werden können.

Die vorstehend beschriebenen Prostaglandine verursachen sämtlich mehrere biologische Reaktionen, auch bei niedrigen Dosen. In zahlreichen Anwendungsfällen zeigen die bekannten Prostaglandine ausserdem eine sehr kurze Dauer der biologischen Wirkung. Im Gegensatz dazu sind die erfindungsgemäss erhältlichen neuen Prostaglandin-Analoga wesentlich spezifischer in ihrer Wirkung und sie besitzen eine wesentlich längere Wirkungsdauer. Die neuen Prostaglandin-Analoga sind daher überraschenderweise für mindestens einen der oben genannten pharmakologischen Zwecke brauchbarer als die erwähnten bekannten Prostaglandine, da die neuen Prostaglandin-Analoga ein anderes und engeres Spektrum der biologischen Wirkung besitzen als das entsprechende bekannte Prostaglandin und daher in ihrer Wirkung spezifischer sind und geringere und weniger unerwünschte Nebeneffekte erzeugen als das entsprechende Prostaglandin. Ferner verwendet man häufig wegen der längeren Wirkungsdauer weniger und kleinere Dosen der neuen Prostaglandin-Analoga zur Erzielung des gewünschten Ergebnisses.

Ein weiterer Vorteil der erfindungsgemäss herstellbaren neuen Prostaglandin-Analoga, insbesondere der nachstehend definierten bevorzugten PG-Analoga besteht im Vergleich zu den bekannten Prostaglandinen darin, dass die neuen Verbindungen mit Erfolg oral, sublingual, intravaginal, buccal oder rektal gegeben werden können in Fällen, in denen das betreffende Prostaglandin nur bei intravenöser, intramuskulärer oder subkutaner Injektion oder Infusion wirksam ist. Diese weiteren Verabreichungswege sind vorteilhaft, da sie die Aufrechterhaltung gleichmässiger Spiegel der Verbindungen im Körper mit selteneren, kürzeren oder kleineren Dosen erleichtern und die Selbstverabreichung durch den Patienten ermöglichen.

Die genannten neuen Prostaglandin-Analoga können für die verschiedenen Zwecke in verschiedenen Formen verabreicht werden, z.B. intravenös, intramuskulär, subkutan, oral, intravaginal, rektal, buccal, sublingual, topisch und in Form steriler Implantate zur verlängerten Wirkung. Zur intravenösen Injektion oder Infusion werden gewöhnlich sterile wässrige isotonische Lösungen bevorzugt. Wegen der erhöhten Wasserlöslichkeit ist in diesen Fällen R_1 vorzugsweise Wasserstoff oder ein pharmakologisch zulässiges Kation. Zur subkutanen oder intramuskulären Injektion können sterile Lösungen oder Suspensionen der Säure, eines Salzes oder Esters in wässrigen oder nichtwässrigen Medien verwendet werden. Zur oralen und sublingualen Verabreichung verwendet man z.B. Tabletten, Kapseln und flüssige Präparate wie Sirups, Elixiere und einfache Lösungen, die die üblichen pharmazeutischen Träger enthalten. Zur rektalen oder vaginalen Verabreichung werden in der Regel in bekannter Weise Suppositorien verwendet. Als Gewebeimplantate verwendet man z.B. eine sterile Tablette oder Silikonkautschuk-Kapsel oder einen anderen Gegenstand, der den Wirkstoff enthält oder mit diesem imprägniert ist.

Die chemische Struktur der neuen 11-Deoxy-PGE-artigen Verbindungen macht diese weniger empfindlich gegenüber Dehydratisierung und Umlagerung als die entsprechenden Prostaglandine. Diese Verbindungen sind daher überraschend beständig und lagerfähig.

Die erfindungsgemäss erhältlichen neuen PG-Analoga können für die vorstehend beschriebenen Zwecke in Form der freien Säure, als Ester oder pharmakologisch zulässige Salze verabreicht werden. Bei Verwendung der Esterform gebraucht man z.B. solche, bei denen R_1 obiger Definition entspricht. Bevorzugt werden Alkylester mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen im Alkylrest. Unter diesen sind wiederum der Methyl- und Äthylester besonders bevorzugt wegen optimaler Absorption durch den Körper oder das Versuchstiersystem. Die geradkettigen Octyl-, Nonyl-, Decyl-, Undecyl-

und Dodecylester werden besonders wegen verlängerter Wirkung im Körper bevorzugt.

Pharmakologisch zulässige Salze der erfindungsgemäss herstellbaren neuen Prostaglandin-Analoga sind solche mit pharmakologisch zulässigen Metallkationen, Ammonium-, Amin- oder quaternären Ammoniumkationen.

Besonders bevorzugte Metallkationen sind solche der Alkalimetalle wie z.B. Lithium, Natrium und Kalium und der Erdalkalimetalle wie z.B. Magnesium und Calcium, obgleich auch Salze mit Kationen anderer Metalle wie z.B. Aluminium, Zink und Eisen in den Rahmen der Erfindung fallen.

Pharmakologisch zulässige Aminkationen leiten sich insbesondere von primären, sekundären und tertiären Aminen ab. Beispiele für geeignete Amine sind Methylamin, Dimethylamin, Trimethylamin, Äthylamin, Dibutylamin, Triisopropylamin, N-Methylhexylamin, Decylamin, Dodecylamin, Allylamin, Crotylamin, Cyclopentylamin, Dicyclohexylamin, Benzylamin, Dibenzylamin, α -Phenyläthylamin, β -Phenyläthylamin, Äthylendiamin, Diäthylentriamin und ähnliche aliphatische, cycloaliphatische und araliphatische Amine bis zu etwa 18 Kohlenstoffatomen, ferner heterozyklische Amine wie z.B. Piperidin, Morpholin, Pyrrolidin, Piperazin und deren Niedrig-Alkylderivate, beispielsweise 1-Methylpiperidin, 4-Äthylmorpholin, 1-Isopropylpyrrolidin, 2-Methylpyrrolidin, 1,4-Dimethylpiperazin, 2-Methylpiperidin und dergleichen, sowie wasserlöslichmachende oder hydrophile Gruppen enthaltende Amine wie z.B. Mono-, Di- und Triäthanolamin, Äthyläthanolamin, N-Butyläthanolamin, 2-Amino-1-butanol, 2-Amino-2-äthyl-1,3-propandiol, 2-Amino-2-methyl-1-propanol, Tris(hydroxymethyl)aminomethan, N-Phenyläthanolamin, N-(p-tert-Amylphenyl)-diäthanolamin, Galactamin, N-Methylglucosamin, Ephedrin, Phenylephrin, Epinephrin, Procain und dergleichen. Weitere brauchbare Aminsalze sind basische Aminosäuresalze, z.B. mit Lysin und Arginin.

Beispiele für pharmakologisch zulässige quaternäre Ammoniumkationen sind das Tetramethylammonium-, Tetraäthylammonium-, Benzyltrimethylammonium-, Phenyltriäthylammoniumion und dergleichen.

Die erfindungsgemäss erhältlichen neuen PG-Analoga können für die vorstehend beschriebenen Zwecke in Form der freien Hydroxylverbindung verwendet werden oder nach Umwandlung der Hydroxylgruppe in einen niederen Alkanoyloxy, wie z.B. den Acetoxy-, Propionyloxy-, Butyryloxy-, Valeryloxy-, Hexanoyloxy, Heptanoyloxy-, Octanoyloxyrest oder ein verzweigt-kettiges Alkanoyloxyisomer dieser Reste. Besonders bevorzugt werden für die beschriebenen Zwecke die Acetoxyverbindungen. Die freien Hydroxylverbindungen und die Alkanoyloxyverbindungen werden gewöhnlich als freie Säuren, als Ester und Salze eingesetzt.

Zur Erzielung einer optimalen Kombination aus biologischer Wirkung, Spezifität, Wirkkraft und Wirkungsdauer werden bestimmte neue Verbindungen bevorzugt. Vorzugsweise enthält die Carboxy-terminierte Seitenkette entweder 7 oder 9 Kohlenstoffatome (bzw. Kohlenstoff- und Sauerstoffatome) und besonders bevorzugt 7 Atome, das heisst sie besitzt die natürliche Kettenlänge der Prostaglandine. Ist die andere Seitenkette der Rest $-(CH_2)_m-CH_3$, so ist vorzugsweise m die Zahl 3.

In Verbindungen, in denen mindestens einer der Reste R_3 und R_4 Methyl oder Fluor bedeutet, sind vorzugsweise R_5 und R_6 beide aus Wasserstoff. In Verbindungen, in denen mindestens einer der Reste R_5 und R_6 Methyl bedeutet, sind vorzugsweise R_3 und R_4 beide aus Wasserstoff.

Vorzugsweise liegt ferner die 15-Hydroxy- oder 15-Methoxygruppe nicht in 15-epi-Konfiguration vor, das heisst die Hydroxygruppe soll α -Konfiguration haben, wenn man die

Formeln für die neuen 13,14-Didehydro-PG-Analoga wie vorliegend zeichnet.

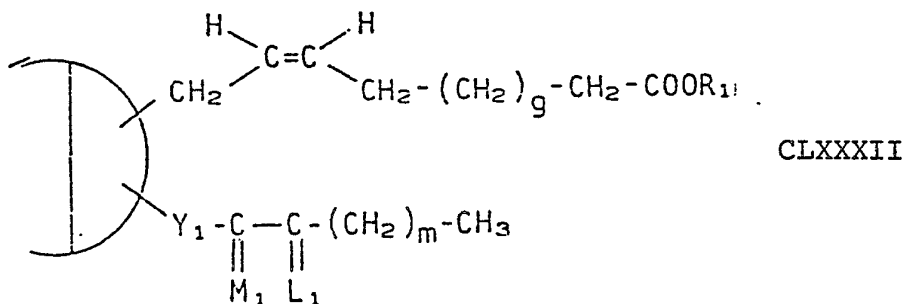
Besonders bevorzugt sind diejenigen Verbindungen, die einer oder mehreren der obigen Bevorzugungen entsprechen. Die obigen Bevorzugungen beschreiben die bevorzugten Verbindungen im Rahmen jeder allgemeinen Formel der vorliegend beschriebenen neuen Prostaglandin-Analoga. Die obigen Bevorzugungen beschreiben somit bevorzugte Verbindungen im Rahmen jeder Formel eines Prostaglandin-Analogen, das in den nachstehenden Schemata erscheint.

Die verschiedenen verwendeten Prostaglandin-Cyclopentanringstrukturen sind jeweils repräsentativ für eine bestimmte «Stammstruktur», die zur Benennung und Kategorisierung der Prostaglandin-Analoga dient. Gibt eine Formel eine bevorzugte Gattung von PG-Analoga mit einer

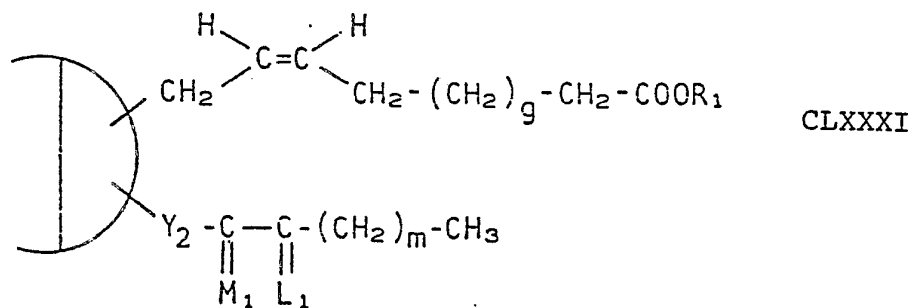
einzigsten Cyclopentanringstruktur wieder, dann soll jede entsprechende Gattung von PG-Analoga mit den restlichen vorliegend erwähnten Cyclopentanringstrukturen gleichermaßen bevorzugt sein. Beispielsweise stellen für jede Gattung von durch eine bestimmte Formel wiedergegebenen PGF_α-artigen Produkten die entsprechenden Gattungen der PGF_β- und PGE-artigen Produkte gleichermaßen bevorzugte Ausführungsformen dar.

Wird eine Untergruppe von PG-Analoga einer beliebigen Cyclopentanringstruktur beschrieben, so stellen die entsprechenden Untergruppen von PG-Analoga mit den restlichen Cyclopentanringstrukturen ebenfalls bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung dar.

Das erfindungsgemässe Verfahren zur Herstellung neuer Verbindungen der Formel



worin die Substituenten weiter oben definiert sind, ist dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel

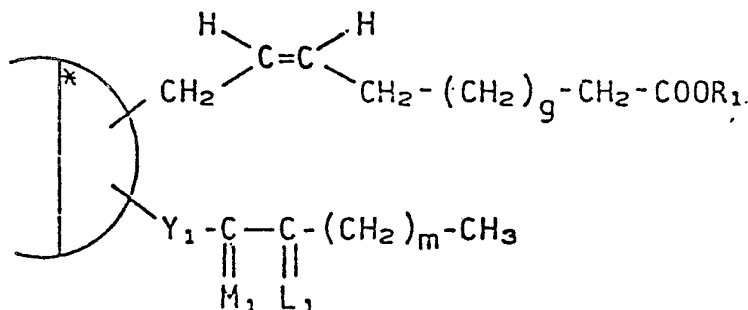


worin D, R₁, L₁, M₁, g und m weiter oben definiert sind und Y₂ den Rest

bedeutet, worin Hal Chlor, Brom oder Jod ist, dehydrohalogeniert und erhaltene Verbindungen, in welchen R₁ Wasserstoff ist, gegebenenfalls in die entsprechenden Salze überführt.

trans-CH=C(Hal)

Verbindungen der Formel



worin die Substituenten ebenfalls weiter oben definiert sind, werden erfindungsgemäss erhalten, indem man zuerst, wie weiter oben beschrieben, eine Verbindung der Formel CLXXXII herstellt und anschliessend die C-9-Hydroxylgruppe zur Oxo-Gruppe oxidiert und erhaltene Verbindungen, in welchen R₁ Wasserstoff ist, gegebenenfalls in die entsprechenden Salze überführt.

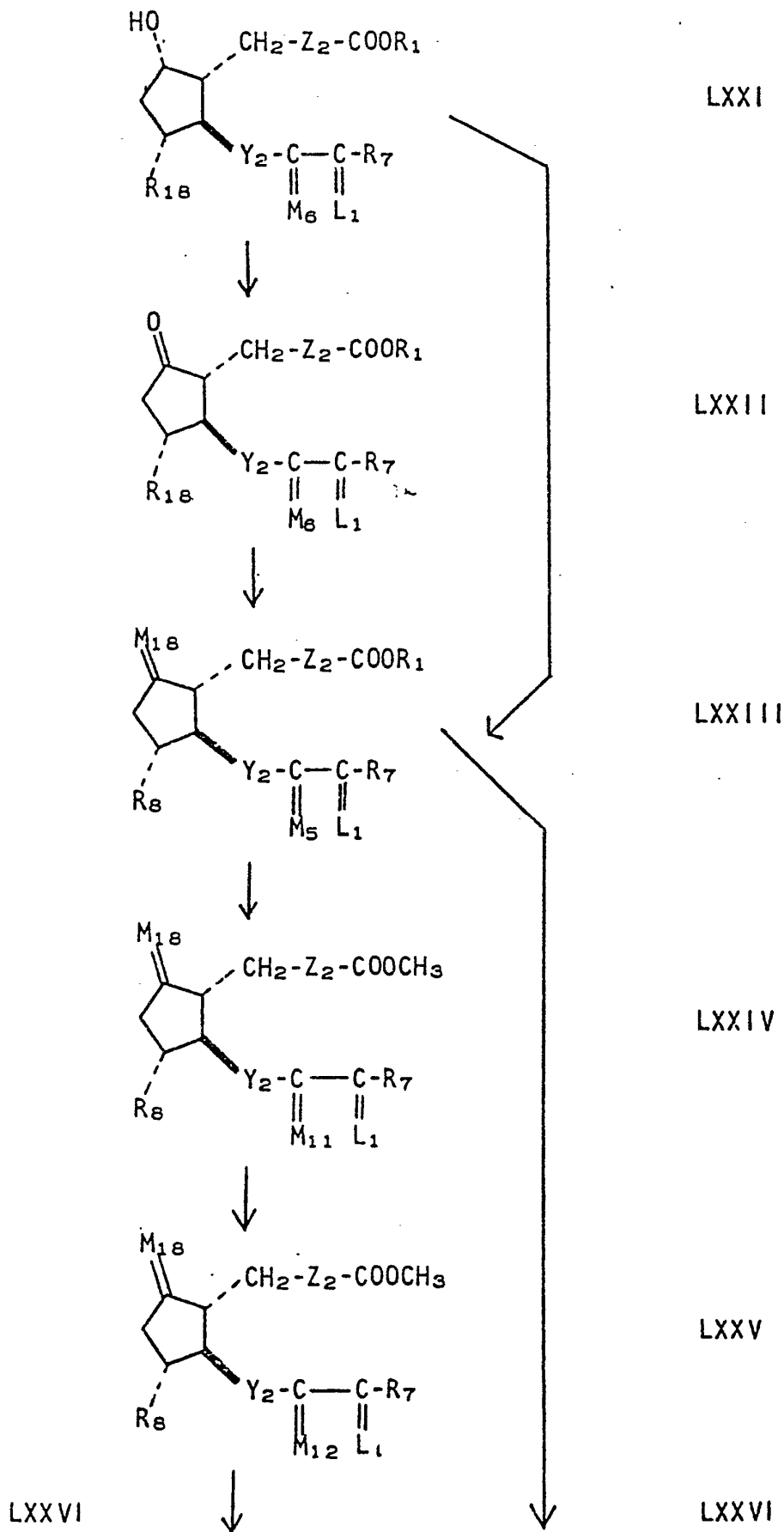
Die folgenden Schemata beschreiben bevorzugte Methoden, nach welchen die neuen Prostaglandin-Analoga sowie auch die im erfindungsgemässen Verfahren eingesetzten Ausgangsverbindungen der Formel CLXXXI hergestellt werden können.

In den folgenden Schemata besitzen die Substituenten R₁, Y₁, Y₂, M₁ und L₁ die weiter oben angegebene Bedeutung, R₇

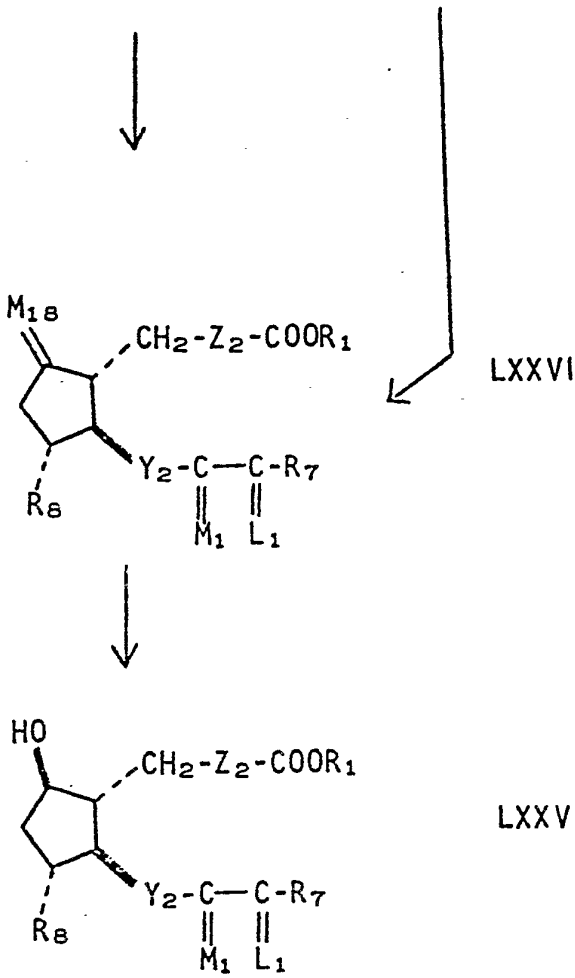
ist die Gruppe der Formel $-(CH_2)_m-CH_3$, worin m weiter oben definiert ist, und Z_1 bedeutet $cis-CH=CH-CH_2-(CH_2)_g-$ worin g ebenfalls weiter oben definiert ist. Das Symbol ist auch

weiter oben definiert. Z_2 hat die gleiche Bedeutung wie der Substituent Z_1 .

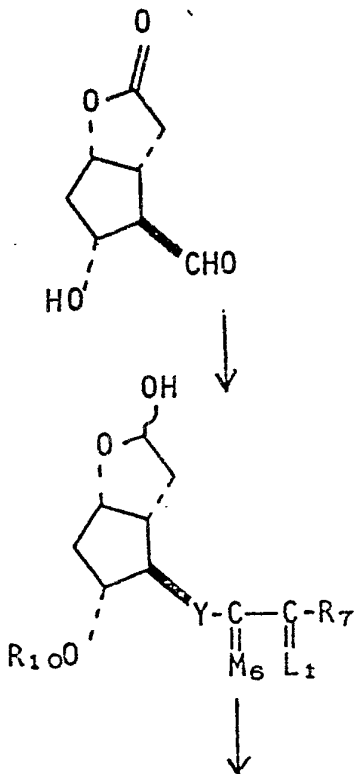
Schema A



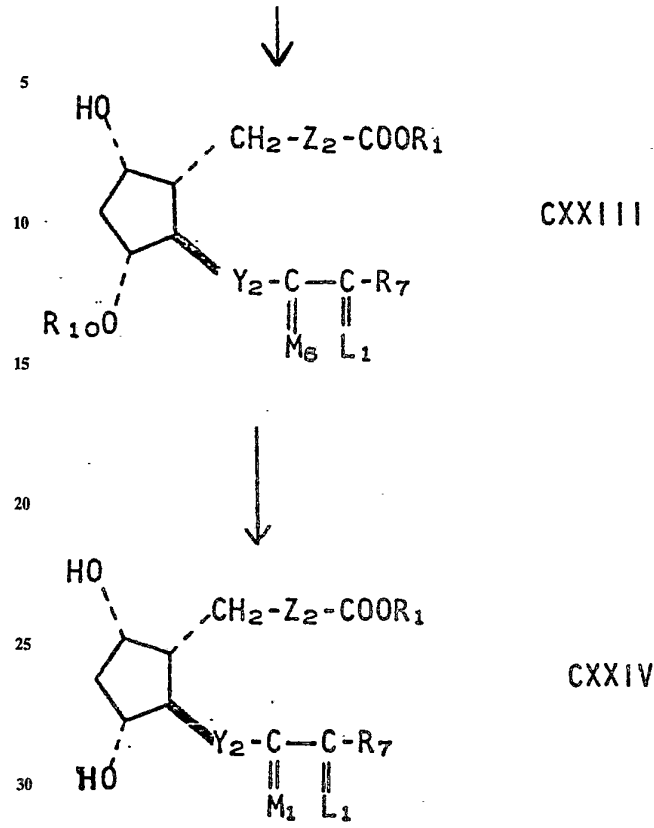
Schema A (Fortsetzung)



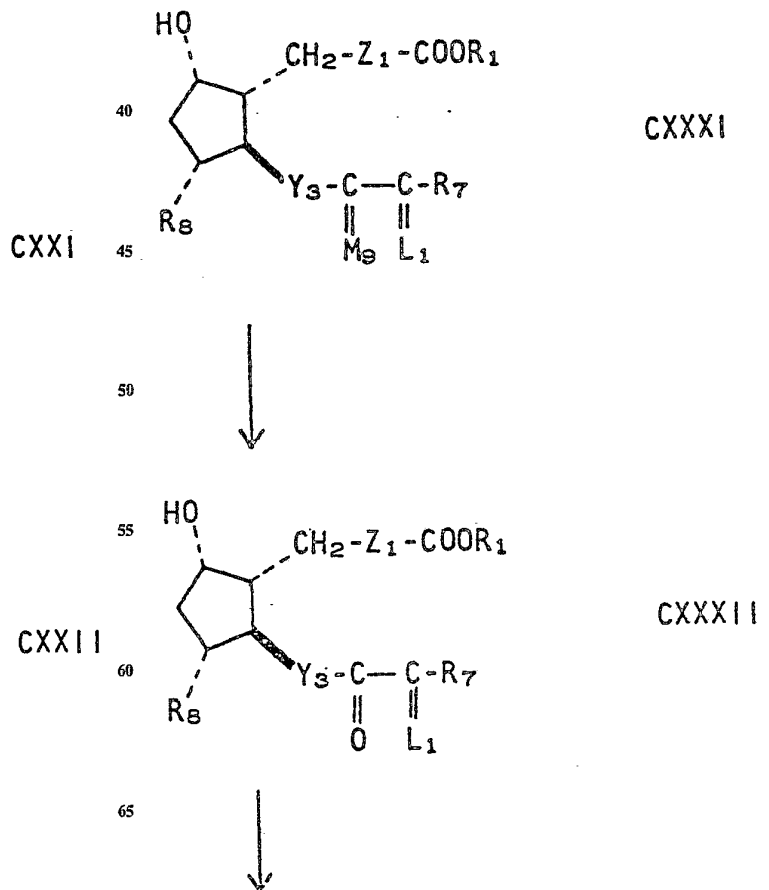
Schema B



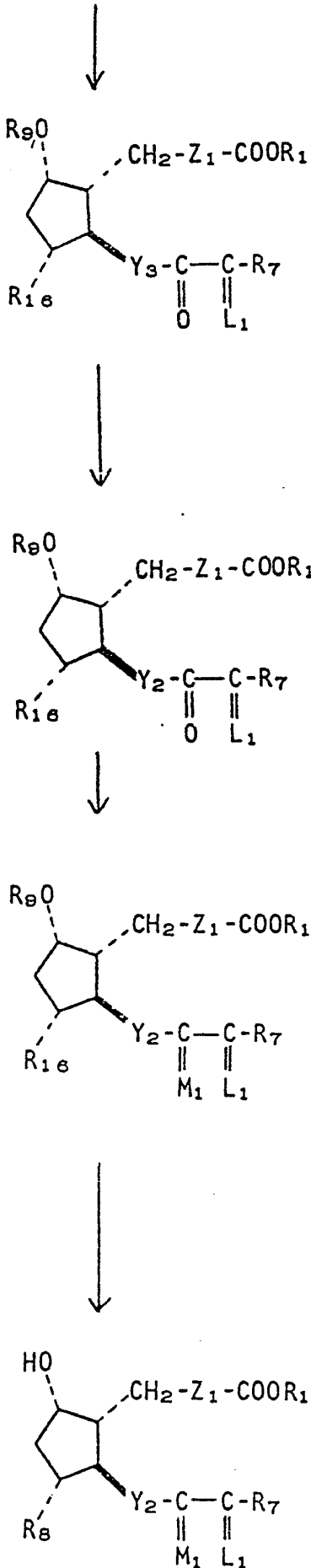
Schema B (Fortsetzung)



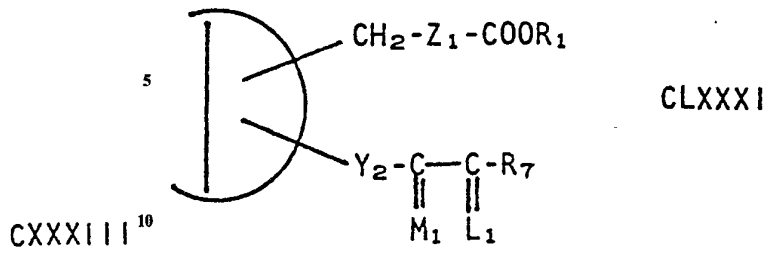
Schema C



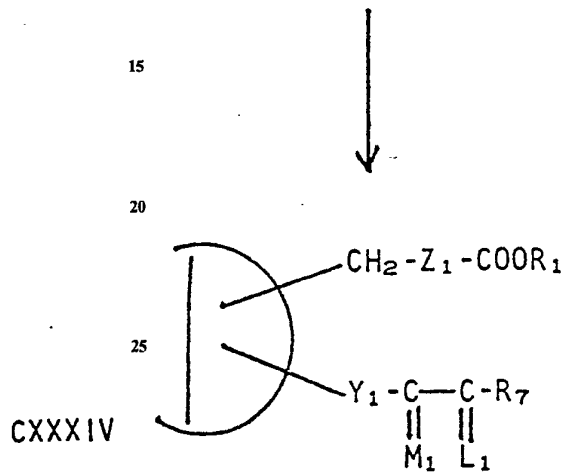
Schema C (Fortsetzung)



Schema D

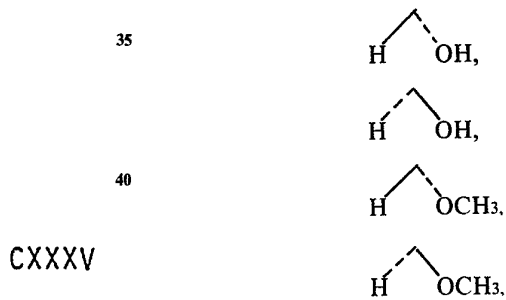


CLXXXI

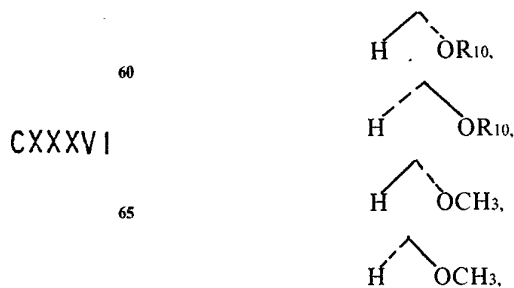


CLXXXII

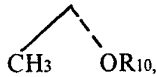
M₅ bedeutet



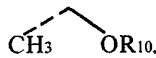
oder ein Gemisch aus



oder ein Gemisch aus

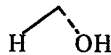


und

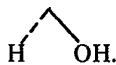


wobei R_{10} eine Schutzgruppe darstellt.

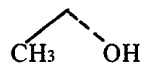
M_9 bedeutet



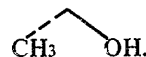
oder



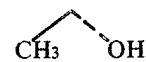
M_{11} bedeutet ein Gemisch aus



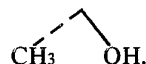
und



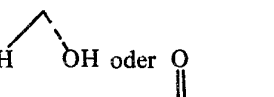
M_{12} bedeutet



oder



M_{18} ist



R_8 bedeutet die Hydroxygruppe, R_{16} bedeutet einen Rest $-OR_9$, worin R_9 eine Acyl-Schutzgruppe gemäss nachstehender Definition ist. R_{18} bedeutet den Rest $-OR_{10}$, worin R_{10} die nachstehend angegebene Bedeutung besitzt.

R_9 bedeutet eine Acyl-Schutzgruppe. Zu den Acyl-Schutzgruppen R_9 gehören bevorzugt:

(a) der Benzoylrest,

(b) durch 1 bis 5 Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Phenylalkylreste mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen oder Nitrogruppen substituierte Benzoylreste, unter der Massgabe, dass nicht mehr als 2 Substituenten von Alkyl verschieden sind, und dass die Gesamtzahl der Kohlenstoffatome in den Substituenten 10 nicht überschreitet und unter der Massgabe, dass die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

(c) durch Alkoxy-carbonyl mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen substituierte Benzoylreste,

(d) der Naphthoylrest,

(e) durch 1 bis 9 Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Phenylalkylreste mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Nitrogruppen substituierte Naphthoylreste, unter der Massgabe, dass nicht mehr als 2 Substituenten an jedem der annelierten 5 aromatischen Ringe von Alkyl verschieden sein können, und dass die Gesamtzahl der Kohlenstoffatome in den Substituenten an jedem annelierten aromatischen Ring die Zahl 10 nicht überschreitet, unter der weiteren Massgabe, dass die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und

10

(f) Alkanoylreste mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen.

Bei der Herstellung dieser Acylderivate hydroxylgruppenhaltiger Verbindungen können allgemein bekannte Verfahren angewandt werden. Beispielsweise wird eine aromatische Säure der Formel $R_9\text{OH}$, worin R_9 die vorstehend angegebene Bedeutung besitzt, z.B. Benzoesäure, mit der hydroxylgruppenhaltigen Verbindung in Gegenwart eines Dehydratisierungsmittels wie Schwefelsäure, Zinkchlorid 20 oder Phosphorylchlorid oder mit einem Anhydrid der aromatischen Säure der Formel $(R_9)_2\text{O}$, z.B. mit Benzoesäureanhydrid, umgesetzt.

Vorzugsweise wird jedoch das in vorstehendem Absatz beschriebene Verfahren mit dem betreffenden Acylhalogenid 25 z.B. der Formel $R_9\text{Hal}$, worin Hal Chlor, Brom oder Jod bezeichnet, ausgeführt. Beispielsweise wird Benzoylchlorid mit der hydroxylgruppenhaltigen Verbindung in Gegenwart eines Chlorwasserstoff-Fängers, z.B. eines tertiärenamins wie Pyridin, Triäthylamin oder dergleichen umgesetzt. Die 30 Umsetzung erfolgt gewöhnlich unter verschiedenen Bedingungen nach an sich bekannten Verfahren. Im allgemeinen werden milde Bedingungen angewandt, nämlich 20 bis 60°C und In-Berührung-Bringen der Reaktionsteilnehmer in einem flüssigen Medium (z.B. überschüssiges Pyridin oder ein inertes Lösungsmittel wie Benzol, Toluol oder Chloroform). Das Acylierungsmittel kann entweder in stöchiometrischer Menge oder in wesentlichem stöchiometrischem Überschuss angewandt werden.

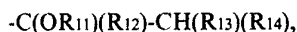
Die folgenden Reste R_9 sind in Säuren ($R_9\text{OH}$), Anhydriden ($(R_9)_2\text{O}$) oder Acylchloriden ($R_9\text{Cl}$) verfügbar: Der 40 Benzoylrest, substituierte Benzoylreste, z.B. (2-, 3- oder 4-) Methylbenzoyl, (2-, 3- oder 4-) Äthylbenzoyl, (2-, 3- oder 4-) Isopropylbenzoyl, (2-, 3- oder 4-) tert-Butylbenzoyl, 2,4-Dimethylbenzoyl, 3,5-Dimethylbenzoyl, 2-Isopropyltoluyl, 45 2,4,6-Trimethylbenzoyl, Pentamethylbenzoyl, α -Phenyl-(2-, 3- oder 4-)toluyl, (2-, 3- oder 4-) Phenäthylbenzoyl, (2-, 3- oder 4-) Nitrobenzoyl, (2,4-, 2,5- oder 2,3-) Dinitrobenzoyl, 2,3-Dimethyl-2-nitrobenzoyl, 4,5-Dimethyl-2-nitrobenzoyl, 2-Nitro-6-phenäthylbenzoyl, 3-Nitro-2-phenäthylbenzoyl, 2-Nitro-6-phenäthylbenzoyl-, 3-Nitro-2-phenäthylbenzoyl, 50 monoveresterte Phthaloyl, Isophthaloyl- oder Terephthaloylreste, der 1- oder 2-Naphthoylrest, substituierte Naphthoylreste, z.B. (2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-) Methyl-1-naphthoyl, (2- oder 4-) Äthyl-1-naphthoyl, 2-Isopropyl-1-naphthoyl, 4,5-Dimethyl-1-naphthoyl, 6-Isopropyl-4-methyl-1-naphthoyl, 55 8-Benzyl-1-naphthoyl, (3-, 4-, 5- oder 8-) Nitro-1-naphthoyl, 4,5-Dinitro-1-naphthoyl, (3-, 4-, 6-, 7- oder 8-) Methyl-1-naphthoyl, 4-Äthyl-2-naphthoyl und (5- oder 8-) Nitro-2-naphthoyl und der Acetylrest.

60 Man kann somit Benzoylchlorid, 4-Nitrobenzoylchlorid, 3,5-Dinitrobenzoylchlorid oder dergleichen, das heisst Verbindungen $R_9\text{Cl}$ anwenden. Falls das Acylchlorid nicht verfügbar ist, kann es aus der betreffenden Säure und Phosphor-pentachlorid in bekannter Weise hergestellt werden. Vorzugsweise sollte das Reagens $R_9\text{OH}$, $(R_9)_2\text{O}$ oder $R_9\text{Cl}$ keine raumfüllenden hindernden Substituenten wie z.B. den tert-Butylrest an den beiden der Carbonylgruppe benachbarten Ringkohlenstoffatomen aufweisen.

Die Acylschutzgruppen R₉ werden in der Regel durch Deacylierung entfernt. Zu diesem Zweck verwendet man mit Erfolg Alkalimetallcarbonate bei Raumtemperatur. Mit Vorteil wird z.B. mit Kaliumcarbonat in Methanol bei etwa 25°C gearbeitet.

Schutzgruppen R₁₀ sind sämtliche Reste, die das Wasserstoffatom einer Hydroxylgruppe ersetzen und bei den anstehenden Umwandlungen weder angegriffen werden noch gegenüber den verwendeten Reagentien so reaktionsfähig sind wie die Hydroxylgruppe, und die anschliessend bei der weiteren Darstellung der prostaglandinartigen Verbindungen durch Wasserstoff ersetzbar sind. Zahlreiche Schutzgruppen sind bekannt, z.B. der Tetrahydropyranylest und substituierte Tetrahydropyranyleste, vergleiche E.J. Corey, Proceedings of the Robert A. Welch foundation Conferences on Chemical Research, 12, Organic Synthesis, S. 51-79 (1969). Zu den Schutzgruppen, die sich als geeignet erwiesen, gehören

- (a) der Tetrahydropyranylest,
- (b) der Tetrahydrofuranylest und
- (c) Reste der Formel

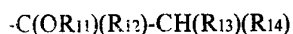


worin R₁₁ einen Alkylrest mit 1 bis 18 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylrest mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, Aalkylrest mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen, den Phenylrest oder einen durch 1 bis 3 Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierten Phenylrest, R₁₂ und R₁₃ Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Phenylreste oder durch 1, 2 oder 3 Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Phenylreste oder zusammen Reste $-(CH_2)_a-$ oder $-(CH_2)_b-O-(CH_2)_c$, worin a die Zahl 3, 4 oder 5, b die Zahl 1, 2 oder 3 und c die Zahl 1, 2 oder 3 ist, unter der Massgabe, dass b+c 2, 3 oder 4 ergeben, unter der weiteren Massgabe, dass R₁₂ und R₁₃ gleich oder verschieden sein können, und R₁₄ Wasserstoff oder den Phenylrest darstellen.

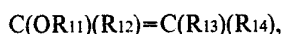
Ist die Schutzgruppe der Tetrahydropyranylest, so erhält man das Tetrahydropyranylesterderivat beliebiger Hydroxylgruppen der PG-artigen Zwischenprodukte vorzugsweise durch Umsetzung der hydroxylgruppenhaltigen Verbindung mit 2,3-Dihydropyran in einem inerten Lösungsmittel, wie z.B. Methylchlorid, in Gegenwart eines sauren Kondensationsmittels wie p-Toluolsulfonsäure oder Pyridinhydrochlorid. Das Dihydropyran kann in grossem stöchiometrischem Überschuss, vorzugsweise der 4- bis 10fachen stöchiometrischen Menge, eingesetzt werden. Die Umsetzung ist gewöhnlich nach weniger als einer Stunde bei 20 bis 50°C beendet.

Besteht die Schutzgruppe z.B. aus dem Tetrahydrofuranylest, so arbeitet man wie im vorangehenden Absatz beschrieben, jedoch mit 2,3-Dihydrofuran anstelle des 2,3-Dihydropyrans.

Entspricht die Schutzgruppe der Formel



worin R₁₁, R₁₂, R₁₃ und R₁₄ die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen, so besteht das betreffende Reagens vorzugsweise aus einem Vinyläther, z.B. Isobutylvinyläther oder einem Vinyläther der Formel



oder einer ungesättigten zyklischen oder heterozyklischen

Verbindung, z.B. 1-Cyclohexen-1-yl-methyläther oder 5,6-Dihydro-4-methoxy-2H-pyran, vergleiche C.B. Reese, et al., Journal of the Chemical Society 89, 3366 (1967). Die Reaktionsbedingungen sind bei diesen Vinyläthern und ungesättigten Verbindungen ähnlich wie beim Dihydropyran.

Die Schutzgruppen R₁₀ können durch mild saure Hydrolyse entfernt werden. Beispielsweise erreicht man die Hydrolyse der Schutzgruppen durch Umsetzung mit (1) Salzsäure in Methanol, (2) einem Gemisch aus Essigsäure, Wasser und Tetrahydrofuran oder (3) wässriger Zitronensäure oder wässriger Phosphorsäure in Tetrahydrofuran bei Temperaturen unterhalb 55°C.

Schema A liefert ein Verfahren, wonach aus prostaglandinartigen Zwischenprodukten entsprechende 14-Halogen-PGF-Verbindungen, die im erfindungsgemässen Verfahren als Ausgangsverbindungen eingesetzt werden, hergestellt werden können.

Die Verbindung der Formel LXXI kann nach bekannten Verfahren hergestellt werden. Die Verbindung der Formel LXXII wird aus der Verbindung LXXI durch Oxidation nach bekannten Methoden gebildet, z.B. unter Verwendung von Jones-Reagens. Die Verbindung LXXIII wird aus der Verbindung LXXI oder Verbindung LXXII durch Hydrolyse der Schutzgruppen erhalten. Die Hydrolyse erfolgt, wenn man die Verbindung z.B. mit Wasser, Tetrahydrofuran und Essigsäure wie vorstehend beschrieben vermischt.

Die Verbindung der Formel LXXIV wird aus der Verbindung LXXIII durch Umwandlung des Rests R₁ in die Methyl-estergruppe gebildet, wobei man die nachstehend beschriebenen Methoden anwendet. Die C-15-Epimeren werden voneinander getrennt, wobei man die Verbindung LXXV erhält.

Die Verbindung der Formel LXXVI, die durch die Formel LXXIII wiedergegeben wird, wenn M₅ aus den einzelnen C-15-Epimeren besteht, wird fakultativ aus der Verbindung LXXV durch Umwandlung des Methylrestes in einen Rest R₁ gebildet.

Die Verbindung der Formel LXXVII wird aus der Verbindung LXXVI, worin M₁₈ = O bedeutet, durch Carbonylreduktion erhalten, wobei man die nachstehend beschriebenen Methoden anwendet.

Das Schema B liefert ein bevorzugtes Verfahren zur Umwandlung des bicyklischen Lactonaldehyds der Formel CXXI in das PGF_{2α}-artige Zwischenprodukt CXXIV, das nach dem Verfahren von Schema C zur Herstellung neuer 13,14-Didehydro-PGF_{2α}-artiger Verbindung dient.

Die Verbindung der Formel CXXI ist bekannt. Sie ist entweder in einer der beiden reinen enantiomeren Formen oder als Gemisch aus den beiden Enantiomeren erhältlich. Die Verbindung der Formel CXXII wird aus der Verbindung CXXI auf bekannte Weise hergestellt. Man verwendet somit allgemein bekannte Methoden. Die Verbindung der Formel CXXIII wird dann aus der Verbindung CXXII hergestellt. Die Verbindung der Formel CXXIV wird dann aus der Verbindung CXXIII gebildet, indem man zunächst die Schutzgruppen R₁₀ hydrolysiert (unter Verwendung der vorstehend beschriebenen Verfahren), worauf man die C-15-Epimeren trennt, wenn R₅ die Methylgruppe bedeutet. Man wendet vorstehend beschriebene Methoden an, z.B. Silikagelchromatographie oder Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie.

Wie weiter oben beschrieben, werden die hergestellten PGF_α-artigen Verbindungen erfindungsgemäss in die betreffenden PGE-artigen Verbindungen überführt.

Schema C liefert ein Verfahren, nach welchem eine bekannte Verbindung der Formel CXXXI in die entsprechende 14-Halogen-PGF-artige Verbindung CXXXVI überführt wird. Die Verbindung der Formel CXXXII wird aus der Verbindung CXXXI durch selektive Oxidation des C-15-

Alkohols gebildet. Die Oxidation erfolgt nach konventionellen Methoden, z.B. mit 2,3-dichlor-5,6-dicyanbenzochinon, aktiviertem Mangandioxid oder Nickelperoxid, siehe Fieser, et al., «Reagents for Organic Synthesis» John Wiley and Sons, New York, N.Y. S. 215, 637 und 731.

Die Verbindung der Formel CXXXIII wird aus der Verbindung CXXXII durch Schutz der freien Hydroxylgruppen mit Acylgruppen R_9 gebildet. Dabei wendet man vorstehend beschriebene Verfahren an. Gegebenenfalls können auch Silylgruppen der Formel $-Si(G_1)_3$, worin G_1 die vorstehend angegebene Bedeutung besitzt, anstelle der Acylschutzgruppen verwendet werden. Ferner kann ein Schutz durch Acyl- oder Silylgruppen unterbleiben, wenn R_5 und R_6 im Rest M_1 der Formel CXXXVI beide aus Wasserstoff bestehen.

Die Verbindung der Formel CXXXIV wird aus der Verbindung CXXXIII durch Halogenierung in 14-Stellung hergestellt. Diese Halogenierung erfolgt nach einer von mehreren bekannten Methoden.

Ein besonders nützlich Reagens zur vorliegenden Umsetzung ist Sulfurylchlorid. Die Produktgemische werden in konventioneller Weise zerlegt. Die Verbindung der Formel CXXXV wird dann aus der Verbindung CXXXIV durch Umwandlung der 15-Oxogruppe in einen Rest M_1 erzeugt, wobei man bekannte Methoden anwendet. Dann wird die Verbindung der Formel CXXXVI aus der Verbindung CXXXV hergestellt unter Entfernung allfällig vorhandener Acyl- oder Silyl-Schutzgruppen, wobei man den vorstehend beschriebenen Verfahren folgt.

Schema D liefert das erste erfindungsgemässe Verfahren zur Umwandlung der beschriebenen 14-Halogenverbindungen in 13,14-Didehydro-PG-Produkte.

Die erfindungsgemässe Umwandlung gemäss Schema D (CLXXXI \rightarrow CLXXXI) erfolgt durch Dehydrohalogenierung. Nach dem bevorzugten Verfahren dient als Verdünnungsmittel ein Gemisch aus Dimethylsulfoxid oder einem ähnlichen aprotischen Lösungsmittel und Methanol im Volumenverhältnis 5:1 bis 10:1. Dann wird eine starke organische Base, z.B. Kalium-*t*-butylat oder Natriummethylat zugegeben, worauf man die Reaktion zu Ende laufen lässt, was gewöhnlich innerhalb etwa 24 Stunden erfolgt. Zweckmässig verwendet man Reaktionstemperaturen von 0 bis 25°C.

Wird z.B. diese Dehydrohalogenierung auf PGE- oder PGA-artige Verbindungen oder $8\beta,12\alpha$ -PGE- oder PGA-artige Verbindungen angewandt, so erfolgt unerwünschte Dehydratisierung und/oder Doppelbindungswanderung. Daher werden diese Dehydrohalogenierungen an PGF-artigen Verbindungen ausgeführt, worauf man die 13,14-Didehydro-PGF-Verbindungen nach dem weiteren erfindungsgemässen Verfahren in die betreffenden 13,14-Didehydro-PGE- oder -PGA-artigen Produkte umwandelt. Nach diesen erfindungsgemässen Verfahren wird somit die 14-Halogen-PGF-Verbindung nacheinander in eine 13,14-Didehydro-PGF-Verbindung und dann in 13,14-Didehydro-PGE-Verbindungen umgewandelt.

Nach den Verfahren der obigen Schemata erhält man gewöhnlich aus optisch aktiven Zwischenprodukten optisch aktive PG-Produkte.

Werden z.B. racemische Zwischenprodukte eingesetzt, so erhält man racemische Produkte. Diese Produkte können in racemischer Form verwendet oder nach bekannten Methoden in die optisch aktiven Enantiomeren zerlegt werden. Erhält man z.B. eine PG-artige freie Säure, so wird die racemische Form in *d*- und *l*-form zerlegt, indem man die Säure in bekannter Weise mit einer optisch aktiven Base (z.B. Brucin oder Strychnin) umsetzt, wobei man ein Gemisch aus 2 Diastereomeren erhält, das in bekannter Weise zerlegt werden kann (z.B. durch fraktionierte Kristallisation) unter

Bildung der diastereomeren Salze. Die optisch aktive Säure kann dann nach bekannten Methoden aus dem Salz rückgewonnen werden.

Bei sämtlichen beschriebenen Umsetzungen können die Produkte in konventioneller Weise von Ausgangsmaterial und Verunreinigungen befreit werden. Beispielsweise werden die Produkte der verschiedenen Stufen durch eine dünn-schichtenchromatographisch verfolgte Silikagelchromatographie von den jeweiligen Ausgangsmaterialien und Verunreinigungen befreit.

Wie bereits erwähnt, führen die Verfahren verschieden zu Säuren (R_1 bedeutet Wasserstoff) oder Estern bzw. Salzen.

Wurde ein Alkylester erhalten, während man eine Säure anstrebt, so kann die Verseifung nach Verfahren, die für PGF-Verbindungen bekannt sind, erfolgen.

Bei Alkylestern von erhaltenen PGE-artigen Verbindungen können enzymatische Verfahren zur Umwandlung der Ester in die Säuren in bekannter Weise angewandt werden, falls die Verseifung eine Dehydratisierung des Prostaglandins bewirken würde. Die Herstellung einer Esterase wird in der US-PS 3 761 356 beschrieben.

Wurde eine Säure hergestellt, während man einen Alkyl-, Cycloalkyl- oder Aralkylester wünscht, so kann die Veresterung zweckmässig durch Umsetzung der Säure mit dem betreffenden Diazokohlenwasserstoff erfolgen. Beispielsweise erhält man mit Diazomethan die Methyl ester. Analog führt die Verwendung beispielsweise von Diazoäthan, Diazobutan, 1-Diazo-2-äthylhexan, und Diazodecan zum Äthyl-, Butyl-, 2-Äthylhexyl- und Decylester. Diazocyclohexan und Phenyldiazomethan ergeben die Cyclohexyl- und Benzylester.

Die Veresterung mit Diazokohlenwasserstoffen erfolgt vorzugsweise, indem man eine Lösung des Diazokohlenwasserstoffs in einem geeigneten inerten Lösungsmittel, insbesondere in Diäthyläther, mit der Säure vermischt, die zweckmässig im gleichen oder einem anderen inerten Verdünnungsmittel vorliegt. Nach beendeter Veresterung wird das Lösungsmittel gewöhnlich abgedunstet und der Ester wird gegebenenfalls in konventioneller Weise gereinigt, vorzugsweise durch Chromatographieren. Der Kontakt zwischen Säure und Diazokohlenwasserstoff sollte nicht länger als zur gewünschten Veresterung nötig sein und vorzugsweise etwa 1 bis 10 Minuten betragen, um unerwünschte Molekülveränderungen zu vermeiden. Diazokohlenwasserstoffe sind bekannt und können nach bekannten Methoden hergestellt werden, siehe z.B. Organic Reactions, John Wiley and Sons, Inc., New York, N.Y., Bd. 8, S. 389-394 (1954).

Ein weiteres bevorzugtes Verfahren zur Herstellung von Alkyl-, Cycloalkyl- oder Aralkylestern besteht in der Umsetzung der freien Säure zum Silbersalz, das dann mit einem Alkyljodid umgesetzt wird. Beispiele für geeignete Jodide sind Methyljodid, Äthyljodid, Butyljodid, Isobutyljodid, tert-Butyljodid, Cyclopropyljodid, Cyclopentyljodid, Benzyljodid, Phenäthyljodid und dergleichen. Die Silbersalze werden gewöhnlich nach konventionellen Methoden hergestellt, beispielsweise unter Lösen der Säure in kaltem verdünntem wässrigem Ammoniak, Abdunsten von überschüssigem Ammoniak bei vermindertem Druck und Zugabe der stöchiometrischen Menge Silbernitrat.

Zur Herstellung der Phenyl- oder substituierten Phenylester aus den aromatischen Alkoholen und den PG-Verbindungen in Form der freien Säure stehen mehrere Methoden zur Verfügung, die sich hinsichtlich Ausbeute und Produktreinheit unterscheiden.

Gemäss einem bevorzugten Verfahren wird die PG-artige Verbindung in ein tertiäres Aminsalz überführt, mit Pivaloylhalogenid zum gemischten Säureanhydrid umgewandelt und dann mit dem aromatischen Alkohol umgesetzt. Anstelle des

Pivaloylhalogenids kann man auch ein Alkyl- oder Arylsulfonylhalogenid wie z.B. p-Toluolsulfonylchlorid verwenden, siehe die BE-PS 775 106 und 776 294, Derwent Farmdoc Mos. 33705T und 39011T.

Ein weiteres bevorzugtes Verfahren verwendet das Kupplungsmittel Dicyclohexylcarbodiimid, vergleiche Fieser et al., «Reagents for Organic Synthesis», S. 231–236, John Wiley and Sons, Inc., New York, (1967). Die PG-Verbindung wird gewöhnlich mit 1 bis 10 Moläquivalenten des aromatischen Alkohols in Gegenwart von 2 bis 10 Moläquivalenten Dicyclohexylcarbodiimid in Pyridin als Lösungsmittel umgesetzt.

Ein bevorzugtes neues Verfahren zur Herstellung dieser Ester besteht jedoch in folgenden Stufen:

(a) Bildung eines gemischten Anhydrids aus der PG-Verbindung und Chlorameisensäureisobutylester in Gegenwart eines tertiärenamins und

(b) Umsetzung des Anhydrids mit dem aromatischen Alkohol.

Das gemischte Anhydrid bildet sich leicht bei Temperaturen von -40 bis $+60^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise bei -10 bis $+10^{\circ}\text{C}$, wo die Geschwindigkeit hinreichend ist, Nebenreaktionen jedoch minimal bleiben. Der Chlorameisensäureisobutylester wird vorzugsweise im Überschuss von beispielsweise 1,2 bis 4,0 Moläquivalenten pro Mol der PG-Verbindung angewandt. Die Umsetzung erfolgt vorzugsweise in einem Lösungsmittel, wobei Aceton bevorzugt wird, obgleich auch andere relativ unpolare Lösungsmittel wie Acetonitril, Methylchlorid oder Chloroform verwendet werden können. Die Reaktion kann in Gegenwart eines tertiärenamins, z.B. Triäthylamin, durchgeführt werden. Gleichzeitig gebildetes Aminhydrochlorid kristallisiert gewöhnlich aus, muss jedoch vor der nächsten Verfahrensstufe nicht entfernt werden.

Der aromatisierte Alkohol wird vorzugsweise in äquivalenten Mengen oder in wesentlichem stöchiometrischem Überschuss eingesetzt, um sicherzustellen, dass das gesamte gemischte Anhydrid in den Ester überführt wird. Überschüssiger aromatischer Alkohol kann nach vorliegend beschriebenen oder bekannten Methoden entfernt werden, z.B. durch Kristallisieren. Das tertiäre Amin dient nicht nur als basischer Veresterungskatalysator, sondern auch als bequemes Lösungsmittel. Weitere Beispiele geeigneter tertiärer Amine sind N-Methylmorpholin, Triäthylamin, Diisopropyläthylamin und Dimethylanilin. Auch 2-Methylpyridin und Chinolin können verwendet werden, führen jedoch zu einer langsamen Reaktion. Ein stark gehindertes Amin, wie 2,6-Dimethyllutidin, hingegen ist beispielsweise nicht brauchbar wegen der geringen Reaktionsgeschwindigkeit.

Die Umsetzung mit dem Anhydrid verläuft insbesondere glatt bei Raumtemperatur (etwa 20 bis 30°C) und kann in konventioneller Weise dünnschichtenchromatographisch verfolgt werden.

Das Reaktionsgemisch wird in der Regel nach bekannten Methoden auf den Ester aufgearbeitet und das Produkt kann gereinigt werden, z.B. durch Silikagelchromatographie.

Durch Kristallisieren aus verschiedenen Lösungsmitteln wie Äthylacetat, Tetrahydrofuran, Methanol und Aceton, durch Abkühlen oder Einengen einer gesättigten Lösung des Esters im Lösungsmittel oder durch Zusatz eines mischbaren Nicht-Lösungsmittels wie Diäthyläther, Hexan oder Wasser können feste Ester in freifliessende, kristalline Form überführt werden. Die Kristalle werden dann gewöhnlich in konventioneller Weise gesammelt, z.B. durch Filtrieren oder Zentrifugieren, mit wenig Lösungsmittel gewaschen und bei vermindertem Druck getrocknet. Man kann auch in einem Strom aus warmem Stickstoff oder Argon oder durch Erwärmen auf etwa 75°C trocknen. Obgleich die Kristalle für

zahlreiche Anwendungsfälle genügend rein sind, können sie in gleicher Weise umkristallisiert werden, wobei man nach jeder Umkristallisierung erhöhte Reinheit erzielt.

Die nach den erfindungsgemässen Verfahren in freier Säureform hergestellten neuen Verbindungen können durch Neutralisieren mit geeigneten Mengen der entsprechenden anorganischen oder organischen Basen in pharmakologisch zulässige Salze überführt werden, wobei entsprechende Kationen und Amine vorstehend aufgeführt sind. Diese Umwandlung erfolgt in der Regel nach verschiedenen bekannten Verfahren, die sich allgemein zur Herstellung von anorganischen, das heisst Metall- oder Ammoniumsalzen, eignen. Die Wahl des Verfahrens hängt teilweise von den Löslichkeitseigenschaften des herzustellenden Salzes ab. Im Fall anorganischer Salze empfiehlt es sich gewöhnlich, eine erfindungsgemäss erhaltene Säure in Wasser zu lösen, das die stöchiometrische Menge eines Hydroxids, Carbonats oder Bicarbonats entsprechend dem angestrebten anorganischen Salz enthält. Beispielsweise erzielt man mit Natriumhydroxid, Natriumcarbonat oder Natriumbicarbonat eine Lösung des Natriumsalzes. Beim Abdampfen des Wassers oder Zusatz eines mit Wasser mischbaren Lösungsmittels mässiger Polarität, z.B. eines niederen Alkanols oder eines niederen Alkanons, wird das feste anorganische Salz gebildet, falls man diese Form anstrebt.

Zur Herstellung eines Aminalsalzes kann eine erfindungsgemäss hergestellte Säure in einem geeigneten Lösungsmittel mässiger oder niedriger Polarität gelöst werden. Beispiele für erstere sind Äthanol, Aceton und Äthylacetat, für letztere Diäthyläther und Benzol. Dann wird vorzugsweise mindestens eine stöchiometrische Menge des dem gewünschten Kation entsprechenden Amins zur Lösung zugegeben. Falls das resultierende Salz nicht ausfällt, wird es gewöhnlich in fester Form durch Zusatz eines mischbaren Verdünnungsmittels niedriger Polarität oder durch Einengen gewonnen. Ist das Amin relativ flüchtig, so kann ein Überschuss rasch abgedunstet werden. Bei weniger flüchtigen Aminen empfiehlt sich die Verwendung stöchiometrischer Mengen.

Salze, deren Kation ein quaternäres Ammoniumion ist, können hergestellt werden durch Vermischen der erfindungsgemäss erhaltenen Säure mit der stöchiometrischen Menge des betreffenden quaternären Ammoniumhydroxids in wässriger Lösung und anschliessendes Abdunstens des Wassers.

Die neuen Verbindungen der Formel CLXXXII werden erfindungsgemäss ebenfalls in die entsprechenden C₂-C₈-Alkanoate überführt, indem man die eine freie Hydroxylgruppe enthaltende Verbindung mit einem C₂-C₈-Acylierungsmittel, vorzugsweise dem Anhydrid einer entsprechenden Alkancarbonsäure, das heisst einer Alkancarbonsäure mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen umsetzt. Mit Acetanhydrid beispielsweise wird das entsprechende Acetat erhalten. Die analoge Verwendung von Propionsäureanhydrid, Isobuttersäureanhydrid oder Hexansäureanhydrid führt zum entsprechenden Acylat.

Die Acylierung wird zweckmässig durchgeführt, indem man die Hydroxylverbindung und das Säureanhydrid, vorzugsweise in Gegenwart eines tertiärenamins wie Pyridin oder Triäthylamin, vermischt. Man arbeitet insbesondere mit einem wesentlichen Überschuss an Anhydrid, vorzugsweise mit etwa 10 bis etwa 10 000 Mol Anhydrid pro Mol Hydroxylverbindung. Das überschüssige Anhydrid dient als Reaktionsverdünnungsmittel und -lösungsmittel.

Auch ein inertes organisches Verdünnungsmittel (z.B. Dioxan) kann zugegeben werden. Vorzugsweise verwendet man ausreichend tertiäre Amine, um die bei der Reaktion gebildete Carbonsäure sowie in der Hydroxylverbindung allfällig vorhandene freie Carboxylgruppen zu neutralisieren.

Die Acylierungsreaktion wird vorzugsweise bei etwa 0 bis

100°C ausgeführt. Die Reaktionszeit hängt von Faktoren wie der Reaktionstemperatur, der Art von Anhydrid und tertiärem Amin ab. Mit Acetanhydrid und Pyridin beträgt die Reaktionszeit z.B. bei 25°C 12 bis 24 Stunden.

Das acylierte Produkt kann nach konventionellen Methoden aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden. Beispielsweise wird überschüssiges Anhydrid mit Wasser zersetzt und das resultierende Gemisch wird angesäuert und dann mit einem Lösungsmittel wie Diäthyläther extrahiert. Das Acylat wird vorzugsweise aus dem Diäthyläther-Extrakt durch Eindunsten gewonnen. Es kann dann in konventioneller Weise gereinigt werden, zweckmässig durch Chromatographieren oder Kristallisieren.

In den folgenden Beispielen wurden die Infrarot-Absorptionsspektren mit einem Spektrophotometer Perkin-Elmer Modell 421 aufgenommen. Falls nichts anderes angegeben, wurden unverdünnte Proben verwendet. Die Ultraviolettspektren wurden mit einem Spektrophotometer Cary Modell 15 aufgenommen. Die kernmagnetischen Resonanzspektren wurden mit einem Spektrophotometer Varian A-60, A-600 und T-60 an Deuteriochloroformlösungen, mit Tetramethylsilan als innerem Standard (feldabwärts) aufgenommen. Die Massenspektren wurden mit einem doppelt fokussierenden hochauflösenden Massenspektrometer CEC-Modell 21-110B oder einem Gaschromatographen/Massenspektrometer LKB Modell 9000 aufgenommen. Falls nichts anderes angegeben, wurden die Trimethylsilylderivate verwendet.

Das Sammeln der chromatographischen Eluatfraktionen beginnt, sobald die Front des Eluierungsmittels den Boden der Säule erreicht. Das Lösungsmittelsystem A-IX, das bei der Dünnschichtenchromatographie verwendet wird, bestand aus Äthylacetat/Essigsäure/Cyclohexan/Wasser (90:20:50:100) nach der Abwandlung von M. Hamberg und B. Samuelsson, J. Biol. Chem. 241, 257 (1966). Unter Skellysolve B wird ein Gemisch isomerer Hexane verstanden.

Unter Silikagelchromatographie werden Eluierung, das Sammeln der Fraktionen und Kombination derjenigen Fraktionen verstanden, die gemäss Dünnschichtenchromatogramm das reine Produkt, das heisst frei von Ausgangsmaterial und Verunreinigungen, enthalten.

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Fisher-Johns- oder Thomas-Hoover-Schmelzpunktsapparat bestimmt. Die spezifischen Drehungen $[\alpha]$ wurden an Lösungen der Verbindung im angegebenen Lösungsmittel bei Raumtemperatur bestimmt unter Verwendung eines automatischen Polarimeters Perkin-Elmer Modell 141.

Präparat 1

14-chlor-16,16-dimethyl-PGF_{2α}-methylester-11,15-Bis-tetrahydropyranyläther
g = 1, R₃ und R₄ von L₁ = Methyl,



R₁ = Methyl, R₂ = Wasserstoff, R₇ = n-Butyl,
R₁₈ = Tetrahydropyranyloxy,
Y₂ = trans-CH=C(Cl)- oder dessen 15-Epimer

A. Natriumhydrid (0,40 g, 57% in Mineralöl) in 20 ml Dimethylsulfoxid wird zu 1,82 g 4-Carboxybutyltriphenylphosphoniumbromid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 25 Minuten unter Rühren bei 20°C gehalten, dann wird eine Lösung von 0,38 g 3α,5α-Dihydroxy-2β-[2-Chlor-(3R)-3-hydroxy-4,4-dimethyl-trans-1-octenyl]-1α-cyclopentanacetaldehyd-γ-lactol-bis-tetrahydropyranyläther in 10 ml Toluol zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden bei

Raumtemperatur gerührt und dann mit Benzol verdünnt. Dann werden langsam 2,7 g Kaliumbisulfat in 30 ml Wasser zugegeben, wobei die Reaktionstemperatur bei 10° oder darunter gehalten wird. Die wässrige Phase wird mit 50 ml Benzol extrahiert und die organischen Extrakte werden nacheinander mit 50 ml Wasser und 50 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und dann vereinigt, getrocknet und eingeeengt. Dabei erhält man einen halbkristallinen Rückstand, der an 100 g mit Säure gewaschenem Silikagel chromatographiert wird unter Eluieren mit 20% Äthylacetat/n-Hexan. Dabei erhält man 0,241 g der der Titelverbindung entsprechenden freien Säure mit NMR-Absorptionen bei 0,65-1,1, 1,1-1,4, 1,4-1,8, 1,8-2,6, 2,8-4,4, 4,05, 4,4-4,8, 5,2-5,75 und 6,0-6,9 δ.

B. Das Reaktionsprodukt gemäss Teil A, in 15 ml Diäthyläther gelöst, wird mit Diazomethan verestert, wobei man einen stöchiometrischen Überschuss anwendet. Der rohe Methylester wird an 100 g mit 2% Aceton/Methylenchlorid gepacktem Silikagel chromatographiert. Beim Eluieren mit 2 bis 12% Aceton in Methylenchlorid erhält man die Titelverbindung.

Wiederholt man das Verfahren dieses Präparates, jedoch mit dem (3R)-Lactol, so erhält man den 15-epi-14-Chlor-PGF_{2α}-methylester-11,15-bis-tetrahydropyranyläther, NMR-Absorptionen bei 0,7-1,1, 1,1-1,4, 1,4-1,8, 1,8-2,55, 3,15-4,2, 3,66, 4,05, 4,5-4,8, 5,2-5,8 und 5,6 δ.

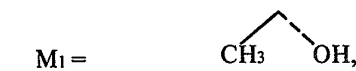
Wiederholt man ferner das beschriebene Verfahren, jedoch unter Verwendung von 5-Carboxypentyltriphenylphosphoniumbromid oder 6-Carboxyhexyltriphenylphosphoniumbromid anstelle des 4-Carboxybutyltriphenylphosphoniumbromids, so erhält man die 2a-Homo- oder 2a,2b-Dihomo-14-chlor-PGF_{2α}-Verbindungen oder deren 15-Epimere.

Ferner erhält man nach dem Verfahren von Präparat 1, jedoch bei Ersatz des 3-Carboxybutyltriphenylphosphoniumbromids durch 4,4-Difluor-4-carboxybutyltriphenylphosphoniumbromid den 2,2-Difluor-14-chlor-PGF_{2α}-artigen Tetrahydropyranyläther oder dessen 15-Epimer.

Weiterhin erhält man nach dem Verfahren von Präparat 1 bei Ersatz des Lactols durch andere Lactole und gegebenenfalls des Wittig-Reagens durch eines der obigen Reagentien die betreffenden 14-Chlor-PGF_{2α}-artigen Produkte.

Präparat 2

15-Methyl-14-chlor-PGF_{2α}-methylester (Formel LXXXVI):
R₃ und R₄ von L₁ = Wasserstoff,



R₁ = Methyl, R₇ = n-Butyl, R₈ = Hydroxy,
Y₂ = trans-CH=C(Cl)-, Z₂ = cis-CH=CH(CH₂)₃- oder dessen 15-Epimer.

A. Eine Lösung von 5,7 g 3α-Benzoyloxy-5α-hydroxy-2β-[2-chlor-(3S)-3-hydroxy-3-methyl-trans-1-octenyl]-1α-cyclopentanessigsäure-γ-lacton in 150 ml Methanol wird deacyliert, wobei man das 3α,5α-Dihydroxy-2β-[2-chlor-(3S)-3-hydroxy-3-methyl-trans-1-octenyl]-1α-cyclopentanessigsäure-γ-lacton erhält.

Eine Probe des entsprechenden (3R)-Ausgangsmaterials wird analog deacyliert, wobei man das betreffende (3R)-Produkt erhält.

B. Eine Lösung von 3,65 g des Reaktionsprodukts gemäss Teil A in 150 ml Tetrahydrofuran wird auf -60°C abgekühlt, dann wird Diisobutylaluminiumhydrid und Toluol (85 ml) im Verlauf von 23 Minuten bei -70°C zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird noch 24 Minuten gerührt, dann werden bei -60°C langsam 100 ml gesättigte wässrige Ammoniumchloridlösung zugegeben. Das resultierende Gemisch wird gerührt und auf Raumtemperatur erwärmen gelassen, wobei sich ein Gel als Niederschlag bildet. Dieses Gemisch wird dann mit 70 ml Wasser und 150 ml Äthylacetat verdünnt, sorgfältig gemischt und filtriert. Der Filterkuchen wird mit Wasser und Äthylacetat gewaschen, die wässrige Phase wird mit Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt, wobei man das dem Ausgangslacton entsprechende Lactol erhält.

C. Nach dem Verfahren von Präparat 1 wird Natriumhydrid in Dimethylsulfoxid mit 4-Carboxybutyltriphenylphosphoniumbromid und dann mit dem Lactol gemäss Teil B vereinigt, wobei man die freie Säureform der Titelverbindung erhält.

Das Reaktionsprodukt gemäss Teil C wird nach obigem Verfahren mit Diazomethan verestert, wobei die Titelverbindung erhalten wird.

Wiederholt man die Stufen B bis D, jedoch mit dem deacylierten (3R)-Lacton, so erhält man den 15-epi-15-Methyl-14-chlor-PGF_{2α}-methylester.

Die Herstellung der Titelverbindung oder ihres 15-Epimeren kann auch nach dem Verfahren von Schema 1 erfolgen. Dabei wird das 3(RS)-3-Methyl-lacton hergestellt, wobei die chromatographische Trennung unterbleibt. Sodann wird das 3(RS)-3-Methyl-lactol hergestellt. Dann wird nach dem Verfahren von Präparat 1 der (15RS)-15-Methyl-14-chlor-PGF_{2α}-bis-tetrahydropyranyläther-methylester durch Methylveresterung der freien Säure gebildet. Die Tetrahydropyranylreste können dann hydrolysiert werden, worauf die C-15-Epimeren chromatographisch getrennt werden.

Nach dem Verfahren von Präparat 2 oder dem vorstehenden Alternativverfahren werden aus anderen entsprechenden Lactolen die 15-epi-15-Methyl- oder 15-Methyl-PGF_{2α}-artigen Verbindungen erhalten.

Präparat 3

15-Methyl-14-chlor-PGF_{2α} (Formel LXXVI: R₃ und R₄ von L₁ = Wasserstoff,



R₁ = Wasserstoff, R₇ = n-Butyl, R₈ = Hydroxy, Y₁ = trans-CH=C(Cl)-, Z₂ = cis-CH=CH-(CH₂)₃-) oder dessen 15-Epimer.

Eine Lösung von 2,0 g des Reaktionsprodukts gemäss Präparat 2 oder seines 15-Epimeren in 20 ml Methanol wird auf 0°C abgekühlt. Zu dem resultierenden Gemisch werden in Stickstoffatmosphäre 12 ml einer 10%igen wässrigen Natriumhydroxidlösung zugetropft. Dann wird das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und 2 Stunden gerührt. Nach Abdunsten des Methanols bei vermindertem Druck wird der Rückstand mit Wasser verdünnt und mit Methyl-

lenchlorid extrahiert. Die wässrige Phase wird mit Eis gekühlt und mit 24 ml einer 2-molaren wässrigen Natriumbisulfatlösung behandelt und sofort mit Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt kann dann an 150 g Silikagel chromatographiert werden, wobei man die Titelverbindung oder ihr 15-Epimer erhält.

Wiederholt man das Verfahren von Präparat 3, jedoch mit einem der beschriebenen 15-Methyl-14-chlor-PGF_α-artigen Methylester, so erhält man die betreffenden freien Säuren.

Präparat 4

14-Chlor-16, 16-dimethyl-PGF_{2α}-methylester (Formel LXXVI: R₃ und R₄ von L₁ = Methyl,



R₁ = Methyl, R₇ = n-Butyl, R₈ = Hydroxy,

Y₂ = trans-CH=C(Cl)-, (Z₂ = cis-CH=CH-(CH₂)₃-) oder dessen 15-Epimer. Vergleiche Schema A. 0,241 g

14-Chlor-16, 16-dimethyl-PGF_{2α}-bis-tetrahydropyranyläther werden mit 20 ml Tetrahydrofuran, Wasser und Essigsäure (1:3:6) bei 40°C 4 Stunden umgesetzt. Dann wird das resultierende Gemisch mit 60 ml Wasser verdünnt und lyophilisiert. Der Rückstand wird mit Diazomethan verestert, wobei mit Essigsäure in Äther abgestoppt wird, dann wird mit Natriumbicarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und zur Trockene eingeengt. Der Rückstand ergibt beim Chromatographieren unter Eluieren mit Methylenechlorid und Aceton (3:1) 0,056 g reines Produkt mit NMR-Absorptionen bei 0,44, 0,98, 1,1-1,42, 1,42-2,6, 2,7-3,4, 3,7, 3,8-4,5, 4,04, 5,25-5,8 und 5,65 δ. Das Massenspektrum zeigt Peaks bei 395, 340, 331, 296 und 281; charakteristische Ester-IR-Absorptionen bei 1550, 1577, 1760 und 3450 cm^{-1} .

Aus dem betreffenden 15-epimeren Ausgangsmaterial erhält man das 15-epimere Produkt.

Wiederholt man das Verfahren von Präparat 4 jedoch unter Ersatz des Ausgangsmaterials durch einen der in und im Anschluss an Präparat 1 beschriebenen 11,15-Bis-tetrahydropyranyläther, 11-Tetrahydropyranyläther oder 15-Tetrahydropyranyläther, so erhält man die betreffenden 14-Chlor-PGF_{2α}-15-methyläther- oder 14-Chlor-PGF_{2α}-Verbindungen.

Präparat 5

15-Methyl-14-chlor-PGE₂-methylester, (Formel LXXVI: R₃ und R₄ von L₁ und R₆ von M₁ = Wasserstoff, M₁₈ = \emptyset , R₁ und R₅ = Methyl, R₇ = n-Butyl, R₈ = Hydroxy, Y₂ = trans-CH=C(Cl), Z₂ = cis-CH=CH-(CH₂)₃-) oder dessen 15-Epimer.

A. Eine Lösung des auf obige Weise hergestellten 15-Methyl-14-chlor-PGF_{2α}-methylester-11,15-bis-tetrahydropyranyläthers in 60 ml Aceton wird auf -25°C abgekühlt. Dann werden 1,9 ml Jones-Reagens zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 25 Minuten bei -25°C gerührt und mit 1,9 ml Isopropylalkohol versetzt. Nach weiteren 15 Minuten bei -25°C wird das Gemisch mit 200 ml Wasser von 0°C verdünnt und mit Diäthyläther extrahiert. Die Ätherextrakte werden mit 75 ml kalter 0,1 n-Kaliumbicarbonatlösung und 150 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt, wobei man den

15-Methyl-14-chlor-PGE₂-methylester-11,15-bis-tetrahydro-pyranyläther erhält.

B. Eine Lösung des Rohprodukts gemäss Teil A wird mit 16 ml Tetrahydrofuran, Wasser und Essigsäure (1:3:6) umgesetzt und 4 Stunden bei 40°C stehengelassen. Das resultierende Gemisch wird mit 120 ml Wasser verdünnt und gefriergetrocknet. Der Rückstand wird in Diäthyläther gelöst und die Lösung wird mit Kaliumbicarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, dann getrocknet und eingeeengt, wobei man das Rohprodukt erhält. Dieses wird an 25 g in 5% Aceton in Methylchlorid gepacktem Silikagel chromatographiert unter Eluieren mit 5 bis 40% Aceton in Methylchlorid. Dabei wird das reine Produkt erhalten.

Wiederholt man das obige Verfahren, jedoch mit dem 15-epimeren Ausgangsmaterial, so erhält man das 15-epimere Produkt.

Wiederholt man ferner das Verfahren von Präparat 5, jedoch mit den verschiedenen, in oder im Anschluss an Präparat 1 beschriebenen 15-Methyl-14-chlor-PGF_α-methylester-11,15-bis-tetrahydro-pyranyläthers oder -15-tetrahydro-pyranyläthern, so erhält man die betreffenden 14-Methyl-14-chlor-PGE-Produkte.

Präparat 6

14-Chlor-PGF_{1α}-methylester oder dessen 15-Epimer.

Eine Lösung von 4,8 g 14-Chlor-PGF_{2α}-methylester in 90 ml Aceton und 60 ml Benzol, die 0,75 g Tris(triphenylphosphin)-rhodium(I)-chlorid enthält, wird bei Raumtemperatur unter Wasserstoff von 1 bis 3 Atmosphären 3½ Stunden geschüttelt. Dann wird das Lösungsmittel abgedunstet und der Rückstand wird an 400 g in Methylchlorid gepacktem Silikagel chromatographiert unter Eluieren mit 1 bis 6% Methanol in Methylchlorid. Dabei werden 0,90 g unreines Produkt erhalten. Es wird durch Silikagelchromatographie zum reinen Produkt gereinigt.

Wiederholt man das obige Verfahren, jedoch mit dem 15-epi-14-chlor-PGF_{2α}-methylester, so erhält man den 15-epi-14-Chlor-PGF_{1α}-methylester.

Wiederholt man das Verfahren von Präparat 6, jedoch unter Ersatz des Ausgangsmaterials durch eine der in oder im Anschluss an Präparat 1 beschriebenen PGF_{2α}-Verbindungen, so erhält man die betreffenden PGF_{1α}-artigen Produkte.

Präparat 7

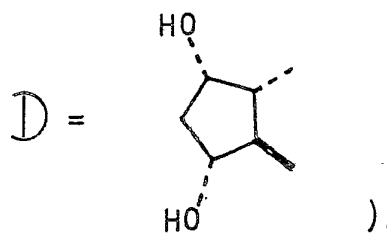
14-Chlor-16,16-dimethyl-PGF_{2α}, Natriumsalz.

Eine Lösung von 100 mg 14-Chlor-16,16-dimethyl-PGF_{2α} in 50 ml Wasser und Äthanol (1:1) wird auf 5°C abgekühlt und mit der äquivalenten Menge 0,1 n-wässriger Natriumhydroxidlösung neutralisiert. Die neutrale Lösung wird zu einem Rückstand aus der Titelverbindung eingeeengt.

Wiederholt man das Verfahren von Beispiel 24 mit Kaliumhydroxid, Calciumhydroxid, Tetramethylammoniumhydroxid oder Benzyltrimethylammoniumhydroxid anstelle des Natriumhydroxids, so erhält man die entsprechenden Salze des 14-Chlor-16,16-dimethyl-PGF_{2α}. Ebenso werden nach dem Verfahren von Beispiel 24 die verschiedenen anderen prostaglandinartigen Säuren, die vorstehend beschrieben wurden, in ihre Natrium-, Kalium-, Calcium-, Trimethylammonium- oder Benzyltrimethylammoniumsalze überführt.

Beispiel 1

15-Methyl-13,14-didehydro-PGF_{2α}-methylester (Formel CLXXXII: R₁ und R₅ = Methyl, R₃ und R₄ von L₁ und R₆ von M₁ = Wasserstoff, R₇ = n-Butyl, Y₁ = -C≡C-, Z₁ = cis-CH=CH-(CH₂)₃-),



10 Vergleiche Schemata C und D

A. 14,4 g 15-Keto-PGF_{2α}-methylester der Formel CXXXII in 35 ml Pyridin werden mit 10,5 ml Benzoylchlorid behandelt und die Reaktion wird 2 Stunden ablaufen gelassen.

15 Dann wird das resultierende Gemisch mit Eiswasser verdünnt, abgekühlt und mit eiskalter 10%iger Schwefelsäure und Methylchlorid verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird getrocknet und eingeeengt, wobei 24,18 g rohes Produkt der Formel CXXXIII (R₁₆ = Benzoyloxy) erhalten werden. Die chromatographische Reinigung von 15,8 g dieses Rohprodukts an 600 g Silikagel ergibt unter Eluieren mit 15% Äthylacetat in Hexan 13,6 g reine Verbindung.

25 B. 5,0 g des Reaktionsprodukts gemäss Teil A in 35 ml Tetrachlorkohlenstoff werden zum Einfrieren abgekühlt und es werden 1,38 g Brom zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird dann mit Methylchlorid verdünnt, mit Natriumbicarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt, wobei man 5,6 g rohes 13,14-Dibrom-Produkt erhält. Diese rohe Dibromverbindung wird in 25 ml Pyridin 1½ Stunden auf 90 bis 95°C erwärmt. Das Gemisch wird 24 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen und dann mit Methylchlorid verdünnt. Die resultierende dunkel gefärbte Lösung wird dann mit eiskalter 5%iger Schwefelsäure verteilt. Der organische Extrakt wird mit gesättigter Natriumchloridlösung und Natriumbicarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt, wobei 5 g rohes Produkt der Formel CXXXIV erhalten werden. Die chromatographische Reinigung an 320 g Silikagel ergibt beim Eluieren mit 5% Äthylacetat in Benzol 2,13 g Produkt.

C. Zu einer Lösung von 6,32 g des Reaktionsprodukts gemäss Teil B in 45 ml Tetrahydrofuran von -78°C wird überschüssiges Methylmagnesiumbromid in Äther zuge- 45 tropft. Die Reaktion läuft 5 Minuten und wird dann durch Zusatz von wässriger Kaliumbisulfatlösung beendet. Das Reaktionsgemisch wird mit Diäthyläther verdünnt, mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt, wobei man 6,5 g rohe Verbindung CXXXV erhält. Das Rohprodukt wird an 315 g Silikagel gereinigt unter Eluieren mit 7,5% Äthylacetat in Benzol. Dabei werden 4,28 g der Verbindung CXXXV als Gemisch der C-15-Epimeren erhalten.

D. Eine Lösung von 4,28 g des Reaktionsprodukts gemäss Teil C in 45 ml Methanol wird mit 1,5 g Kaliumcarbonat bei Raumtemperatur 72 Stunden behandelt. Die resultierende Lösung wird bei vermindertem Druck eingeeengt, dann wird mit 5%iger Natriumchloridlösung verdünnt und mit Methylchlorid extrahiert. Die wässrige Phase wird abgekühlt, mit 0,2-molarer Kaliumbisulfatlösung angesäuert und nacheinander mit Methylchlorid und Äthylacetat extrahiert. Die die Carbonsäure enthaltende Fraktion wird mit gesättigter 65 Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt, wobei 3,2 g der Verbindung CXXXVI (R₁ = Wasserstoff) als Epimerengemisch erhalten werden. Dieses Epimerengemisch wird mit überschüssigem Diazomethan verestert, wobei man

2,32 g des Methylesters erhält. Die Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie des Methylestergemischs an 512 g Silikagel ergibt 0,75 g 15-epi-15-Methyl-14-brom-PGF_{2α}-methylester und 0,21 g 15-Methyl-14-brom-PGF_{2α}-methylester. Weitere chromatographische Trennungen ergeben 0,26 g der (15S)-Verbindung.

Das Reaktionsprodukt gemäss Teil A zeigt NMR-Absorptionen bei 0,89, 1,3-1,5, 3,61, 5,25-5,75, 6,3, 6,8-7,25, 7,25-7,7 und 7,75-8,2δ; IR-Absorptionen bei 1250, 1575, 1594, 1625, 1680 und 1740 cm⁻¹.

Das Reaktionsprodukt gemäss Teil B zeigt NMR-Absorption bei 0,70-1,1, 1,1-3,05, 3,63, 5,25-5,8, 7,17 und 7,2-8,25δ; Peaks im Massenspektrum bei 652, 530, 451, 408, 328, 497 und 105; charakteristische IR-Absorptionen bei 1720, 1610 und 1270 cm⁻¹.

Das (15RS)-Epimerengemisch aus Stufe C zeigt NMR-Absorptionen bei 0,8-1,1, 1,1-3,4, 1,48, 3,62, 3,9-5,8, 6,15, 6,06 und 7,10-8,2δ.

Für den 15-Methyl-14-brom-PGF_{2α}-methylester wurden NMR-Absorptionen bei 0,7-1,1, 1,1-1,3, 1,49, 3,68, 3,85-4,4, 5,2-5,6 und 5,90δ beobachtet. Das Massenspektrum zeigt einen Grundpeak bei 604,2587 und weitere Peaks bei 586, 571, 533, 525, 507, 347 und 217. Für den 15-epi-15-Methyl-14-brom-PGF_{2α}-methylester wurden NMR-Absorptionen bei 0,7-1,1, 1,1-3,4, 1,47, 3,8-4,4, 4,25-5,6 und 5,93δ beobachtet; Grundpeak im Massenspektrum bei 504,2615 und weitere Peaks bei 586, 573, 571, 533, 525, 514, 507, 496, 437 und 217.

E. Eine Lösung von 0,19 g der 15-epi-Verbindung gemäss Teil D in 9 ml Dimethylsulfoxid wird mit 0,5-molarem Kalium-tert.-butylat in Dimethylsulfoxid (0,9 ml) behandelt. Zur Verfolgung des Reaktionsverlaufs verwendet man eine Dünnschichtchromatographie mit mit Silbernitrat imprägniertem Silikagel. Nach 2 Stunden ist die Reaktion beendet und das Reaktionsgemisch wird mit Diäthyläther verdünnt, mit eisalter Kaliumbisulfatlösung, 5%iger Natriumchloridlösung und 5%iger Natriumbicarbonatlösung gewaschen, getrocknet und vom Lösungsmittel befreit, wobei man 0,126 g der rohen (15R)-Titelverbindung erhält.

Das 15-Epimere wird nach obigem Verfahren hergestellt oder durch Verseifen des Methylesters der Verbindung CXXXVI, Dehydrohalogenierung des verseiften Produkts und schliesslich Methylveresterung des dehydrohalogenierten Produkts. Bei dieser Arbeitsweise wird eine Lösung von 0,55 g Reaktionsprodukt gemäss Teil D in 30 ml Methanol mit 5 ml 2 n-Natriumhydroxidlösung 18 Stunden lang behandelt. Dann wird das Reaktionsgemisch mit Benzol und 0,2 m-Kaliumbisulfatlösung verdünnt. Die organische Phase wird mit 5%iger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt, wobei man 0,49 g 15-epi-15-Methyl-14-brom-PGF_{2α} erhält; NMR-Absorptionen bei 0,7-1,1, 1,1-3,4, 3,7-4,4, 5,1-5,75 und 5,95δ; charakteristische IR-Absorptionen bei 3300, 2600 und 1725 cm⁻¹. Die Dehydrohalogenierung erfolgt, indem man 0,49 g der freien Säure in 10%igem methanolischem Dimethylsulfoxid (7 ml) mit 4,43 Millimol Natriummethylat in 10,2 ml 10%igem methanolischem Dimethylsulfoxid behandelt und das Gemisch 20 Stunden reagieren lässt. Dann wird das Reaktionsgemisch mit Benzol verdünnt und mit Äthylacetat und Benzol (1:1) gewaschen. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt, wobei 0,31 g rohes 15-epi-15-Methyl-13,14-didehydro-PGF_{2α} erhalten werden. Dieses Rohprodukt wird dann mit überschüssigem Diazomethan in Stickstoffatmosphäre verestert, beim Einengen werden 2,8 g des rohen Methylesters erhalten. Die Reinigung an 25 g Silikagel unter Eluieren mit Methylenchlorid in Aceton ergibt 0,211 g reinen 15-epi-15-

Methyl-13,14-didehydro-PGF_{2α}-methylester. Für die freie Säure wurden NMR-Absorptionen bei 0,7-1,1, 1,1-3,2, 1,45, 4,0-4,5 und 5,4-6,0δ beobachtet; charakteristische IR-Absorptionen bei 3200 bis 3400, 2600 bis 2700, 2220 und 1710 cm⁻¹. Für den Methylester wurden NMR-Absorptionen bei 0,8-1,1, 1,1-3,2, 1,46, 4,0-4,5, 5,3-5,6δ beobachtet.

Nach dem Alternativverfahren zur Herstellung von 15-epi-15-Methyl-13,14-didehydro-PGF_{2α}-methylester wird auch der 15-Methyl-13,14-didehydro-PGF_{2α}-methylester erhalten. Eine Lösung von 0,41 g 15-Methyl-14-brom-PGF_{2α}-methylester in 25 ml Methanol wird mit 6 ml 10%iger wässriger Natriumhydroxidlösung behandelt und die Reaktion wird über Nacht bei Raumtemperatur ablaufen gelassen. Die Säure wird wie im Fall des 15-Epimeren beschrieben isoliert, die Ausbeute beträgt 0,34 g Rohprodukt.

Ohne weitere Reinigung werden 0,32 g der rohen Säure in einem Gemisch aus Dimethylsulfoxid und Methanol (9:1, 10 ml) mit 0,43 m-Natriummethylat in einem Gemisch aus Dimethylsulfoxid und Methanol (9:1, 6,6 ml) behandelt. Nach 20 Stunden wird die resultierende Lösung durch Zusatz von eiskaltem 0,2 m-Kaliumbisulfat in Benzol verteilt. Die wässrige Phase wird mit einem 1:1-Gemisch aus Benzol und Äthylacetat extrahiert und die vereinigten Extrakte werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt, wobei man 0,180 g rohes 15-Methyl-13,14-didehydro-PGF_{2α} erhält. Nach der Veresterung mit Diazomethan (siehe obiges Verfahren) erhält man die rohe Titelverbindung, die an 25 g Silikagel chromatographiert wird unter Eluieren mit Aceton und Methylenchlorid (4:1). Dabei werden 0,109 g reiner 15-Methyl-13,14-didehydro-PGF_{2α}-methylester erhalten, NMR-Absorptionen bei 0,7-1,1, 1,1-3,5, 1,46, 3,69, 4,0-4,5 und 5,3-5,7δ. Das Massenspektrum zeigt einen Grundpeak bei 581,3508 und weitere Peaks bei 596, 525, 506, 491, 435, 416, 345, 255 und 217, charakteristische IR-Absorptionen bei 3350, 2900, 2220 und 1740 cm⁻¹.

Wiederholt man das Verfahren von Beispiel 1, jedoch unter Ersatz des 15-Keto-PGF_{2α}-methylesters durch die verschiedenen bekannten oder nach bekannten Methoden leicht herstellbaren 15-Keto-PGF-Verbindungen, so erhält man die entsprechenden 13,14-Didehydro-PGF-Produkte. Somit wird jede der vorliegend beschriebenen 13,14-Didehydro-PGF_α-artigen Verbindungen nach dem Verfahren von Beispiel 1 durch Wahl des geeigneten PGF_α-Ausgangsmaterials hergestellt.

Beispiel 2

15-Methyl-13,14-didehydro-PGE₂-methylester (Formel CLXXXII: R₁ und R₅ = Methyl, R₃ und R₄ von L₁ und R₆ von M₁ = Wasserstoff, R₇ = n-Butyl, R₈ = Hydroxy, Y₁ = -C≡C-, Z₁ = cis-CH=CH-(CH₂)₃-) oder dessen 15-Epimer. Vergleiche Schema D.

A. Eine Lösung von 0,142 g 15-Methyl-13,14-didehydro-PGF_{2α}-methylester (siehe Beispiel 1) in 18 ml Aceton von -45°C wird mit 0,6 ml Trimethylsilyldiäthylamin behandelt. Nach 2½ Stunden werden 2,1 ml weiteres Reagens zugegeben und die Reaktion wird noch 5 Stunden fortgesetzt. Das resultierende Gemisch wird dann mit vorgekühltem Diäthyläther verdünnt und mit wässriger Natriumbicarbonatlösung verteilt. Die organische Phase wird getrocknet und zu einem gelben Öl eingeeengt (15-Methyl-13,14-didehydro-PGF_{2α}-methylester-11-(trimethylsilyläther).

B. Das gemäss Teil A erhaltene Öl wird in 10 ml Methylenchlorid gelöst und die Lösung wird zu einer Lösung von 0,26 g Chromtrioxid in 20 ml Methylenchlorid und 0,4 ml Pyridin von 0°C zugegeben. Dieses Oxidationsgemisch wird dann bei 0°C 5 Minuten und bei Raumtemperatur

10 Minuten lang kräftig gerührt. Die resultierende Suspension wird durch Silikagel filtriert, das Methylenchlorid wird abgedunstet und man erhält 0,103 g 15-Methyl-13,14-didehydro-PGE₂-methylester der Formel CLXXIII.

C. Das rohe Reaktionsprodukt gemäss Teil B in 20 ml Methanol wird mit 10 ml Wasser und 1 ml Essigsäure behandelt und 5 Minuten bei 0°C und dann 10 Minuten bei Raumtemperatur umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird mit Diäthyläther verdünnt und mit 0,2 m-Natriumbisulfatlösung verteilt. Die organische Phase wird mit Natriumchloridlösung und Natriumbicarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt, wobei 0,082 g rohe Titelverbindung erhalten werden.

Nach obigem Verfahren wird auch das 15-Epimer erhalten.

Für den 15-Methyl-13,14-didehydro-PGE₂-methylester zeigt das Massenspektrum einen Grundpeak bei 407,2981 und weitere Peaks bei 522, 491, 451, 432, 361, 307, 277 und 187. Für das 15-Epimer wurden NMR-Absorptionen bei 0,8-1,1, 1,1-3,2, 1,48, 3,68, 4,1-4,7 und 5,3-5,6δ beobachtet; das Massenspektrum zeigt Peaks bei 507,2981, 522, 491, 451, 432, 361, 307, 277 und 187; charakteristische IR-Absorptionen bei 3300, 2257 und 1740 cm⁻¹.

Nach dem Verfahren von Beispiel 2 werden die verschiedenen, im Anschluss an Beispiel 1 beschriebenen 13,14-Didehydro-PGF-artigen Verbindungen in die entsprechenden 13,14-Didehydro-PGE-Verbindungen überführt.

Beispiel 3

15-Methyl-13,14-didehydro-PGF_{1α}-methylester oder dessen 15-Epimer. Vergleiche Schemata C und D.

A. Eine Lösung von 8,5 g PGF_{1α}-Methylester in 60 ml Dioxan wird mit 6,8 g 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon behandelt. Die Reaktion läuft 21 Stunden, dann wird die Suspension filtriert und der Filterkuchen wird mit Dioxan gewaschen. Filtrat und Waschlösung werden bei vermindertem Druck eingeeengt, der Rückstand wird mit Methylenchlorid verrieben und abfiltriert, das Filtrat wird vom Lösungsmittel befreit, wobei man 11,6 g rohen 15-Keto-PGF_{1α}-methylester erhält. Das Rohprodukt wird an 450 g Silikagel chromatographiert unter Eluieren mit Hexan und Äthylacetat (1:1), wobei 7,04 g reine Verbindung erhalten werden; NMR-Absorptionen bei 0,89, 1,05-2,05, 2,05-2,75, 3,20-3,8, 3,67, 6,13 und 6,76δ.

B. Eine Lösung von 7,07 g des Reaktionsprodukts gemäss Teil A in 40 ml Pyridin wird mit 6,3 ml Benzoylchlorid behandelt und die Reaktion wird bei Raumtemperatur 3 Stunden ablaufen gelassen. Das resultierende Gemisch wird dann mit Eiswasser verdünnt und mit Methylenchlorid extrahiert. Der Methylenchloridextrakt wird mit eiskalter verdünnter Schwefelsäure, Natriumbicarbonatlösung und Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt, wobei 11,4 g eines viskosen Öls erhalten werden. Dieses wird an 200 g Silikagel chromatographiert unter Eluieren mit Hexan in Äthylacetat (85:15). Dabei erhält man 10,76 g reinen 15-Keto-9,11-dibenzoyl-PGF_{1α}-methylester; NMR-Absorptionen bei 0,89, 1,5-1,80, 2,0-2,3, 2,3-2,7, 3,63, 5,1-5,65, 6,26, 6,92, 7,2-7,7 und 7,8-8,2δ.

C. Zu einer Lösung von 4,77 g des Reaktionsprodukts gemäss Teil B in 20 ml Tetrachlorkohlenstoff wird eine Lösung von 8,3 Millimol Brom in 30 ml Tetrachloräthan zugetropft. Die Färbung verschwindet nach 10 Minuten. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck eingeeengt und man erhält 5,0 g 13,14-Dibrom-9,11-dibenzoyl-15-keto-PGF_{1α}-methylester; NMR-Absorptionen bei 0,9, 1,10-2,0,

2,0-3,3, 3,65, 4,4-4,95, 5,08, 5,45-5,85, 7,10-7,8 und 7,9-8,2δ.

D. 2,56 g des Reaktionsprodukts gemäss Teil C in 18 ml Pyridin werden 1 Stunde auf 90 bis 95°C erwärmt. Dann wird die resultierende dunkelgrüne Lösung mit Methylenchlorid verdünnt, mit eiskalter 10%iger Schwefelsäure, 5%iger Natriumbicarbonatlösung und 5%iger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Dieser Vorgang wird noch zweimal wiederholt und man erhält dabei 9,0 g Rohprodukt. Das Rohprodukt wird an 210 g Silikagel chromatographiert unter Eluieren mit Hexan und Äthylacetat (85:15). Dabei werden 5,5 g reiner 14-Brom-9,11-dibenzoyl-15-keto-PGF_{1α}-methylester erhalten, NMR-Absorptionen bei 0,92, 1,1-2,0, 2,0-2,6, 2,6-3,1, 3,64, 5,1-5,7, 7,12, 7,2-7,7 und 7,8-8,7δ.

E. Eine Lösung von 0,43 g des Reaktionsprodukts gemäss Teil D in 15 ml Tetrahydrofuran wird auf -78°C abgekühlt und mit 1,6 ml ätherischem Methylmagnesiumbromid in 10 ml Tetrahydrofuran behandelt. Nach 3½ Stunden wird das Reaktionsgemisch unter Rühren in ein kaltes Gemisch aus Diäthyläther und gesättigter Ammoniumchloridlösung gegossen. Die vereinigten Ätherextrakte werden mit Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt und ergeben 0,43 g rohen (15RS)-15-Methyl-14-brom-9,11-dibenzoyl-PGF_{1α}-methylester. Beim Chromatographieren an 25 g Silikagel unter Eluieren mit Benzol in Aceton (97:3) erhält man 0,280 g reines Produkt, NMR-Absorptionen bei 0,83, 1,0-2,0, 1,47, 2,0-3,4, 3,63, 5,0-5,8, 6,13, 7,2-7,7 und 7,8-8,2δ.

F. Eine Lösung von 0,28 g des Reaktionsprodukts gemäss Teil E in 15 ml Methanol wird mit 0,1 g Kaliumcarbonat behandelt. Die Lösung wird 24 Stunden gerührt und dann bei vermindertem Druck eingeeengt, mit Natriumchloridlösung verdünnt und mit Äthylacetat extrahiert. Dabei erhält man 0,197 g rohes deacyliertes Produkt. 0,19 g dieses Rohprodukts werden an 25 g Silikagel chromatographiert unter Eluieren mit Methylenchlorid in Aceton (85:15), wobei 43 mg 14-Brom-15-methyl-PGF_{1α}-methylester und 40 mg 15-epi-14-Brom-15-methyl-PGF_{1α}-methylester erhalten werden. Für das (15S)-Produkt wurden NMR-Absorptionen bei 0,88, 1,10-2,1, 1,45, 2,1-2,7, 3,67, 3,7-4,4 und 5,92δ beobachtet; Peaks im Massenspektrum bei 426, 395 und 372. Für die 15-epimere Verbindung wurden NMR-Absorptionen bei 0,88, 1,10-2,1, 1,45, 2,1-2,5, 2,5-3,3, 3,67, 3,8-4,4 und 5,97δ beobachtet; Peaks im Massenspektrum bei 408 und 329.

G. Eine Lösung von 0,37 g Kalium-tert.-butylat in 15 ml tert.-butanol wird mit 0,36 g des Reaktionsprodukts gemäss Teil F behandelt. Nach 3½ Stunden wird das Reaktionsgemisch mit Diäthyläther verdünnt und mit 1%iger wässriger Kaliumbisulfatlösung versetzt. Die wässrige Phase wird mit Diäthyläther und Benzollösungen extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt, wobei 0,35 g Rohprodukt erhalten werden. Das Rohprodukt wird an Silikagel gereinigt unter Eluieren mit 40% Äthylacetat in Benzol, wobei man 78 mg 15-Methyl-13,14-didehydro-PGF_{2α} erhält.

Beim Verestern des Produkts gemäss vorangehendem Abschnitt mit Diazomethan erhält man nach dem Chromatographieren an Silikagel unter Eluieren mit 12% Aceton in Methylenchlorid 38 mg der reinen Titelverbindung vom F. 50°C, Peaks im Massenspektrum bei 598, 583, 527, 508, 469, 411, 217 und 187, charakteristische IR-Absorptionen bei

1740 und 2220 cm^{-1} . Nach dem Verfahren von Teil G werden 0,362 g 15-epi-15-Methyl-14-brom-PGF $_{1\alpha}$ -methylester zu 30 mg der 15-epimeren Titelverbindung umgesetzt, NMR-Absorptionen bei 0,9, 1,45, 2,1-2,4, 3,67 und 4,0-4,48, Peaks im Massenspektrum bei 598, 583, 508, 493, 477, 469, 411, 217 und 187; charakteristische IR-Absorptionen bei 1740 und 2240 cm^{-1} .

Beispiel 4

13,14-Didehydro-PGF $_{1\alpha}$ -methylester oder dessen 15-Epimer.

A. 0,44 g Natriumborhydrid in 30 ml Methanol von -35°C werden mit einer Lösung von 5,04 g des Reaktionsprodukts gemäss Beispiel 28, Teil D und Methanol behandelt. Die Lösung wird 20 Minuten gerührt, dann werden 20 ml Essigsäure zugegeben, es wird mit Diäthyläther verdünnt und dann wird eiskalte 0,2 m-Schwefelsäure zugegeben. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Natriumbicarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der rohe Rückstand aus 5,0 g 14-Brom-(15RS)-9,11-dibenzoyl-PGF $_{1\alpha}$ -methylester wird ohne weitere Reinigung weiterverwendet; NMR-Absorptionen bei 0,7-1,0, 1,0-1,9, 1,9-2,3, 2,3-3,3, 3,63, 3,9-4,3, 5,0-5,6, 6,02, 7,2-7,7 und 7,2-8,2 δ .

B. Eine Lösung von 5,0 g des Reaktionsprodukts gemäss Teil A in 35 ml Methanol wird mit 1,5 g Kaliumcarbonat versetzt und 20 Stunden bewegt. Die resultierende Suspension wird bei vermindertem Druck eingeeengt, mit Wasser verdünnt und mit Äthylacetat extrahiert. Nach dem Trocknen und Abdunsten des Lösungsmittels erhält man 4,52 g des rohen, epimer gemischten deacylierten Produkts. Die obige wässrige Phase wird angesäuert und mit Äthylacetat extrahiert, wobei man 0,45 g der freien Säure des epimer gemischten acylierten Produkts erhält. Diese Säuren werden mit überschüssigem Diazomethan in Äther verestert und die vereinigten Methylesterfraktionen werden zusammen an Silikagel chromatographiert unter Eluieren mit Methylenechlorid und Aceton (7:3), wobei 1,38 g 14-Brom-PGF $_{1\alpha}$ -methylester und 1,23 g 15-epi-14-Brom-PGF $_{1\alpha}$ -methylester erhalten werden. Für die (15S)-Verbindung wurden NMR-Absorptionen bei 0,7-1,1, 1,1-2,0, 2,0-2,6, 2,6-3,5, 3,68, 3,75, 4,4 und 5,85 δ beobachtet. Das Massenspektrum zeigt Peaks bei 414, 412, 360, 358, 351, 333, 279 und 278.

Für das 15-epimere Produkt wurden NMR-Absorptionen bei 0,7-1,10, 1,1-2,0, 2,0-2,5, 2,5-3,5, 3,68, 3,8-4,5 und 5,88 δ beobachtet, das Massenspektrum dieser Verbindung zeigt Peaks bei 360, 258, 333, 279 und 278.

C. Eine Suspension von 50% Natriumhydrid (0,7 g) in 10 ml Dimethylsulfoxid wird mit 1,3 ml tert.-Butanol behandelt und gerührt, bis das Aufschäumen aufhört. Dann wird eine Lösung von 1,38 g des Reaktionsprodukts gemäss Teil B in 15 ml Dimethylsulfoxid zugegeben. Nach 20 Stunden wird das Reaktionsgemisch mit Benzol und Diäthyläther (1:1) verdünnt und mit eiskalter Kaliumbisulfatlösung in Wasser versetzt. Dann werden die Phasen getrennt, die organischen Extrakte werden mit Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt, und der Rückstand wird mit Diazomethan verestert. Der resultierende rohe Ester (1,13 g) wird an Silikagel chromatographiert unter Eluieren mit Methylenechlorid in Aceton (7:3). Dabei erhält man 0,61 g der reinen Titelverbindung vom F. 68°C , NMR-Absorptionen bei 0,90, 1,1-2,0, 2,0-3,0, 3,0-3,9, 3,68 und 4,0-4,45 δ ; charakteristische IR-Absorptionen bei 1740, 2250 und 3200 bis 3600 cm^{-1} ; Peaks im Massenspektrum bei 322, 319, 306, 297, 295, 294, 279, 278, 276, 250 und 222.

Nach dem Verfahren von Beispiel 4 werden 1,23 g 15-epi-14-Brom-PGF $_{1\alpha}$ -methylester in 0,53 g 15-epi-13,14-Didehydro-PGF $_{1\alpha}$ -methylester überführt, NMR-Absorptionen bei 0,90, 1,1-2,0, 2,0-3,4, 3,68 und 3,9-4,7 δ ; charakteristische IR-Absorptionen bei 1740, 2250 und 3450; Peaks im Massenspektrum bei 350, 337, 332, 319, 306, 297, 295, 294, 279, 278, 276, 250 und 222.

Beispiel 5

13,14-Didehydro-PGE $_{1\alpha}$ -methylester oder dessen 15-Epimer.

A. Eine Lösung von 0,22 g 13,14-Didehydro-PGF $_{1\alpha}$ -methylester (siehe Beispiel 4) in 18 ml Aceton von -45°C wird mit 0,8 ml Trimethylsilyldiäthylamin behandelt und das resultierende Gemisch wird $3\frac{1}{2}$ Stunden gerührt. Dann werden weitere 0,8 ml Silylierungsmittel zugesetzt. Nach 45 Minuten erfolgt Zusatz von Natriumbicarbonatlösung und das Gemisch wird mit Diäthyläther extrahiert. Nach dem Trocknen und Abdunsten des Lösungsmittels erhält man 0,34 g rohen 13,14-Didehydro-PGF $_{1\alpha}$ -methylester-11,15-bis(trimethylsilyläther).

B. 0,6 g des Reaktionsprodukts gemäss Teil A in 25 ml Methylenechlorid von 0°C werden mit 0,5 g Chromtrioxid, 40 ml Methylenechlorid und 0,8 ml Pyridin behandelt. Die Oxidationsbedingungen (0°C) werden 5 Minuten beibehalten, dann lässt man weitere 10 Minuten auf Raumtemperatur erwärmen. Das resultierende Gemisch wird mit Methylenechlorid verdünnt und durch Silikagel filtriert. Das Eluat wird eingeeengt und ergibt 0,41 g rohen 13,14-Didehydro-PGE $_{1\alpha}$ -methylester-11,15-bis(trimethylsilyläther).

C. Das Produkt gemäss Teil B wird mit einem Gemisch aus Methanol, Wasser und Essigsäure (20:10:1, 31 ml) vereinigt. Man lässt die Reaktion 5 Minuten bei 0°C und dann 15 Minuten bei Raumtemperatur ablaufen. Das resultierende Gemisch wird mit Wasser verdünnt und mit Diäthyläther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte werden mit Natriumbicarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt, wobei 0,33 g der rohen Titelverbindung erhalten werden. Dieses Rohprodukt wird dann an 25 g Silikagel chromatographiert unter Eluieren mit Methylenechlorid in Aceton (9:1), wobei 80 mg reiner 13,14-Didehydro-PGE $_{1\alpha}$ -methylester vom F. 46°C erhalten werden. NMR-Absorption bei 0,9, 1,1-2,05, 2,05-3,4, 3,67 und 4,0-4,6 δ . Peaks im Massenspektrum bei 348, 320, 319, 295, 292 und 263. Das IR-Spektrum zeigt charakteristische Absorptionen bei 1675, 1740, 2220 und 3400 cm^{-1} .

Nach dem Verfahren von Beispiel 5, Teil A, B und C werden 130 mg 15-epi-13,14-Didehydro-PGF $_{1\alpha}$ -methylester in 26,5 mg der 15-epi-Titelverbindung überführt; charakteristische IR-Absorptionen bei 1740, 2225 und 3450 cm^{-1} , Peaks im Massenspektrum bei 348, 320, 319, 317, 295, 292 und 263.

Beispiel 6

13,14-Didehydro-PGF $_{1\alpha}$ oder dessen 15-Epimer. 6,79 g Kalium-tert.-butylat in 45 ml tert.-Butanol und 8 ml Methanol werden mit 3,02 g 14-Brom-PGF $_{1\alpha}$ (siehe Beispiel 4) 25 Stunden umgesetzt. Das resultierende Reaktionsgemisch wird mit Diäthyläther verdünnt und mit eiskalter 8%iger Phosphorsäure gewaschen, worauf die Phasen getrennt werden. Die wässrige Phase wird mit Benzol extrahiert und dann mit Äthylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt, wobei 2,86 g Titelverbindung vom F. 74 bis 75°C erhalten werden. Das Massenspektrum zeigt einen Grundpeak bei 642,3961 und weitere Peaks bei 627, 571, 552,

537, 481 und 436; charakteristische IR-Absorptionen bei 3150 bis 3525, 2700, 2220, 1710 und 1680 cm^{-1} .

Nach dem Verfahren des vorangehenden Abschnitts erhält man aus 1,84 g 15-epi-14-Brom-PGF_{1 α} als Ausgangsmaterial 1,46 g 15-epi-13,14-Didehydro-PGF_{1 α} vom F. 95 bis 96°C; NMR-Absorptionen bei 0,8-1,1, 1,1-1,9, 2,0-2,8 und 3,9-4,7 δ , Grundpeak im Massenspektrum bei 642,4021 und weitere Peaks bei 627, 571, 552, 537, 481 und 217; das Infrarotspektrum zeigt charakteristische Absorptionen bei 3150 bis 3300, 2700, 2220, 1725 und 1700 cm^{-1} .

Beispiel 7

13,14-Didehydro-16,16-dimethyl-PGF₂-methylester.
Vergleiche Schema D

Eine Lösung des Reaktionsprodukts von Präparat 4 in 10 ml Dimethylsulfoxid wird mit 40 mg Kalium-tert.-butylat bei Raumtemperatur 28 Stunden umgesetzt. Die resultierende

Lösung wird mit Diäthyläther verdünnt und dann in ein Gemisch aus eiskalter Kaliumbisulfatlösung und Diäthyläther gegossen. Das Gemisch wird mit Benzol verteilt, mit Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingengt.

5 Der Rückstand wird mit überschüssigem Diazomethan in Äther verestert. Der rohe Methylester wird an 10 g Silikagel chromatographiert unter Eluieren mit Methylenchlorid und Aceton (75:35). Dabei werden 0,016 g der Titelverbindung erhalten, bei welcher eine charakteristische IR-Absorption
10 (-C \equiv C-) bei 2250 cm^{-1} beobachtet wird; Peaks im Massenspektrum bei 327, 320, 304, 303, 295, 284, 263, 247, 245, 235, 227 und 57.

Nach dem Verfahren von Beispiel 7 werden sämtliche der vorstehend beschriebenen 14-Halogen-PGF _{α} -Verbindungen
15 in die betreffenden 13,14-Dihydro PGF _{α} -Produkte überführt.

Ferner werden nach dem Verfahren der obigen Beispiele die verschiedenen 13,14-Didehydro-PGF _{α} -artigen Produkte in die 13,14-Didehydro PGE-Produkte umgewandelt.