



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 C 177/00
C 07 D 227/04
C 07 D 295/18



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

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

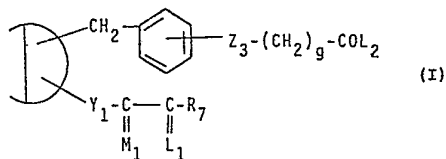
⑪

634 297

<p>⑳ Gesuchsnummer: 4139/78</p> <p>㉒ Anmeldungsdatum: 18.04.1978</p> <p>③① Priorität(en): 18.04.1977 US 788455</p> <p>㉔ Patent erteilt: 31.01.1983</p> <p>④⑤ Patentschrift veröffentlicht: 31.01.1983</p>	<p>⑦③ Inhaber: The Upjohn Company, Kalamazoo/MI (US)</p> <p>⑦② Erfinder: Walter Morozowich, Kalamazoo/MI (US)</p> <p>⑦④ Vertreter: E. Blum & Co., Zürich</p>
---	--

⑤④ **Prostaglandin-Analoga.**

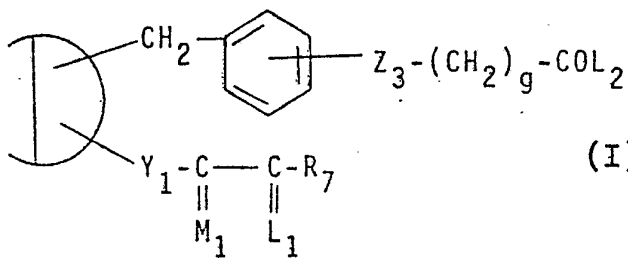
⑤⑦ Prostaglandin-Analoga weisen die folgende Formel auf



worin die Substituenten in Anspruch 1 definiert sind.
Verbindungen der Formel I können als antithrombotische Mittel verwendet werden.

PATENTANSPRÜCHE

1. Prostaglandin-Analoga der Formel I



in welchen

R₈ ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxygruppe bedeutet, ist,

Y₁ für die folgenden Gruppierungen

- 5 (1) trans-CH=CH-,
- (2) cis-CH=CH-, oder
- (3) -CH₂CH₂-,

steht,

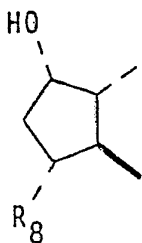
(I)₁₀ g 1, 2 oder 3 ist,
Z₃ eine Oxagruppe oder eine Methylengruppe bedeutet, unter der Voraussetzung, dass nur dann Z₃ die Bedeutung einer Oxagruppe aufweisen darf, wenn die Reste R₃ und R₄ miteinander gleich oder voneinander verschieden sind und die Bedeutung von Wasserstoffatomen oder Methylgruppen

15 besitzen,

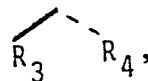
L₁ für eine Gruppierung der Formeln

in welcher

D eine Gruppierung der folgenden Strukturen

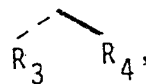


20

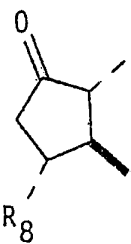


oder

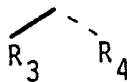
25



30 oder für eine Mischung aus Gruppierungen der Formeln

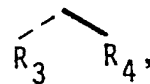


35



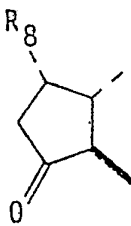
und

40



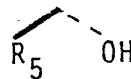
45 steht, wobei in diesen Formeln die Reste R₃ und R₄ miteinander gleich oder voneinander verschieden sind und für Wasserstoffatome, Methylgruppen oder Fluoratome stehen, unter der Voraussetzung, dass nur dann einer der Reste R₃ und R₄ die Bedeutung einer Methylgruppe aufweisen darf, wenn der andere der Reste R₃ und R₄ ein Wasserstoffatom oder ebenfalls eine Methylgruppe ist,

M₁ eine Gruppierung der Formel



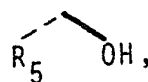
oder

55



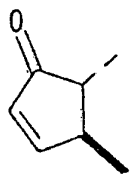
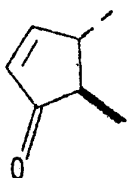
oder

60

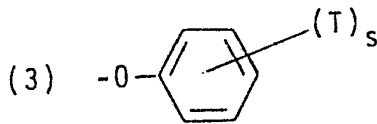
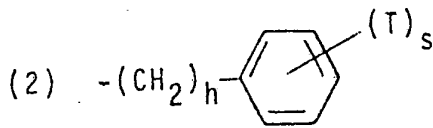
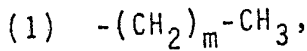


65

in welcher R₅ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe ist, bedeutet,



R₇ für eine der folgenden Gruppierungen



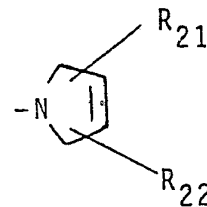
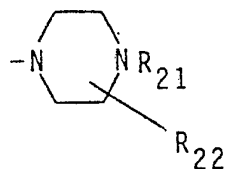
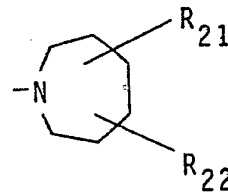
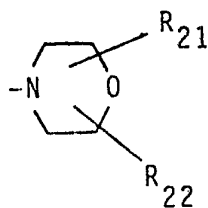
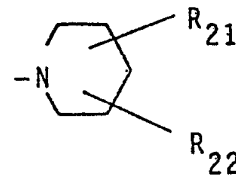
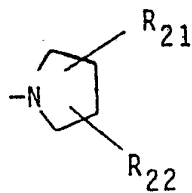
steht, in welchen h einen Wert von 0 bis 3 besitzt, m einen Wert von 0 bis 5 aufweist, s 0, 1, 2 oder 3 ist, und T ein Chloratom, ein Fluoratom, die Trifluormethylgruppe, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei die verschiedenen Reste T miteinander gleich oder voneinander verschieden sind, unter der Voraussetzung, dass nicht mehr als zwei Reste T eine andere Bedeutung besitzen als diejenige von Alkylresten, und

L₂ eine der folgenden Bedeutungen aufweist:

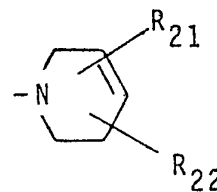
(1) eine Aminogruppe der Formel $-NR_{21}R_{22}$, in welcher die Reste R₂₁ und R₂₂ Wasserstoffatome, Alkylreste mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylreste mit 3 bis 10 Koh-

lenstoffatomen, Aralkylreste mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen, Phenylreste, Phenylreste, welche mit 1, 2 oder 3 Chloratomen, Alkylresten mit 1 bis einschliesslich 3 Kohlenstoffatomen, Alkoxygruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Carboxygruppen, Alkoxy-carbonylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, oder Nitrogruppen substituiert sind, Carboxyalkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Carbamoylalkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Cyanoalkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Acetylalkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Benzoylalkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Benzoylalkylgruppen, die als Substituenten die folgenden Gruppierungen aufweisen: 1, 2 oder 3 Chloratome, Alkylgruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Hydroxygruppen, Alkoxygruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Carboxygruppen, Alkoxy-carbonylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Nitrogruppen; Pyridylreste, Pyridylreste, die mit 1, 2 oder 3 Chloratomen, Alkylgruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder Alkoxygruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind, Pyridylalkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in der Alkylgruppe, Pyridylalkylreste, die mit 1, 2 oder 3 Chloratomen, Alkylresten mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Hydroxygruppen oder Alkoxygruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind, Hydroxyalkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Dihydroxyalkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und Trihydroxyalkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, unter der weiteren Voraussetzung, dass nicht mehr als einer der Reste R₂₁ bzw. R₂₂ eine andere Bedeutung aufweist als diejenige eines Wasserstoffatoms oder einer Alkylgruppe;

(2) Cycloaminogruppierungen, welche die folgenden Formeln



oder



aufweisen, in welchen R₂₁ und R₂₂ die unter (1) angegebenen Bedeutungen besitzen,

(3) Carbonylaminogruppierungen der Formel -NR₂₃COR₂₁, in welchen R₂₃ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist, und R₂₁ die unter (1) angegebene Bedeutung aufweist,

(4) Sulfonylaminogruppierungen der Formel -NR₂₃SO₂R₂₁, in welchen R₂₁ und R₂₃ die oben angegebene Bedeutung besitzen, oder

(5) Hydrazinogruppierungen, welche die folgende Formel -NR₂₃R₂₄ aufweisen, in welcher R₂₄ eine Aminogruppe der Formel -NR₂₁R₂₂, die wie oben definiert ist, oder eine der oben definierten Cycloaminogruppierungen ist.

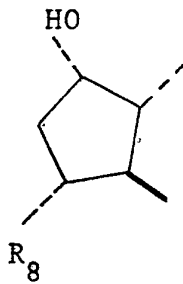
2. Prostaglandin-Analoga nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass L₂ eine Aminogruppe der folgenden Formel -NR₂₁R₂₂ ist.

3. Prostaglandin-Analoga nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass L₂ eine Cycloaminogruppe ist.

4. Prostaglandin-Analoga nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Rest L₂ eine Sulfonylaminogruppe der Formel -NR₂₃SO₂R₂₁ ist.

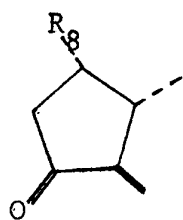
5. Prostaglandin-Analoga nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass L₂ eine Carbonylaminogruppe der folgenden Formel -NR₂₃COR₂₁ ist.

6. Prostaglandin-Analoga nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass D eine Gruppierung der Formel



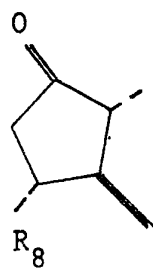
ist.

7. Prostaglandin-Analoga nach einem der Ansprüche 1-5, dadurch gekennzeichnet, dass D eine Gruppierung der Formel



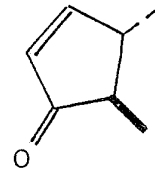
ist.

8. Prostaglandin-Analoga nach einem der Ansprüche 1-5, dadurch gekennzeichnet, dass D eine Gruppierung der Formel



ist.

9. Prostaglandin-Analoga nach einem der Ansprüche 1-5, dadurch gekennzeichnet, dass D eine Gruppe der Formel



ist.

10. 3,7-inter-m-Phenylen-3-oxa-4,5,6-trinor-PGE₁-amid als Verbindung gemäss Anspruch 1.

11. 3,7-inter-m-Phenylen-3-oxa-4,5,6-trinor-11-desoxy-13,14-didehydro-PGE₁-amid als Verbindung gemäss Anspruch 1.

12. 3,7-inter-m-Phenylen-3-oxa-4,5,6-trinor-PGE₁-methylsulfonylamid als Verbindung gemäss Anspruch 1.

13. 3,7-inter-m-Phenylen-3-oxa-4,5,6-trinor-PGE₁-methylamid als Verbindung gemäss Anspruch 1.

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Aminoderivate, Cycloaminoderivate, Carbonylaminoderivate, Sulfonylaminoderivate und Hydrazinoderivate von Verbindungen des inter-Phenylen-PG-Typs. Bestimmte dieser Verbindungen des inter-Phenylen-PG-Typs sind in der Literatur in Form der freien Säuren und der Ester beschrieben, und man weiss, dass diese bereits beschriebenen Verbindungen in struktureller Hinsicht und auch in pharmakologischer Hinsicht Analoga der Prostaglandine sind.

Die Prostaglandine sind eine Familie von 20 Kohlenstoffatomen aufweisenden Fettsäuren, die bezüglich ihrer Struktur Derivate der Prostan Säure sind. Die Prostaglandine zeigen eine nützliche Aktivität in einer Vielzahl von biologischen Systemen. Dementsprechend stellen derartige Prostaglandine nützliche pharmakologische Mittel dar, die zur Behandlung und zur Verhinderung einer grossen Anzahl von krankhaften Zuständen eingesetzt werden können.

In gleicher Weise stellen auch die bisher bekannten Verbindungen des inter-m-Phenylen-PG-Typs pharmakologische Wirkstoffe dar, die eine verbesserte Verwendbarkeit im Vergleich zu den bekannten Prostaglandinen aufweisen. Insbesondere werden diese bekannten Verbindungen des inter-Phenylen-PG-Typs bei der Behandlung von Krankheiten und zur Verhinderung von Krankheiten eingesetzt, deren Krankheitsursache, also deren Ätiologie auf der abnormalen oder unerwünschten Zusammenballung von Blutplättchen beruht.

Die Herstellung von bekannten Verbindungen des inter-Phenylen-PG-Typs ist in der Literatur anhand einer Vielzahl von chemischen Methoden beschrieben. Beispielsweise wird in der USA-Patentschrift Nr. 3 933 898, die am 20. Januar 1976 veröffentlicht wurde, die Herstellung einer grossen Anzahl von Verbindungen des inter-Phenylen-inter-oxa-PG-Typs beschrieben. Insbesondere werden in dieser USA-Patentschrift die Herstellung von solchen inter-Phenylen-oxa-PG-Verbindungen beschrieben, welche Cyclopentanringstrukturen des PGF_α-, PGF_β-, PGE-, PGA- oder PGB-Typs besitzen. Weitere Verbindungen des inter-Phenylen-PG-Typs, welche den oben beschriebenen Verbindungen des inter-Phenylen-oxa-PG-Typs entsprechen, sind in der deut-

schen Offenlegungsschrift Nr. 2 635 838 beschrieben, und dort werden auch Herstellungsverfahren für diese Verbindungen angeführt.

Ausserdem werden zusätzlich zu den verschiedenen Verbindungen des inter-Phenylen-PG-Typs und des inter-Phenylen-oxa-PG-Typs der verschiedenen oben erwähnten Cyclopentanringstrukturen auch gemäss der USA-Patentschrift Nr. 4 016 184 verschiedene Verbindungen des inter-m-Phenylen-PG-Typs und des inter-m-Phenylen-3-oxa-PG-Typs hergestellt, welche die folgenden Cyclopentanringstrukturen aufweisen: PGD, 9-Desoxy-PGD und 9,10-Didehydro-9-desoxy-PGD.

Schliesslich können Verbindungen des inter-Phenylen-PG-Typs, welche Strukturen des 11-Desoxy-PGE, 11-Desoxy-PGF α oder 11-Desoxy-PGF β -Ringtyps aufweisen, aus den oben genannten Verbindungen nach solchen Arbeitsverfahren hergestellt werden, die für die Umwandlung des Cyclopentanringes des Prostaglandines bekannt sind. Es sei in diesem Zusammenhang beispielsweise auf die veröffentlichte niederländische Patentanmeldung Nr. 7 309 856, die als Kurzreferat im Derwent Farmdoc CPI Nr. 10695B wiedergegeben ist, verwiesen, wobei darin die Umwandlung von Verbindungen des PGA-Typs in die Verbindungen des entsprechenden 11-Desoxy-PG-Typs beschrieben ist. Ausserdem sei auf die belgische Patentschrift Nr. 820 008 hingewiesen, die als Kurzreferat im Derwent Farmdoc CPI Nr. 22475W wiedergegeben wird, wo eine unabhängige Synthese von bestimmten Verbindungen des inter-Phenylen-PG-Typs und des inter-Phenylen-oxa-11-desoxy-PG-Typs beschrieben ist.

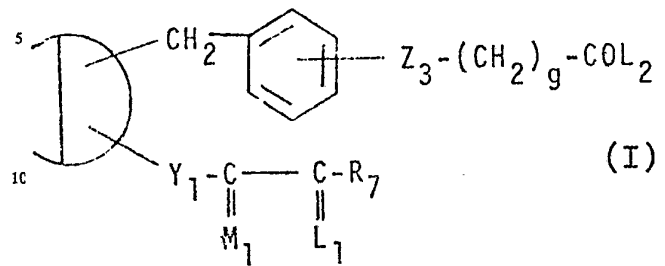
Zusätzlich zu den oben genannten Veröffentlichungen, in welchen Verfahren zur Herstellung von Säurederivaten oder Esterderivaten von bestimmten Verbindungen des Prostaglandin-Typs beschrieben werden, kann auch die Herstellung von Amidn des Prostaglandin-Typs in gleicher Weise nach bekannten Arbeitsverfahren durchgeführt werden. Es sei in diesem Zusammenhang beispielsweise auf die USA-Patentschrift Nr. 3 981 868 hingewiesen, die am 21. September 1976 veröffentlicht wurde. In dieser Patentschrift werden die Herstellung bestimmter Aminoderivate und Cycloaminoderivate von Verbindungen des 11-Desoxy-PG-Typs beschrieben.

Ausserdem wird in der USA-Patentschrift Nr. 3 954 741, die am 4. Mai 1976 ausgegeben wurde, die Herstellung von bestimmten Carbonylaminoderivaten und Sulfonylaminoderivaten von verschiedenen, dem Prostaglandin analogen Verbindungen beschrieben.

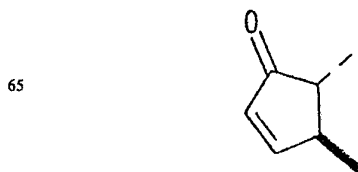
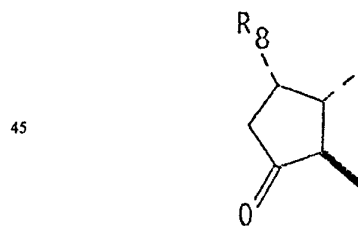
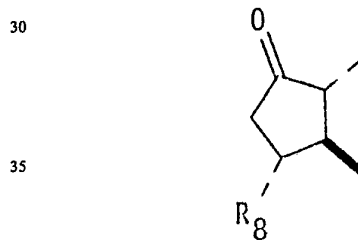
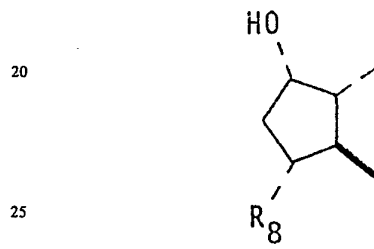
Schliesslich werden in der veröffentlichten französischen Patentanmeldung Nr. 2 235 929, die als Zusammenfassung bei Derwent Farmdoc CPI Nr. 26297W vorliegt, die Herstellungsmethoden von Hydrazinoderivaten bestimmter Verbindungen des PG-Typs beschrieben.

Die vorliegende Erfindung beruht auf der überraschenden und unerwarteten Feststellung, dass bestimmte neue Aminoderivate, Cycloaminoderivate, Carbonylaminoderivate, Sulfonylaminoderivate und Hydrazinoderivate von Verbindungen des inter-Phenylen-PG-Typs eine verlängerte Wirksamkeit aufweisen, wenn sie oral in Form von pharmakologischen Mitteln verabreicht werden. Insbesondere zeigen solche Stickstoff enthaltende, oben genannte erfindungsgemässe Derivate, die in der Folge kurz als Carboxamide abgekürzt werden, und die Verbindungen des inter-Phenylen-PG-Typs sind, in überraschender Weise und unerwarteter Weise wesentlich bessere und nützlichere Eigenschaften als die entsprechenden bekannten freien Säuren und Esterderivate derartiger Verbindungen, und zwar, wenn die fraglichen Verbindungen als der Thrombose entgegenwirkende Mittel, also als antithrombotische Mittel, oral verabreicht werden.

Die vorliegende Erfindung betrifft Prostaglandin-Analoga der folgenden Formel I



in welcher die Gruppierung D eine der folgenden Strukturen



oder

in welchen R_8 ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxygruppe ist, veranschaulicht,

Y_1 für eine der folgenden Gruppierungen

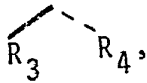
- (1) trans-CH=CH-
- (2) cis-CH=CH- oder
- (3) -CH₂CH₂-

steht,

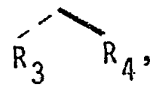
g die Werte 1, 2 oder 3 hat,

Z_3 eine Oxagruppe oder Methylengruppe darstellt, unter der Voraussetzung, dass Z_3 nur dann eine Oxagruppe ist, wenn R_3 und R_4 miteinander gleich oder voneinander verschieden sind und Wasserstoffatome oder Methylgruppen bedeuten,

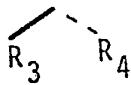
L_1 die Gruppierungen



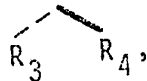
oder



oder eine Mischung aus den Gruppierungen

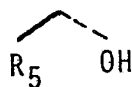


und

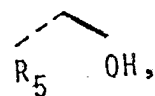


darstellt, wobei in diesen Gruppierungen R_3 und R_4 miteinander gleich oder voneinander verschieden sind und Wasserstoffatome, Methylgruppen oder Fluoratome veranschaulichen, unter der Voraussetzung, dass nur dann einer der beiden Reste R_3 oder R_4 eine Methylgruppe sein darf, wenn der andere dieser beiden Reste ein Wasserstoffatom oder ebenfalls eine Methylgruppe ist,

M_1 eine Gruppierung der Formel

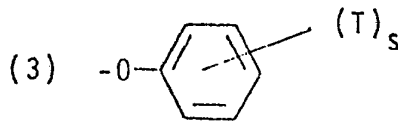
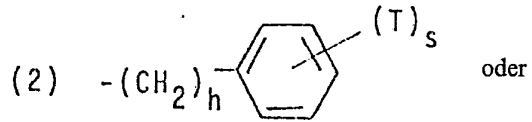
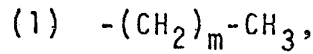


oder



in welcher R_5 ein Wasserstoffatom oder die Methylgruppe veranschaulicht, darstellt,

R_7 für eine der folgenden Strukturen

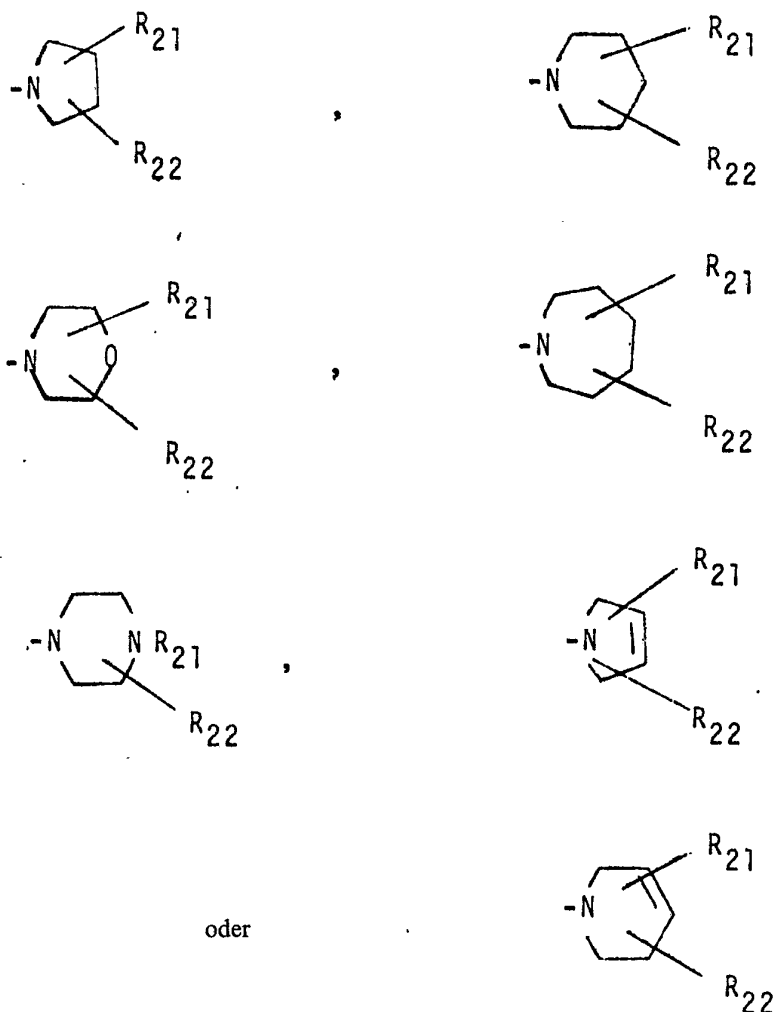


steht, in welchen h einen Wert von 0 bis 3 aufweist, m einen Wert von 1 bis 5 besitzt, s 0, 1, 2 oder 3 ist, und T ein Chloratom, ein Fluoratom, die Trifluormethylgruppe, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei die verschiedenen Reste T miteinander gleich oder voneinander verschieden sind, unter der Voraussetzung, dass nicht mehr als zwei Reste T eine andere Bedeutung besitzen als diejenige von Alkylgruppen, und

L_2 eine der folgenden Bedeutungen besitzt:

(1) eine Aminogruppe der Formel $-NR_{2,1}R_{2,2}$, in welcher die Reste $R_{2,1}$ und $R_{2,2}$ Wasserstoffatome, Alkylreste mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylreste mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, Aralkylreste mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen, Phenylreste, Phenylreste, die mit 1, 2 oder 3 Chloratomen, Alkylresten mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Alkoxygruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Carboxygruppen, Alkoxy-carbonylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Nitrogruppen substituiert sind, Carboxyalkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Carbamoylalkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Cyanoalkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Acetylalkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Benzoylalkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Benzoylalkylreste, die mit 1, 2 oder 3 Chloratomen, Alkylgruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Hydroxygruppen, Alkoxygruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Carboxygruppen, Alkoxy-carbonylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Nitrogruppen substituiert sind, Pyridylreste, Pyridylreste, die mit 1, 2 oder 3 Chloratomen, Alkylresten mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder Alkoxygruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind, Pyridylalkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, Pyridylalkylreste, die mit 1, 2 oder 3 Chloratomen, Alkylgruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Hydroxygruppen oder Alkoxygruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind, Hydroxyalkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Dihydroxyalkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und Trihydroxyalkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, unter der weiteren Voraussetzung, dass nicht mehr als einer der Reste $R_{2,1}$ und $R_{2,2}$ eine andere Bedeutung besitzt als diejenige eines Wasserstoffatoms oder einer Alkylgruppe,

(2) Cycloaminogruppen, welche die folgenden Strukturen



aufweisen können, wobei in diesen Formeln R_{21} und R_{22} die unter (1) angegebene Bedeutung besitzen,

(3) Carbonylaminogruppen der Formel $-NR_{23}COR_{21}$,⁴⁰ in welchen R_{23} ein Wasserstoffatom oder ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist, und R_{21} die oben angegebene Bedeutung besitzt,

(4) Sulfonylaminogruppen der Formel $-NR_{23}SO_2R_{21}$,⁴⁵ in welchen die Reste R_{21} und R_{23} die oben angegebene Bedeutung besitzen, oder

(5) Hydrazinogruppen der Formel $-NR_{23}R_{24}$ darstellen, in welchen R_{24} eine Aminogruppe der Formel $-NR_{21}R_{22}$ wie oben definiert oder eine Cycloaminogruppe wie oben definiert ist.

Aus Gründen der Bequemlichkeit werden die erfindungsgemässen neuen Prostaglandine der Formel I anhand ihrer Trivialnamen benannt, die ein für die Chemie der Prostaglandine anerkanntes Nomenklatorsystem darstellen, welches von N.A. Nelson im Journal of Medicinal Chemistry, 17, 911 (1974) beschrieben wird. Dementsprechend ist das 3,7-inter-m-Phenylen-4,5,6-trinor-3-oxa-4,5,6-trinor-PGE₁-amid eine Verbindung, die unter die oben angegebene Formel I fällt, falls die Substituenten die folgende Bedeutung besitzen:

L_2 ist eine Gruppe der Formel $-NH_2$,

g ist 1

Z_3 steht für die Oxagruppe, und diese Gruppe ist an den Phenylrest in der meta-Stellung zu der Methylengruppe gebunden,

D ist ein Cyclopentanring des PGE-Typs,

Y_1 ist die Gruppe $trans-CH=CH-$,

R_3 , R_4 und R_5 bedeuten sämtliche Wasserstoffatome, und die Hydroxygruppe der Gruppierung M_1 befindet sich in der α -Konfiguration, und R_7 ist der n-Butylrest.

Das C-15-Epimere der oben genannten Verbindung, nämlich das 15-epi-3,7-inter-m-Phenylen-3-oxa-4,5,6-trinor-PGE₁-amid entspricht der obigen Konfiguration, jedoch befindet sich die Hydroxygruppe der M_1 -Gruppierung in der β -Konfiguration. Es sei insbesondere auf die USA-Patentschrift Nr. 4 016 184 hingewiesen, in welcher die verschiedenen Konventionen bezüglich der Stereochemie am Kohlenstoffatom 15, die hier angewandt werden, beschrieben sind.⁵⁰

In der oben angegebenen Formel I und auch in den nachfolgenden Formeln bedeuten gestrichelte Linien, dass die Bindungen an den Cyclopentanring für die angegebenen Substituenten sich in der α -Konfiguration befinden, d. h. dass die fraglichen Substituenten unterhalb der Ebene des Cyclopentanringes stehen. Stark ausgezeichnete, ununterbrochene Linien zeigen an, dass die fraglichen Substituenten an den Cyclopentanring in der β -Konfiguration gebunden sind, d. h. dass sich die Substituenten oberhalb der Ebene des Cyclopentanringes befinden. Wenn in der vorliegenden Beschreibung Wellenlinien, also Linien die wie folgt \sim gezeichnet sind, verwendet werden, dann zeigt dies an, dass die Bindung der Substituenten entweder in der α -Konfiguration oder der β -Konfiguration vorliegen kann, oder dass eine Mischung von α - und β -Konfiguration bezüglich der Bindungen vorliegt.⁶⁵

Die Hydroxygruppe in der Seitenkette am Kohlenstoffatom 15 in der oben angegebenen Formel I liegt in der S-

Konfiguration oder in der R-Konfiguration vor, wie dies der Bezeichnungsweise entspricht, wenn man die Regeln von Cahn-Ingold-Prelog befolgt. Es sei in diesem Zusammenhang auf J. Chem. Ed. 41: 16 (1964) hingewiesen. Ferner sei bezüglich der Diskussion der Stereochemie der Prostaglandine auch auf die Veröffentlichung in Nature 212, 38 (1966) verwiesen.

In der vorliegenden Beschreibung bedeuten Ausdrücke wie zum Beispiel «C-2», «C-15» und ähnliche Ausdrücke, oder auch die Ausdrucksweise «Kohlenstoffatom in der 2-Stellung» oder «Kohlenstoffatom in der 15-Stellung» oder ähnliche Bezeichnungen das entsprechende Kohlenstoffatom in dem Prostaglandin-Analogen, welches sich in der Stellung befindet, das der Stellung der gleichen Nummer in der Prostan Säure entspricht.

Die Moleküle der bekannten Prostaglandine und der asymmetrischen, dem Prostaglandin analogen Verbindungen haben jeweils verschiedene Asymmetriezentren, und sie können in der racemischen Form, also in der optisch inaktiven Form und in jeder der beiden enantiomeren Formen, also den optisch aktiven Formen vorliegen, d. h. als rechts drehende Formen oder als links drehende Formen. In der gezeichneten Form stellt die oben angegebene Formel I die jeweilige optisch aktive Form der dem Prostaglandin analogen Verbindungen dar, die die erfindungsgemässen Verbindungen sind, und die gezeichnete Form entspricht denjenigen stereoisomeren Formen der bekannten Prostaglandine, wie sie aus den Geweben von Säugetieren erhalten werden, beispielsweise den Samenblasen (Vesiculardrüsen) von Schafen, den Schweinelungen oder aus menschlichem Samenplasma. Es sei in diesem Zusammenhang insbesondere auf die Stereokonfiguration am C-8 (diese ist α) am C-11 (diese ist α) und am C-12 (diese ist β) des endogen gebildeten PGF₂ α hingewiesen.

Das Spiegelbild der oben angegebenen Formel I stellt die andere enantiomere Form dieser dem Prostaglandin analogen Verbindungen dar. Die racemischen Formen derartiger dem Prostaglandin analogen Verbindungen enthalten gleiche Mengen an beiden enantiomeren Formen der Moleküle, und die oben angegebene Formel I und das Spiegelbild dieser Formel werden benötigt, um in korrekter Weise die entsprechenden racemischen, dem Prostaglandin analogen Verbindungen, darzustellen.

Aus Gründen der Bequemlichkeit wird in der Folge der Ausdruck «Prostaglandin» oder die entsprechende Abkürzung «PG» verwendet, um die optisch aktive Form desjenigen Prostaglandines zu bezeichnen, welches die gleiche absolute Konfiguration besitzt, wie das PGF₂ α , das aus den Geweben der Säugetiere erhalten wird.

Unter dem Ausdruck «Produkt des Prostaglandin-Typs» oder «PGE-Typs» werden in der vorliegenden Beschreibung beliebige Cyclopentanderivate verstanden, welche mindestens bezüglich einer pharmakologischen Wirksamkeit zu dem gleichen Zweck eingesetzt werden können, wie die Prostaglandine.

Die Formeln stellen in derjenigen Form, in der sie hier gezeichnet sind, ein Produkt des Prostaglandin-Typs oder eines Zwischenproduktes, das bei der Herstellung von Verbindungen des Prostaglandin-Typs geeignet ist, dar, wobei jede der Formeln ein spezielles Stereoisomeres des Produktes des Prostaglandin-Typs der gleichen relativen stereochemischen Konfiguration veranschaulicht, wie ein entsprechendes Prostaglandin, das aus den Säugetiergeweben gewonnen wird, oder das jeweilige Stereoisomere des Zwischenproduktes, welches nützlich ist um die oben angegebenen stereoisomeren Formen der Produkte des Prostaglandin-Typs herzustellen.

Unter den Ausdruck «dem Prostaglandin analoge Ver-

bindung» versteht man hier dasjenige Stereoisomere eines Produktes des Prostaglandin-Typs, welches die gleiche relative stereochemische Konfiguration aufweist, wie das entsprechende Prostaglandin, das aus Säugetiergeweben erhalten wird, oder eine Mischung, welche das genannte Stereoisomere und die enantiomere Form desselben umfasst. Insbesondere dann, wenn in der vorliegenden Beschreibung eine Formel verwendet wird, um ein Produkt des Prostaglandin-Typs herauszuheben, bedeutet der Ausdruck «Prostaglandin-Analoga» oder «dem Prostaglandin analoge Verbindung», dass es sich um eine Verbindung der angegebenen Formel oder eine Mischung handelt, die die Verbindung der angegebenen Formel und das Enantiomere dieser Verbindung enthält.

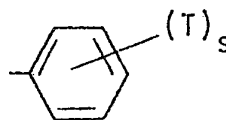
Alkylgruppen mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen sind die folgenden Reste: Methyl, Äthyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl, Undecyl, Dodecyl sowie die möglichen isomeren Formen dieser Reste.

Beispiele für Cycloalkylreste mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen sind Cycloalkylreste sowie alkylsubstituierte Cycloalkylreste, wie zum Beispiel die folgenden Reste: 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 Cyclododecyl.

Beispiele für Aralkylreste mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen sind beispielsweise die folgenden Reste: Benzyl, 2-Phenyläthyl, 1-Phenyläthyl, 2-Phenylpropyl, 4-Phenylbutyl, 3-Phenylbutyl, 2-(1-Naphthyläthyl) und 1-(2-Naphthylmethyl).

Beispiele für Phenylreste, die mit 1 bis 3 Chloratomen oder Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, sind die folgenden Reste: 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-methylphenyl.

Beispiele für Reste der Formel



in welchen

T ein Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, ein Fluoratom, ein Chloratom, die Trifluormethylgruppe oder eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellt, und

s den Wert 0, 1, 2 oder 3 besitzt, (unter der Voraussetzung, dass nicht mehr als zwei Reste T eine andere Bedeutung besitzen als diejenige von Alkylresten) sind die folgenden Reste:

unsubstituiertes Phenyl, (o-, m- oder p-)Tolyl, (o-, m- oder p-)Äthylphenyl, 2-Äthyl-p-tolyl, 4-Äthyl-o-tolyl, 5-Äthyl-m-tolyl, (o-, m- oder p-)Propylphenyl, 2-Propyl-(o-, m- oder p-)tolyl, 4-Isopropyl-2,6-xylyl, 3-Propyl-4-äthylphenyl, (2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, oder 2,4,5-)Trimethylphenyl, (o-, m- oder p-)Fluorphenyl, 2-Fluor-(o-, m- oder p-)tolyl, 4-Fluor-2,5-xylyl, (2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-)Difluorphenyl, (o-, m- oder p-)Chlorphenyl, 2-Chlor-p-tolyl, (3-, 4-, 5- oder 6-) Chlor-o-tolyl, 4-Chlor-2-propylphenyl, 2-Isopropyl-4-chlorphenyl, 4-Chlor-3,5-xylyl, (2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-)Dichlorphenyl, 4-Chlor-3-fluorphenyl, (3- oder 4-) Chlor-2-fluorphenyl, o-, m- oder p-Trifluormethylphenyl,

(o-, m- oder p-)-Methoxyphenyl, (o-, m- oder p-)-Äthoxyphenyl, (4- oder 5-)-Chlor-2-methylphenyl und 2,4-Dichlor(5- oder 6-)methylphenyl.

Als Beispiele für die Aminogruppe der oben angegebenen Formel seien nun die folgenden Amide genannt:

Alkylamide, in denen der eine der beiden Reste R_{21} oder R_{22} ein Alkylrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen ist und der andere ein Wasserstoffatom bedeutet. Beispiele für derartige Aminogruppen sind Methylamid, Äthylamid, n-Propylamid, n-Butylamid, n-Pentylamid, n-Hexylamid, n-Heptylamid, n-Octylamid, n-Nonylamid, N-Decylamid, n-Undecylamid und n-Dodecylamid, sowie Amide mit den entsprechenden isomeren Formen der angegebenen Alkylreste.

Beispiele für Amide, in welchen sowohl der Rest R_{21} als auch der Rest R_{22} ein Alkylrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen ist, sind die folgenden Amide: Dimethylamid, Diäthylamid, Di-n-propylamid, Methyläthylamid, Methylpropylamid, Methylbutylamid, Äthylpropylamid, Äthylbutylamid und Propylbutylamid.

Beispiele für Amide der angegebenen Formel, in welchen mindestens einer der beiden Reste R_{21} oder R_{22} ein Cycloalkylrest mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen ist, während der andere Rest ein Wasserstoffatom, ein Alkylrest oder ebenfalls ein Cycloalkylrest ist, sind die folgenden Amide: Cyclopropylamid, Cyclobutylamid, Cyclopentylamid, 2,3-Dimethylcyclopentylamid, 2,2-Dimethylcyclopentylamid, 2-Methylcyclopentylamid, 3-tert.-Butylcyclopentylamid, Cyclohexylamid, 4-tert.-Butylcyclohexylamid, 3-Isopropylcyclohexylamid, 2,2-Dimethylcyclohexylamid, Cycloheptylamid, Cyclooctylamid, Cyclononylamid, Cyclodecylamid, N-Methyl-N-cyclobutylamid, N-Methyl-N-cyclopentylamid, N-Methyl-N-cyclohexylamid, N-Äthyl-N-cyclopentylamid, N-Äthyl-N-cyclohexylamid, Dicyclopentylamid und Dicyclohexylamid.

Beispiele für Amide, in welchen mindestens einer der Reste R_{21} oder R_{22} ein Aralkylrest mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen ist, sind die folgenden Reste: Benzylamid, 2-Phenyläthylamid, 2-Phenyläthylamid, N-Methyl-N-benzylamid und Dibenzylamid.

Beispiele für Amide der oben angegebenen Formel, in welchen einer der Reste R_{21} oder R_{22} ein Phenylrest oder ein mit 1, 2 oder 3 Chloratomen, Alkylgruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Hydroxygruppen, Alkoxygruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Carboxygruppen, Alkoxy-carbonylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Nitrogruppen substituierter Phenylrest ist, sind die folgenden Amide: p-Chloranilid, m-Chloranilid, 2,4-Dichloranilid, 2,4,6-Trichloranilid, m-Nitroanilid, p-Nitroanilid, p-Methoxyanilid, 3,4-Dimethoxyanilid, 3,4,5-Trimethoxyanilid, p-Hydroxymethylanilid, p-Methylanilid, m-Methylanilid, p-Äthylanilid, t-Butylanilid, p-Carboxyanilid, p-Methoxycarboxyanilid, o-Carboxyanilid und o-Hydroxyanilid.

Beispiele für Amide, in welchen einer der beiden Reste R_{21} oder R_{22} für eine Carboxyalkylaminogruppe steht, sind die folgenden Amide: Carboxymethylamid, Carboxyäthylamid, Carboxypropylamid und Carboxybutylamid.

Beispiele für Amide, in welchen einer der Reste R_{21} oder R_{22} für eine Carbamoylalkylgruppe steht, sind die folgenden Carbamoylalkylaminogruppierungen: Carbamoylmethylamid, Carbamoyläthylamid, Carbamoylpropylamid und Carbamoylbutylamid.

Beispiele für Aminogruppen, in welchen einer der Reste R_{21} oder R_{22} für eine Cyanoalkylgruppe steht, sind die folgenden Cyanoalkylaminogruppierungen: Cyanomethylamid, Cyanoäthylamid, Cyanopropylamid und Cyanobutylamid.

Beispiele für Amide, in welchen einer der Reste R_{21} oder R_{22} für eine Acetylalkylgruppe steht, sind die folgenden Acetylalkylaminogruppierungen: Acetylmethylamid, Acetyläthylamid, Acetylpropylamid und Acetylbutylamid.

Beispiele für Amide, in welchen einer der Reste R_{21} oder R_{22} für eine Benzoylalkylgruppe steht, sind die folgenden Benzoylalkylamide: Benzoylmethylamid, Benzoyläthylamid, Benzoylpropylamid und Benzoylbutylamid.

Beispiele für Amide, in welchen einer der Reste R_{21} oder R_{22} für einen Benzoylalkylrest steht, der durch 1, 2 oder 3 Chloratome, Alkylgruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkylgruppen, Hydroxygruppen, Alkoxygruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Carboxygruppen, Alkoxy-carbonylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Nitro-

gruppen substituiert ist, sind die folgenden substituierten Benzoylalkylamingruppen: p-Chlorbenzoylmethylamid, m-Chlorbenzoylmethylamid, 2,4-Dichlorbenzoylmethylamid, 2,4,6-Trichlorbenzoylmethylamid, m-Nitrobenzoylmethylamid, p-Nitrobenzoylmethylamid, p-Methoxybenzoylmethylamid, 2,4-Dimethoxybenzoylmethylamid, 3,4,5-Trimethoxybenzoylmethylamid, p-Hydroxymethylbenzoylmethylamid, p-Methylbenzoylmethylamid, m-Methylbenzoylmethylamid, p-Äthylbenzoylmethylamid, t-Butylbenzoylmethylamid, p-Carboxybenzoylmethylamid, m-Methoxycarbonylbenzoylmethylamid, o-Carboxybenzoylmethylamid, o-Hydroxybenzoylmethylamid, p-Chlorbenzoyläthylamid, m-Chlorbenzoyläthylamid, 2,4-Dichlorbenzoyläthylamid, 2,4,6-Trichlorbenzoyläthylamid, m-Nitrobenzoyläthylamid, p-Nitrobenzoyläthylamid, o-Methoxybenzoyläthylamid, p-Methoxybenzoyläthylamid, 2,4-Dimethoxybenzoyläthylamid, 3,4,5-Trimethoxybenzoyläthylamid, p-Hydroxymethylbenzoyläthylamid, p-Methylbenzoyläthylamid, m-Methylbenzoyläthylamid, p-Äthylbenzoyläthylamid, t-Butylbenzoyläthylamid, p-Carboxybenzoyläthylamid, m-Methoxycarbonylbenzoyläthylamid, o-Carboxybenzoyläthylamid, o-Hydroxybenzoyläthylamid, p-Chlorbenzoylpropylamid, m-Chlorbenzoylpropylamid, 2,4-Dichlorbenzoylpropylamid, 2,4,6-Trichlorbenzoylpropylamid, m-Nitrobenzoylpropylamid, p-Nitrobenzoylpropylamid, p-Methoxybenzoylpropylamid, 2,4-Dimethoxybenzoylpropylamid, 3,4,5-Trimethoxybenzoylpropylamid, p-Hydroxymethylbenzoylpropylamid, p-Methylbenzoylpropylamid, m-Methylbenzoylpropylamid, p-Äthylbenzoylpropylamid, t-Butylbenzoylpropylamid, p-Carboxybenzoylpropylamid, m-Methoxycarbonylbenzoylpropylamid, o-Carboxybenzoylpropylamid, o-Hydroxybenzoylpropylamid, p-Chlorbenzoylbutylamid, m-Chlorbenzoylbutylamid, 2,4-Dichlorbenzoylbutylamid, 2,4,6-Trichlorbenzoylbutylamid, m-Nitrobenzoylmethylamid, p-Nitrobenzoylbutylamid, p-Methoxybenzoylbutylamid, 2,4-Dimethoxybenzoylbutylamid, 3,4,5-Trimethoxybenzoylbutylamid, p-Hydroxymethylbenzoylbutylamid, p-Methylbenzoylbutylamid, m-Methylbenzoylbutylamid, p-Äthylbenzoylbutylamid, t-Butylbenzoylbutylamid, p-Carboxybenzoylbutylamid, m-Methoxycarbonylbenzoylbutylamid, o-Carboxybenzoylbutylamid und o-Hydroxybenzoylmethylamid.

Beispiele für Amidgruppen, in welchen einer der Reste R_{21} oder R_{22} ein Pyridylrest ist, sind die folgenden Pyridylaminogruppen: α -Pyridylamid, β -Pyridylamid und γ -Pyridylamid.

Beispiele für Amide, in welchen einer der Reste R_{21} oder R_{22} ein Pyridylrest ist, der durch 1, 2 oder 3 Chloratome, Alkylreste mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder Alkoxyreste mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist, sind die folgenden Pyridylaminogruppen: 4-Methyl- α -pyridylamid, 4-Methyl- β -pyridylamid, 4-Chlor- α -pyridylamid und 4-Chlor- β -pyridylamid.

Beispiele für Amide, in welchen einer der Reste R_{21} oder R_{22} für einen Pyridylalkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in der Alkylgruppe steht, sind die folgenden Pyridylalkylaminogruppierungen: α -Pyridylmethylamid, β -Pyridylmethylamid, γ -Pyridylmethylamid, α -Pyridyläthylamid, β -Pyridyläthylamid, γ -Pyridyläthylamid, α -Pyridylpropylamid, β -Pyridylpropylamid, γ -Pyridylpropylamid, α -Pyridylbutylamid, β -Pyridylbutylamid und γ -Pyridylbutylamid.

Beispiele für Amide, in welchen einer der Reste R_{21} oder R_{22} für einen Pyridylalkylrest steht, der als Substituenten 1, 2 oder 3 Chloratome, Alkylgruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Hydroxygruppen, Alkoxygruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen trägt, sind die folgenden substituierten Pyridylalkylaminogruppen: 4-Methyl- α -pyridylmethylamid, 4-Methyl- β -pyridylmethylamid, 4-Chlorpyridylmethylamid, 4-Chlor- β -pyridylmethylamid, 4-Methyl- α -pyridyläthylamid, 4-Methyl- β -pyridyläthylamid, 4-Chlorpyridyläthylamid, 4-Chlor- β -pyridyläthylamid, 4-Methyl- α -pyridylpropylamid, 4-Methyl- β -pyridylpropylamid, 4-Chlor- α -pyridylpropylamid, 4-Chlor- β -pyridylpropylamid, 4-Methyl- β -pyridylbutylamid, 4-Methyl- α -pyridylbutylamid, 4-Chlorpyridylbutylamid, 4-Chlor- β -pyridylbutylamid und 4-Methyl- β -pyridylbutylamid.

Beispiele für Amide, in welchen einer der Reste R_{21} oder R_{22} für eine Hydroxyalkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen steht, sind die folgenden Hydroxyalkylaminogruppen: Hydroxymethylamid, α -Hydroxyäthylamid, β -Hydroxyäthylamid, α -Hydroxypropylamid, β -Hydroxypropylamid, γ -Hydroxypropylamid, 1-(Hydroxymethyl)-äthylamid, 1-(Hydroxymethyl)propylamid, (2-Hydroxymethyl)propylamid und α,α -Dimethyl- β -hydroxyäthylamid.

Beispiele für Amide, in welchen einer der beiden Reste R_{21} oder R_{22} für eine Dihydroxyalkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen steht, sind die folgenden Dihydroxyalkylaminogruppierungen: Dihydroxymethylamid, α,α -Dihydroxyäthylamid, α,β -Dihydroxyäthylamid, β,β -Dihydroxyäthylamid, α,α -Dihydroxypropylamid, α,β -Dihydroxypropylamid, α,γ -Dihydroxypropylamid, β,β -Dihydroxypropylamid, β,γ -Dihydroxypropylamid, γ,γ -Dihydroxypropylamid, 1-(Hydroxymethyl)-2-hydroxyäthylamid, 1-(Hydroxymethyl)-1-hydroxyäthylamid, α,α -Dihydroxybutylamid, α,β -Dihydroxybutylamid, α,γ -Dihydroxybutylamid, α,δ -Dihydroxybutylamid, β,β -Dihydroxybutylamid, β,γ -Dihydroxybutylamid, β,δ -Dihydroxybutylamid, γ,γ -Dihydroxybutylamid, γ,δ -Dihydroxybutylamid, δ,δ -Dihydroxybutylamid und 1,1-Bis(hydroxymethyl)äthylamid.

Beispiele für Amide, in welchen einer der Reste R_{21} oder R_{22} für eine Trihydroxyalkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen steht, sind die folgenden Trihydroxyalkylaminogruppen: Tris(hydroxymethyl)methylamid und 1,3-Dihydroxy-2-hydroxymethyl-propylamid.

Wenn in den erfindungsgemässen Verbindungen der Rest L_2 für eine Cycloaminogruppierung der weiter vorne angegebenen Struktur steht, dann sind spezielle Beispiele für derartige Cycloaminogruppierungen die folgenden Gruppen: Pyrrolidylamid, Piperidylamid, Morpholinylamid, Hexamethyleniminylamid, Piperazinylamid, Pyrrolinylamid und 3,4-Didehydropiperidinylamid.

Wenn in den erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I der Rest L_2 für eine Carbonylaminogruppierung der Formel $-\text{NR}_{23}\text{COR}_{21}$ steht, sind die folgenden Gruppen spezielle Beispiele dafür: Methylcarbonylamid, Äthylcarbonylamid, Phenylcarbonylamid und Benzylcarbonylamid.

Beispiele für Amide, in welchen der Rest L_2 für eine Sulfonylaminogruppe der Formel $-\text{NR}_{23}\text{SO}_2\text{R}_{21}$ steht, sind die folgenden Gruppierungen: Methylsulfonylamid, Äthylsul-

fonylamid, Phenylsulfonylamid, p-Tolylsulfonylamid und Benzylsulfonylamid.

Beispiele für Verbindungen der Formel I, die Hydrazide sind, also in welchen der Rest L_2 für eine substituierte oder unsubstituierte Hydrazinogruppe steht, sind die folgenden Hydrazinogruppen: Hydrazin, N-Aminopiperidin, Benzoylhydrazin, Phenylhydrazin, N-Aminomorpholin, 2-Hydroxyäthylhydrazin, Methylhydrazin, 2,2,2-Hydroxyäthylhydrazin und p-Carboxyphenylhydrazin.

Unter den neuen, oben beschriebenen Carboxamiden des PG-Typs sind bestimmte Verbindungen deshalb bevorzugt, weil sie eine erhöhte Stärke der Wirksamkeit, eine länger dauernde Wirksamkeit oder eine bessere Selektivität in der Wirksamkeit besitzen. Ferner sind auch solche Verbindungen speziell bevorzugt, mit Hilfe derer leichter stabilisierte Formulierungen mit pharmakologischer Wirksamkeit hergestellt werden können, oder die eine verminderte Toxizität bei geeigneten therapeutisch wirksamen oder prophylaktisch wirksamen Dosierungen aufweisen. Dementsprechend gehören zu den bevorzugten erfindungsgemässen Verbindungen diejenigen, in welchen die inter-Phenylen-Gruppierung an die Seitenkette mit der Carboxamidengruppe in der meta-Stellung gebunden ist. Unter weiterer Bezugnahme auf die in den erfindungsgemässen Verbindungen aufscheinende Seitenkette mit der Carboxamidabschlussgruppierung sind diejenigen Verbindungen bevorzugt, in welchen g entweder 3 oder 1 ist, wobei der Wert 1 für g speziell bevorzugt ist.

Wenn man bei den erfindungsgemässen Verbindungen eine erhöhte pharmakologische Wirksamkeit wünscht, dann sind diejenigen Verbindungen speziell bevorzugt, in welchen sich die Hydroxygruppe am Kohlenstoffatom 15 in der α -Konfiguration befindet. Bezüglich der verschiedenen Substituenten am Kohlenstoffatom 15 und am Kohlenstoffatom 16 ist es vorzuziehen, dass mindestens einer der Reste R_3 , R_4 und R_5 ein Wasserstoffatom ist. Wenn ferner einer der Reste R_3 oder R_4 eine Methylgruppe oder ein Fluoratom ist, dann ist es vorzuziehen, wenn beide Reste R_3 und R_4 die gleiche Bedeutung besitzen, d. h. beide Reste entweder Methylgruppen oder beide Reste Fluoratome sind.

Bei denjenigen Verbindungen, in welchen Y_1 für eine Gruppe der Formel $\text{cis-CH}=\text{CH-}$ steht, sind diejenigen bevorzugt, in welchen sämtliche Reste R_3 , R_4 und R_5 Wasserstoffatome sind.

Bei denjenigen Verbindungen der Formel I, die ω -Aryl-Verbindungen sind, in denen also der Rest R_7 ein Arylrest ist oder einen Arylrest aufweist, sind diejenigen bevorzugt, in welchen s 0 oder 1 ist und T die Bedeutung eines Chloratoms, eines Fluoratoms oder der Trifluormethylgruppe aufweist.

Wenn die erfindungsgemässen Verbindungen verwendet werden, um Produkte mit einer Wirksamkeit gegen die Thrombosebildung zu erzeugen, dann sind speziell bevorzugt diejenigen Verbindungen, die am Kohlenstoffatom 9 oder am Kohlenstoffatom 11 mit einer Oxogruppe substituiert sind. Zu diesem Zweck sind ferner speziell bevorzugte Verbindungen diejenigen, welche eine Ringstruktur des PGE-Typs oder des 11-Desoxy-PGE-Typs aufweisen.

Bezüglich der Art der Substitution am Kohlenstoffatom 2 sind für die erfindungsgemässen neuen Carboxamide die bevorzugten Amidsubstituenten diejenigen, in welchen die Reste R_{21} und R_{22} vorzugsweise Wasserstoffatome oder Alkylreste mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen sind, wobei die Reste R_{21} und R_{22} miteinander gleich oder voneinander verschieden sind. Speziell bevorzugt sind davon diejenigen, bei denen die Gesamtanzahl an Kohlenstoffatomen in den Resten R_{21} und R_{22} 8 beträgt oder weniger als 8 beträgt. Noch spezieller bevorzugt sind diejenigen Carboxamidsubstituenten, in welchen die Reste R_{21} und R_{22} Wasserstoffatome

oder Alkylreste mit 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatomen sind, wobei wieder die beiden Reste R_{21} und R_{22} miteinander gleich oder voneinander verschieden sind, und wobei speziell bevorzugt diejenigen sind, bei denen die Gesamtanzahl der Kohlenstoffatome in den Resten R_{21} und R_{22} 4 beträgt oder unterhalb von 4 liegt.

Aus Gründen der Bequemlichkeit der Herstellung und der Verwendung ist dabei die Aminogruppe der Formel $-NH_2$ am meisten bevorzugt.

Bezüglich der verschiedenen Cycloaminogruppen, die oben erwähnt sind, sind diejenigen Cycloaminogruppen bevorzugt, in welchen die dort aufscheinenden Substituenten R_{21} und R_{22} die bevorzugten Bedeutungen haben, welche auch weiter oben für die acyclischen Aminogruppen beschrieben wurden. Auch in diesem Fall sind in speziell bevorzugten Cycloaminogruppen der weiter vorne angegebenen Formel beide Reste R_{21} und R_{22} Wasserstoffatome.

Bei den weiter vorne genannten Carbonylaminogruppen ist vorzugsweise der Rest R_{23} ein Wasserstoffatom und der Rest R_{21} ist vorzugsweise ein Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen. Noch mehr bevorzugt sind solche Carbonylaminogruppen, in welchen R_{21} ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, und insbesondere der Methylrest ist.

Wenn in den Verbindungen der Formel I der Rest L_2 für eine Sulfonylaminogruppe der angegebenen Formel steht, dann sind auch in diesem Fall diejenigen Reste R_{21} und R_{23} speziell bevorzugt, die im vorangegangenen Abschnitt für die speziell bevorzugten Carbonylaminogruppen erwähnt wurden.

Die erfindungsgemässen Carboxamide des inter-Phenyl-PG-Typs werden im allgemeinen hergestellt, indem man eine Amidierung der entsprechenden freien Säuren des PG-Typs vornimmt. Diese freien Säuren sind an und für sich bekannt, oder sie können nach in der Literatur beschriebenen Verfahren hergestellt werden, und zwar insbesondere nach denjenigen Verfahren, die in der USA-Patentschrift Nr. 3 933 898, in der deutschen Offenlegungsschrift Nr. 2 635 838 beschrieben sind.

Sobald man die PG-Carbonsäuren des inter-Phenyl-Typs hergestellt hat, können die entsprechenden Carboxamide nach einem von verschiedenen Amidierungsverfahren hergestellt werden, die in der Literatur beschrieben sind. Es sei in diesem Zusammenhang beispielsweise auf die USA-Patentschrift Nr. 3 981 868 hingewiesen, die am 21. September 1976 ausgegeben wurde, und zwar im Zusammenhang mit der Beschreibung der Herstellung derjenigen erfindungsgemässen Aminoderivate und Cycloaminoderivate von freien Säuren des Prostaglandin-Typs. Ferner sei auf die USA-Patentschrift Nr. 3 954 741 verwiesen, in der die Herstellung von Carbonylaminoderivaten und Sulfonylaminoderivaten von freien Säuren des Prostaglandin-Typs beschrieben ist.

Das bevorzugte Herstellungsverfahren, durch das die erfindungsgemässen Aminoderivate oder Cycloaminoderivate der Säuren des inter-Phenyl-PG-Typs hergestellt werden können, besteht darin, dass man zuerst diese genannten freien Säuren in die entsprechenden gemischten Säureanhydride umwandelt. Nach diesem Verfahren wird z. B. die freie Prostaglandinsäure zuerst mit einem Äquivalent einer Aminbase neutralisiert und dann setzt man mit einem leichten stöchiometrischen Überschuss an demjenigen Ameisensäurealkylester oder Alkylsulfonylchlorid um, das dem herzustellenden gemischten Anhydrid entspricht.

Die Aminbase, die zur Neutralisation vorzugsweise verwendet wird, ist Triäthylamin, obwohl auch andere Amine, wie zum Beispiel N-Methylmorpholin, Pyridin, N,N-Diisopropyläthylamin und weitere Amine, die in gleicher Weise verwendet werden können. Ferner ist ein üblicher und leicht erhältlich Chlorameisensäurealkylester, bzw. ein übliches

Alkylsulfonylchlorid, das zur Herstellung des gemischten Säureanhydrides verwendet werden kann, der Chlorameisensäureisobutylester, bzw. das Methansulfonylchlorid.

Die Bildung des gemischten Anhydrides läuft gewöhnlich nach üblichen Arbeitsverfahren ab, und dementsprechend kann die freie Säure des inter-Phenyl-PG-Typs sowohl mit der tertiären Aminbase als auch mit dem Chlorameisensäure-ester und dem Alkylsulfonylchlorid in einem geeigneten Lösungsmittel gemischt werden, beispielsweise in Aceton oder in Tetrahydrofuran, und man lässt die Reaktion in der Regel bei einer Temperatur im Bereich von -10 bis $+20^\circ\text{C}$ ablaufen.

Anschliessend kann dann das gemischte Anhydrid in das entsprechende Aminoderivat oder Cycloaminoderivat umgewandelt werden, indem man mit demjenigen Amin umgesetzt, das dem Säureamid entspricht, welches hergestellt werden soll. Wenn man das einfache Säureamid herstellen will, also eine Verbindung der Formel I, in welcher L_2 die Aminogruppe der Formel $(-NH_2)$ ist, dann wird natürlich als Aminkomponente Ammoniak verwendet und die entsprechende Umwandlung läuft unter Zugabe von Ammoniak ab. Es wird also vorzugsweise das Amin oder der Ammoniak mit dem gemischten Anhydrid bei einer Temperatur, die im allgemeinen etwa im Bereich von -10 bis $+10^\circ\text{C}$ liegt, vermischt, bis man sieht, dass die Reaktion vollständig abgelaufen ist. Wenn die verwendeten Amine sehr stark flüchtig sind, dann können Säureadditionssalze derselben zugesetzt werden; beispielsweise kann man zu diesem Zweck das Methylaminhydrochlorid verwenden. Die Säureadditionssalze werden in der Regel anstelle der entsprechenden freien Base, also im oben genannten Fall anstelle des Methylamines, eingesetzt, wobei es jedoch dann nötig ist Pyridin zuzusetzen.

Anschliessend kann dann das neue Aminoderivat oder Cycloaminoderivat des inter-Phenyl-PG-Typs aus der Reaktionsmischung nach üblichen Arbeitsverfahren gewonnen werden.

Die Carbonylaminoderivate und Sulfonylaminoderivate der erfindungsgemässen Verbindungen des PG-Typs können ebenfalls nach an sich bekannten Arbeitsverfahren hergestellt werden. Es sei in diesem Zusammenhang beispielsweise auf die USA-Patentschrift Nr. 3 954 741 verwiesen, in welcher Methoden beschrieben sind, durch die derartige Derivate hergestellt werden können. Nach diesen bekannten Arbeitsverfahren wird die freie Säure des Prostaglandin-Typs mit einem Carboxyacilisocyanat oder Sulfonylisocyanat umgesetzt, welches dem herzustellenden Carbonylaminoderivat oder Sulfonylaminoderivat entspricht.

Nach einem anderen, noch mehr bevorzugten Herstellungsverfahren werden die erfindungsgemässen Sulfonylaminoderivate hergestellt, indem man zuerst das gemischte Anhydrid des PG-Typs herstellt, und zwar indem man diejenigen Arbeitsverfahren anwendet, die oben für die Herstellung dieser Derivate im Zusammenhang mit der Erzeugung der Aminoderivate, bzw. Cycloaminoderivate erwähnt wurden. Anschliessend kann das Natriumsalz des entsprechenden Sulfonamides mit dem gemischten Anhydrid und mit Hexamethylphosphoramid umgesetzt werden. Man kann dann das reine Sulfonylaminoderivat des PG-Typs aus der erhaltenen Reaktionsmischung nach üblichen Arbeitsverfahren erhalten.

Das Natriumsalz des Sulfonamides, welches dem herzustellenden Sulfonylaminoderivat entspricht, kann erzeugt werden, indem man das Sulfonamid mit alkoholischem Natriummethanolat, also alkoholischem Natriummethoxid, umsetzt. Dementsprechend besteht ein bevorzugtes Arbeitsverfahren darin, dass man Natriummethanolat in Methanol mit einer gleichen molaren Menge an Sulfonamid umsetzt. Das Sulfonamid kann dann, wie oben beschrieben, mit dem

gemischten Anhydrid umgesetzt werden, wobei man etwa 4 Äquivalente des Natriumsalzes pro Äquivalent des Sulfonamides verwendet. Es werden in der Regel Reaktionstemperaturen angewandt, die bei oder im Bereich von etwa 0 °C liegen.

Wie bereits oben gesagt wurde, entsprechen die neuen erfindungsgemässen Prostaglandin-carboxamide, und insbesondere die bevorzugten Verbindungen, die hier beschrieben sind, den bereits vorher bekannten Säuren und Estern des inter-Phenyl-PG-Typs, und zwar dahingehend, dass die neuen Prostaglandincarboxamide die gleiche biologische Aktivität von Verbindungen des Prostaglandin-Typs aufweisen, wie sie für derartige Säuren und Ester bekannt sind. Insbesondere sind die erfindungsgemässen Carboxamide für jeden der bekannten Verwendungszwecke nützlich, für den die entsprechenden Säuren oder Ester verwendet werden können, und ausserdem können sie auch in der gleichen Weise verwendet werden wie derartige Säuren oder Ester.

Die schon früher bekannten Ester oder Säuren des inter-Phenyl-PG-Typs sind alle stark wirksam, indem sie eine Anzahl von biologischen Reaktionen bei niederen Dosierungen hervorrufen. Ausserdem zeigten diese freien Säuren und Ester zwar eine wesentliche biologische Aktivität, wenn sie auf verschiedenen Wegen verabreicht wurden, sie führten jedoch dann, wenn sie oral gegeben wurden, zu einer biologischen Reaktion des Prostaglandin-Typs, die von unüblich kurzer Dauer war.

In dieser Beziehung stellen die neuen erfindungsgemässen Prostaglandin-carboxamide einen überraschenden Gegensatz zu den entsprechenden freien Säuren und Estern dar. Die erfindungsgemässen Verbindungen sind wesentlich besser geeignet, wenn man durch orale Verabreichung eine entsprechende biologische Reaktion hervorrufen will, denn sie führen zu einer überraschenden und völlig unerwarteten Verlängerung der biologischen Aktivität des Prostaglandin-Typs, wenn sie auf oralem Wege verabreicht werden. Ausserdem ist diese verlängerte Aktivität bei oraler Verabreichung spezifisch und dann ganz speziell deutlich, wenn man die erfindungsgemässen Carboxamide des Prostaglandin-Typs als Mittel mit antithrombotischer Wirksamkeit einsetzt.

Dementsprechend sind die neuen erfindungsgemässen Carboxamide des Prostaglandin-Typs überraschenderweise und in unerwarteter Weise besser geeignet als die bekannten entsprechenden freien Säuren oder Ester, wenn sie als Mittel zur Bekämpfung von Thrombosen, also als antithrombotische Mittel, eingesetzt werden. Insbesondere sind die erfindungsgemässen Carboxamide gut geeignet, wenn man ein Mittel mit verlängerter Aktivität zur oralen Verabreichung herstellen will, mit welchem die Haftung der Blutplättchen vermindert werden kann (wie dies durch die Haftung der Blutplättchen an Glas gezeigt werden kann) oder mit welchem die Zusammenballung, also die Aggregation von Blutplättchen und die Bildung von Thrombosen, verhindert werden kann, wobei diese Aggregation oder Thrombosebildung durch verschiedene physikalische Stimulanzien hervorgerufen werden kann, beispielsweise eine Arterienverletzung oder auch durch chemische Stimulanzien, wie zum Beispiel durch Adenosin-diphosphat, Adenosin-triphosphat, Serotonin, Thrombin oder Kollagen.

Dementsprechend sind die neuen Prostaglandin-carboxamide überall dort nützlich, wo eine medizinische Therapie ein pharmakologisches Mittel benötigt, um die Zusammenballung von Blutplättchen zu hemmen, um den haftenden Charakter der Blutplättchen zu vermindern, und um die Bildung von Thromben bei Säugetieren, einschliesslich Menschen, Kaninchen und Ratten zu verhindern. Beispielsweise sind diese Verbindungen nützlich bei der Behandlung und Verhütung von Herzinfarkt (Myokardinfarkt), bei der Be-

handlung von Thrombosen nach Operationen, und bei der Erhaltung des offenen, also nicht verschlossenen Zustandes von Gefässen nach chirurgischen Eingriffen, d. h. also die Auflösung von Gefässverstopfungen nach chirurgischen Eingriffen. Ferner sind die erfindungsgemässen neuen Carboxamide des Prostaglandin-Typs geeignet, um Krankheiten wie Atherosklerose, Arteriosklerose, Blutgerinnungskrankheiten aufgrund von zu hohem Fettgehalt im Blut und andere klinische Zustände zu behandeln, bei denen die zugrunde liegende Krankheitsursache mit einem Ungleichgewicht im Lipidhaushalt oder zu hohem Lipidgehalt im Blut, also Hyperlipidämie, zusammenhängt. Zu den oben angegebenen Zwecken können die erfindungsgemässen Carboxamide des Prostaglandin-Typs systemisch verabreicht werden, beispielsweise intravenös, subkutan, intramuskulär oder in Form von sterilen Inplantaten, wenn eine verlängerte Wirksamkeit erwünscht ist. Da jedoch die erwähnten Verbindungen in überraschender Weise und völlig unerwartet eine verlängerte Wirksamkeit bei oraler Verabreichung besitzen, ist die orale Verabreichung der erfindungsgemässen Verbindungen die bevorzugte systemische Verabreichungsart.

Beispielsweise können die erfindungsgemässen Carboxamide oral in einer Dosierung von etwa 1 mg pro Kilogramm Körpergewicht verabreicht werden, und die Dosierung wird in Intervallen von etwa 8 Stunden wiederholt. Andererseits sind Dosierungen im Bereich von 0,1 bis 20 mg pro Kilogramm Körpergewicht anzuwenden, wobei eine häufigere oder weniger häufigere Verabreichung erfolgt, und zwar in Abhängigkeit davon ob niedere oder höhere Dosierungen jeweils anzuwenden sind. Dementsprechend wird bei einer Dosierung von etwa 0,1 mg pro Kilogramm je Dosierung diese Dosierung alle 3 bis 6 Stunden wiederholt, während bei Dosierungen, die im Bereich von 20 mg pro Kilogramm Körpergewicht liegen, die Aktivität bis zu 12 Stunden nach der Verabreichung festgestellt werden kann.

Genau so wie die entsprechenden Säuren oder Ester, können auch die erfindungsgemässen Verbindungen nach üblichen und bekannten Arbeitsverfahren zu pharmakologischen Verwendungszwecken formuliert werden.

Es werden nun bevorzugte Ausführungsarten der Erfindung näher beschrieben.

In den folgenden Beispielen sind sämtliche Temperaturen in °C angegeben.

Die in den Beispielen erwähnten Infrarotspektren wurden auf einem Infrarotspektrometer von Perkin-Elmer, Modell 421, gemessen. Wenn nicht ausdrücklich andere Angaben vorliegen, wurden immer zu diesen Messungen unverdünnte, also reine Proben verwendet.

Die Ultraviolettpektren wurden auf einem Spektrophotometer von Cary, Modell 15, bestimmt.

Die kernmagnetischen Resonanzspektren, also die NMR-Spektren, wurden auf einem Spektrophotometer von Varian, und zwar den Apparaten mit der Bezeichnung A-60, A-60D oder T-60 bestimmt. Die Spektren wurden in Deuteriochloroformlösungen mit Tetramethylsilan als innerem Standard bestimmt, und zwar im Bereich des niedrigen Feldes (downfield).

Die Massenspektren wurden auf einem doppel-fokussierenden Massenspektrometer mit hoher Auflösung bestimmt (CEG Modell 110B Double Focusing Resolution Mass Spectrometer) und auf einem Massenspektrometer dem ein Gaschromatograph vorgeschaltet war, nämlich einem LKB Modell 9000 Gas-Chromatograph-Mass Spectrometer. Wenn nicht ausdrücklich andere Angaben vorliegen, wurden Trimethylsilylderivate verwendet.

Wenn in der vorliegenden Beschreibung der Ausdruck «Kochsalzlauge» verwendet wird, dann ist darunter eine wässrige gesättigte Natriumchloridlösung zu verstehen. Bei

der Dünnschichtchromatographie wurde das A-IX-Lösungsmittelsystem verwendet, und dieses Lösungsmittelsystem besteht aus einer Mischung von Essigsäureäthylester plus Essigsäure plus 2,2,4-Trimethylpentan plus Wasser im Mischungsverhältnis von 90:20:50:100. Dieses Lösungsmittelsystem wurde von M. Hamberg und B. Samuelsson in J. Biol. Chem. 241, 257 (1966) beschrieben.

Unter dem Ausdruck «Skellysolve-B (SSB)» ist eine Mischung aus isomeren Hexanen zu verstehen.

In der vorliegenden Beschreibung wird der Ausdruck «Silicagelchromatographie» so verwendet, dass darunter auch das Eluieren und das Auffangen von Fraktionen zu verstehen ist, sowie ferner auch die Vereinigung derjenigen Fraktionen aus denen man nach der Dünnschichtchromatographie sieht, dass sie das reine Produkt enthalten, d. h. dass sie frei von Ausgangsmaterial und anderen Verunreinigungen sind.

Die angegebenen Schmelzpunkte wurden in einem Schmelzpunktapparat von Fisher-Johns oder Thomas-Hoover bestimmt.

In den Beispielen werden ferner die folgenden Abkürzungen verwendet:

DDQ bedeutet 2,3-Dichlor-3,6-dicyano-1,4-benzochinon.

THF bedeutet Tetrahydrofuran.

Die spezifischen Drehungen, also die Werte von $[\alpha]$, wurden mit Hilfe von Lösungen der fraglichen Verbindungen in einem jeweils angeführten Lösungsmittel bei Zimmertemperatur bestimmt, wobei die Bestimmung auf einem automatischen Polarimeter, nämlich dem Perkin-Elmer Modell 141 Automatic Polarimeter, durchgeführt wurde.

Beispiel 1

Herstellung von 3,7-inter-m-Phenyl-3-oxa-4,5,6-trinor-PGE₁-amid

Die im Titel genannte Verbindung entspricht der Formel I, wobei die Substituenten die folgende Bedeutung besitzen:

L₂ ist eine Gruppe der Formel -NH₂,

g besitzt den Wert von 1,

Z₃ ist eine Oxagruppe, und diese Gruppierung ist an den Phenylkern in der meta-Stellung zu der Methylengruppe gebunden,

D ist ein Cyclopentanring des PGE-Typs,

Y₁ bedeutet die Gruppe trans-CH=CH-,

R₃, R₄ und R₅ bedeuten alle Wasserstoff, und die Hydroxylgruppe von M₁ befindet sich in der α-Konfiguration,

R₇ ist ein n-Butylrest.

Eine Lösung von 6,24 mg an 3,7-inter-m-Phenyl-3-oxa-4,5,6-trinor-PGE₁ in 10 ml an trockenem Aceton wird mit 0,222 ml Triäthylamin behandelt. Unter einer Stickstoffatmosphäre wird dann diese Lösung auf -10°C gekühlt, und man setzt 0,209 ml an dem Chlorameisensäure-isobutylester zu.

Nachdem man 8 Minuten lang die Reaktionstemperatur im Bereich von -5 bis 0°C belassen hat, wird die erhaltene Mischung mit 10 ml einer Lösung von Essigsäurenitril, die bei Zimmertemperatur mit wasserfreiem Ammoniak gesättigt wurde, behandelt. In dieser Mischung sind etwa 20 mMol an Ammoniak anwesend.

Man lässt dann die Mischung 10 Minuten lang bei Zimmertemperatur weiter reagieren und filtriert anschliessend die Reaktionsmischung ab, um den Niederschlag zu entfernen, und das Filtrat wird dann unter vermindertem Druck bei 45°C abgedampft, wobei man einen viskosen Rückstand erhält. Dieser Rückstand wird dann auf Silicagel chromatographiert, indem man als Elutionsmittel eine Mischung aus Essigsäurenitril und Tetrahydrofuran im Mischungsverhältnis

von 7:3 verwendet. Beim Konzentrieren unter vermindertem Druck erhält man 600 mg eines rohen festen Produktes. Dieses rohe Produkt wird dann in 5 ml Essigsäureäthylester aufgelöst und man kühlt dann 12 Stunden lang auf eine Temperatur von -5 bis 0°C ab, wobei sich eine gelartige Masse bildet. Dieser gelartige Feststoff wird dann mit 10 ml an Hexan vermischt. Dabei bildet sich ein weisser Feststoff und dieser wird durch Filtrieren unter einer Stickstoffatmosphäre gewonnen. Dieser weisse Feststoff ist das im Titel genannte Produkt.

Bei der Dünnschichtchromatographie auf Silicagel, unter Verwendung einer Mischung von Essigsäurenitril und Tetrahydrofuran, im Mischungsverhältnis von 7:3, zeigt dieser weisse Feststoff einen R_f-Wert von 0,6. Man erhielt etwa 375 mg des weissen, frei fließenden kristallinen Produktes.

Bei der Elementaranalyse zeigte die im Titel genannte Verbindung die folgenden Ergebnisse:

Kohlenstoffgehalt	= 64,64%
Wasserstoffgehalt	= 8,15%
Stickstoffgehalt	= 3,55%

Der Schmelzpunkt lag im Bereich von 65,9 bis 73,2°C.

Beispiel 2

Herstellung von 3,7-inter-m-Phenyl-3-oxa-4,5,6-trinor-11-desoxy-13,14-didehydro-PGE₁-amid

Die im Titel genannte Verbindung entspricht der Formel I, wobei die Substituenten die folgende Bedeutung besitzen:

L₂ ist eine NH₂-Gruppe,

g ist 1,

Z₃ ist eine Oxagruppierung, die an den Phenylring in der meta-Stellung zur Methylengruppe gebunden ist,

D bedeutet einen Cyclopentanring des 11-Desoxy-PGE-Typs,

Y₁ steht für eine Gruppierung der Formel -CH₂CH₂-, R₃, R₄ und R₅ bedeuten alle Wasserstoffatome, die Hydroxylgruppe der Gruppierung M₁ befindet sich in der α-Konfiguration,

R₇ ist der n-Butylrest.

Eine Lösung von 200 mg an 3,7-inter-m-Phenyl-3-oxa-4,5,6-trinor-13,14-dihydro-11-desoxy-PGE₁ in 4 ml trockenem Aceton wird auf -25°C gekühlt und mit 0,074 ml Triäthylamin behandelt.

Die erhaltene Mischung wird 15 Minuten lang bei einer Temperatur im Bereich von -25 bis -15°C gerührt und dann werden 0,068 ml an Chlorameisensäure-isobutylester zugesetzt. Nach der Zugabe rührt man noch 30 Minuten lang bei einer Temperatur im Bereich von -15 bis 0°C.

Die Reaktionsmischung wird dann mit 4 ml Essigsäurenitril behandelt, das mit Ammoniak bei Zimmertemperatur gesättigt wurde. Nach weiteren 30 Minuten wird dann die erhaltene Mischung filtriert und gut mit Essigsäureäthylester gewaschen. Das Filtrat wird anschliessend unter vermindertem Druck konzentriert, wobei man 0,25 g eines Rohproduktes erhält. Dann chromatographiert man auf Silicagel, eluiert mit einer Mischung aus Aceton und Methylenchlorid im Mischungsverhältnis 1:9, wobei man als Produkt nach dem Abdampfen des Lösungsmittels 0,17 g des im Titel genannten reinen Produktes in Form eines Öles erhält.

Im kernmagnetischen Resonanzspektrum werden Absorptionen bei 0,88, 0,831, 4,47 und 6,5 bis 7,42 δ beobachtet.

Im Infrarotspektrum weist die Verbindung Absorptionen bei 34 20, 17 35, 16 90, 16 05, 15 85, 14 90, 12 65, 11 60, 10 65, 7 85 und 6 95 cm⁻¹ auf.

Das Massenspektrum des Bis(trimethylsilyl)-derivates zeigt einen Peak mit starker Auflösung bei 519,3193 und weitere Peaks bei 504, 448, 429, 414 und 173.

Bei der Dünnschichtchromatographie auf Silicagel unter Verwendung des Lösungsmittelsystems A-IX als Laufmittel erhält man einen R_f -Wert von 0,26.

Bei der Dünnschichtchromatographie auf Silicagel unter Verwendung einer Mischung von Aceton und Methylenchlorid im Mischungsverhältnis 3:7 als Laufmittel erhält man einen R_f -Wert von 0,19.

Nach dem oben beschriebenen Verfahren wurden Amide des PG-Typs, des PGF α -, des 11-Desoxy-PGF α -, des PGE-, des 11-Desoxy-PGE-, des PGD-, des 9-Desoxy-PGD-, des 9-Desoxy-9,10-di-dehydro-PGD- oder des PGA-Typs und die entsprechenden 15-Epimeren hergestellt, wobei die hergestellten Verbindungen die folgenden Modifikationen in der Seitenkette aufwiesen:

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

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

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

3,7-inter-m-Phenylen-16,16-dimethyl-17-phenyl-4,5,6,18,19,20-hexanor-cis-13-;
 3,7-inter-m-Phenylen-16-fluor-17-phenyl-4,5,6,18,19,20-hexanor-cis-13-;
 3,7-inter-m-Phenylen-16,16-difluor-17-phenyl-4,5,6,18,19,20-hexanor-cis-13-;
 3,7-inter-m-Phenylen-16-phenoxy-17-phenyl-4,5,6,18,19,20-heptanor-cis-13-;
 3,7-inter-m-Phenylen-16-phenoxy-17-phenyl-4,5,6,18,19,20-heptanor-cis-13-;
 3,7-inter-m-Phenylen-16-(m-trifluormethylphenoxy)-4,5,6,17,18,19,20-heptanor-cis-13-;
 3,7-inter-m-Phenylen-16-(m-chlorphenoxy)-4,5,6,17,18,19,20-heptanor-cis-13-;
 3,7-inter-m-Phenylen-16-(p-fluorphenoxy)-4,5,6,17,18,19,20-heptanor-cis-13-;
 3,7-inter-m-Phenylen-16-phenoxy-4,5,6,18,19,20-hexanor-cis-13-;
 3,7-inter-m-Phenylen-16-methyl-16-phenoxy-4,5,6,18,19,20-hexanor-cis-13-;

Beispiel 3

Herstellung von 3,7-inter-m-Phenylen-3-oxa-4,5,6-trinor-PGE₁-methylsulfonylamid

Die im Titel genannte Verbindung entspricht der Formel I, wobei die Substituenten die folgende Bedeutung aufweisen:

L₂ ist eine Gruppierung der Formel -NHSO₂CH₃,

g, Z₃, D, Y₁, R₃, R₄, R₅ und R₇ haben die gleiche Bedeutung wie in Beispiel 1.

Reaktionsstufe A

Das Natriumsalz des Methylsulfonylamides wird hergestellt, indem man 10 ml an 4,4 normalem methanolischem Natriummethanolat (Natriummethoxyd) zu einer Mischung von 4,76 g an Methylsulfonylamid in 15 ml Methanol zugeibt. Diese Mischung wird dann unter vermindertem Druck konzentriert, und es werden 40 ml Benzol zu dem Rückstand zugesetzt. Bei einem weiteren Konzentrieren unter vermindertem Druck erhält man das Natriumsalz, welches ohne Reinigung direkt in der folgenden Reaktionsstufe B eingesetzt wird.

Reaktionsstufe B

Zu einer Lösung von 3,5 g an dem 3,7-inter-Phenylen-3-oxa-4,5,6-trinor-PGE₁ in 50 ml trockenem Dimethylformamid und 1,1 g Triäthylamin gibt man unter Rühren 1,50 g an dem Chlorameisensäureisobutylester während eines Zeitraumes von 5 Minuten zu. Die Mischung wird dann 30 Minuten lang bei 0 °C gerührt, und das Natriumsalz, das in der Stufe A hergestellt wurde, wird zugesetzt. Die erhaltene Mischung wird dann mit 10 ml an trockenem Hexamethylphosphoramid vereinigt. Die so erhaltene Mischung wird 12 Stunden lang bei Zimmertemperatur gerührt und dann mit einer kalten verdünnten Chlorwasserstoffsäure angesäuert und mit Essigsäureäthylester extrahiert. Die erhaltene organische Schicht wird dann mit Wasser und mit Kochsalzlösung gewaschen und schliesslich über Magnesiumsulfat getrocknet. Dann konzentriert man unter vermindertem Druck. Dabei erhält man als Rückstand das reine im Titel genannte Produkt.

Nach dem in Beispiel 3 beschriebenen Verfahren wurden jede der verschiedenen Verbindungen des inter-Phenylen-PG-Typs hergestellt, die im vorangegangenen Beispiel 2 erwähnt sind.

Beispiel 4

Herstellung von 3,7-inter-m-Phenylen-3-oxa-4,5,6-trinor-PGE₁-methylamid

Die im Titel genannte Verbindung entspricht der Formel I, wobei die Substituenten die folgende Bedeutung besitzen: L₂ ist eine Gruppierung der Formel -NHCH₃, g, Z₃, D, Y₁, R₃, R₄, R₅ und R₇ weisen die in Beispiel 1 angeführte Bedeutung auf.

Eine Lösung von 1 g an dem 3,7-inter-m-Phenylen-3-oxa-4,5,6-trinor-PGE₁ in 10 ml trockenem Aceton wird mit 0,5 ml Triäthylamin behandelt. Unter Anwendung einer Stickstoffatmosphäre wird diese Lösung auf -10 °C gekühlt und dann werden 0,5 ml an Chlorameisensäure-isobutylester zugesetzt. Man belässt die Mischung 6 Minuten lang bei einer Temperatur von -5 bis 0 °C und setzt dann eine Lösung von 600 mg Methylamin-hydrochlorid in 5 ml trockenem Pyridin zu. Die Reaktionsmischung wird 15 Minuten lang bei Zimmertemperatur belassen und dann verdünnt man sie mit 100 ml Essigsäureäthylester, und es wird mit Zitronensäure und Phosphorsäure ausgeschüttelt. Die organische Phase wird dann über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält dabei das im Titel genannte rohe Produkt, welches dann chromatographisch gereinigt wird, wobei man das entsprechende reine Produkt gewinnt.

Unter Einhaltung des in Beispiel 4 beschriebenen Verfahrens, wobei jedoch anstelle des dort verwendeten Methylaminhydrochlorides das Diäthylamin eingesetzt wird, erhält man das entsprechende Diäthylamid.

Es wurde das in Beispiel 4 beschriebene Arbeitsverfahren durchgeführt, jedoch wurde jetzt Äthylamin, bzw. Isopropylamin, bzw. n-Propylamin, bzw. n-Butylamin, bzw. Isobutylamin, bzw. tert.-Butylamin, bzw. n-Pentylamin anstelle des in Beispiel 4 verwendeten Methylamin-hydrochlorides eingesetzt. Man erhielt auch nach diesen Herstellungsverfahren die entsprechenden Amide.

Ferner wurde das in Beispiel 4 beschriebene Arbeitsverfahren durchgeführt, jedoch wurde jetzt Piperidin anstelle des Methylamin-hydrochlorides eingesetzt. Man erhielt dabei das entsprechende Piperidylamid.

Beispiel 5

Herstellung von 3,7-inter-m-Phenylen-4,5,6-trinor-PGE₁-amid

Es werden 0,40 g an dem 3,7-inter-m-Phenylen-4,5,6-trinor-PGE₁ und 10 ml Aceton unter einer Stickstoffatmosphäre unter Rühren auf -10 °C gekühlt, und man behandelte die Lösung mit 0,17 ml an Triäthylamin. Die so erhaltene Mischung wird dann 5 Minuten lang gerührt, und anschliessend gibt man unter Rühren Chlorameisensäureisobutylester zu. Nachdem man die Mischung während weiterer 25 Minuten bei einer Temperatur im Bereich von -5 bis 0 °C belassen hat, gibt man 10 ml einer mit Ammoniak gesättigten Lösung von Essigsäurenitril zu und setzt das Rühren während einer weiteren Stunde fort. Die erhaltene Mischung wird dann unter vermindertem Druck eingeeengt, mit Kochsalzlösung verdünnt und mit Essigsäureäthylester ausgeschüttelt. Die Essigsäureäthylester-Extrakte werden miteinander vereinigt und dann mit Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Es wird anschliessend unter vermindertem Druck eingeeengt, wobei man 0,40 g des rohen 3,7-inter-m-Phenylen-4,5,6-trinor-PGE₁-amides erhält. Man chromatographiert dann auf 40 g eines mit Säure gewaschenen Silicagels und eluiert mit einer Mischung von 50 bis 90% Essigsäureäthylester in Skellysolve B. Dabei erhält man 0,26 g des reinen Produktes in Form eines Feststoffes.

Man kristallisiert dann aus Aceton und n-Hexan um, wobei man einen Feststoff erhält, der einen Schmelzbereich von 107 bis 110 °C aufweist. Im kernmagnetischen Resonanzspektrum wurden charakteristische Absorptionen bei 0,88, 0,8-3,3, 3,97, 5,48, 6,07 und 6,75-7,43 δ beobachtet.

Im Infrarotspektrum zeigten sich Absorptionen bei 3400, 3200, 1745, 1725, 1655, 1625, 1605, 1590, 1490, 1170, 1150, 1080, 1000 und 970 cm⁻¹.

Das Massenspektrum des Trimethylsilylderivates zeigt den Peak des Molekulariones mit hoher Auflösung bei 603,3584 und weitere Peaks bei 588, 532, 513, 498, 388 und 275.

Bei der Dünnschichtchromatographie auf Silicagel mit dem Lösungsmittelsystem X-IX zeigt die Verbindung einen R_F-Wert von 0,1.

Bei der Dünnschichtchromatographie unter Verwendung einer Mischung von Aceton + Methylenchlorid im Mischungsverhältnis von 1:1 zeigte die Verbindung einen R_F-Wert von 0,08.

Beispiel 6

Herstellung von 3-Oxa-4,5,6-trinor-3,7-inter-m-phenylen-PGE₁-p-carboxyanilid

0,30 g an dem 3-Oxa-4,5,6-trinor-3,7-inter-m-phenylen-PGE₁ und 15 ml Aceton werden unter Rühren miteinander vermischt und die so erhaltene Mischung abwechselnd entgast und mit Stickstoff gespült. Man kühlt auf -78 °C und behandelt mit 0,14 ml an Triäthylamin und 0,13 ml an Chlorameisensäure-isobutylester. Die erhaltene Mischung wird dann bei -10 bis -5 °C während 13 Minuten gerührt, und man behandelt mit einer Lösung von 0,27 g an p-Aminobenzoesäure in 5 ml Aceton und behandelt dann anschliessend mit 0,28 ml Triäthylamin. Die erhaltene Mischung wird bei einer Temperatur von -5 bis 20 °C 1 Stunde lang gerührt und man verdünnt dann anschliessend mit Kochsalzlösung und schüttelt unter Verwendung von Essigsäureäthylester aus. Die gewonnenen Essigsäureäthylester-Extrakte werden miteinander vereinigt und dann mit Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet und schliesslich unter vermindertem Druck konzentriert, wobei man 0,58 g des rohen Produktes erhält.

Es wird eine Chromatographie auf 50 g Silicagel 60 der Firma E. Merck durchgeführt, wobei die Säule unter Verwendung einer Mischung aus Aceton + Methylenchlorid + Essigsäureäthylester im Mischungsverhältnis von 20 : 79,5 : 0,5 gefüllt wurde. Man eluiert dann mit 350 ml der Mischung aus Aceton plus Methylenchlorid plus Essigsäure im Mischungsverhältnis von 20 : 79,5 : 0,5 und anschliessend mit 500 ml einer Mischung aus Aceton + Methylenchlorid + Essigsäure im Mischungsverhältnis von 25 : 74,5 : 0,5 und dann weiter mit 500 ml einer Mischung aus Aceton + Methylenchlorid + Essigsäure im Mischungsverhältnis von 30 : 69,5 : 0,5 und schliesslich mit 500 ml einer Mischung aus Aceton + Methylenchlorid + Essigsäure im Mischungsverhältnis von 40 : 59,5 : 0,5. Man erhält dabei 0,6 g eines Produktes, welches Essigsäure enthält.

Das so erhaltene Produkt wird dann in 50 ml heissem Essigsäureäthylester aufgelöst und man verdünnt mit n-Hexan bis zu demjenigen Punkt wo die Lösung trüb zu werden beginnt. Die erhaltene Lösung wird dann auf Zimmertemperatur abgekühlt und mit 125 ml n-Hexan verdünnt. Das Produkt wird dann in Form eines Gels erhalten, welches nach dem Abfiltrieren, dem Pulverisieren und dem Trocknen im Hochvakuum 0,2732 g das reine Produkt in Form eines braun-gelben Pulvers lieferte. Dieses Produkt besass einen Schmelzpunkt von 134,9 bis 137,1 °C.

Im kernmagnetischen Resonanzspektrum wurden Absorptionen bei 0,87, 0,8–3,3, 3,25, 4,02, 5,60, 6,65–7,32 und 7,98 δ festgestellt.

Im Infrarotspektrum lieferte die erhaltene Verbindung Absorptionen bei 3320, 2670, 1740, 1690, 1605, 1490, 1525, 1315, 1290, 1255, 1175, 1075, 970, 855, 775 und 695 cm^{-1} .

Das Massenspektrum des Trimethylsilyl-derivates zeigt den Peak des Molekulariones mit hoher Auflösung bei 725, 3612 und weitere Peaks bei 710, 654, 635, 620, 564, 545, 455, 429, 371 und 356.

Bei der Dünnschichtchromatographie auf Silicagel unter Verwendung einer Mischung von Aceton + Methylenchlorid + Essigsäure im Mischungsverhältnis von 40 : 59 : 1 zeigt diese Verbindung einen R_f -Wert von 0,24.

Beispiel 7

Herstellung von 3-Oxa-4,5,6-trinor-3,7-inter-m-phenylen-PGF₁ β -N-methansulfonyl-amid-11,15-bis(tetrahydropyranyläther).

Es wurden 0,6604 g an dem 3-Oxa-4,5,6-trinor-3,7-inter-m-phenylen-PGF₁ β , 11,15-bis(tetrahydropyranyläther) und 6,6 ml an Tetrahydrofuran miteinander unter Rühren vermischt, und die erhaltene Lösung wurde abwechselnd entgast und mit Stickstoff gespült. Man kühlte die Lösung auf 0 °C ab und behandelte sie dann mit 0,18 ml Triäthylamin und 0,17 ml Chlorameisensäure-isobutylester. Anschliessend wird die Reaktionsmischung 30 Minuten lang bei einer Temperatur von 0 °C gerührt und dann mit dem Natriumsalz des Methansulfonamides behandelt. Dieses Natriumsalz des Methansulfonamides wurde hergestellt, indem man 1,18 ml eines 25prozentigen Natriummethanolates (Natriummethoxid) in Methanol zu einer Lösung von 0,56 g an Methansulfonamid in 1,5 ml Methanol zugab. Die Reaktionsmischung wurde dann im Vakuum eingengt und unter Zugabe von Toluol einer azeotropen Destillation unterworfen, wobei man einen weissen Feststoff erhielt, der dann als Natriumsalz des Methansulfonamides in der oben beschriebenen Reaktion eingesetzt wurde. Nach der Behandlung der Reaktionsmischung mit dem Natriumsalz des Methansulfonamides setzte man 1,8 ml an Hexamethylphosphorsäure-triamid zu. Die Reaktionsmischung wird dann bei einer Temperatur von 25 °C während 2 Tagen gerührt und man säuert mit einer 1normalen wässrigen Chlorwasserstoffsäure an, bis ein pH-Wert von 4 erreicht ist und verdünnt dann mit Kochsalzlauge und schüttelt mit Essigsäureäthylester aus. Die Extrakte des Essigsäureäthylesters werden miteinander vereinigt und man wäscht sie mit Kochsalzlauge, trocknet über Natriumsulfat und dampft dann anschliessend unter vermindertem Druck ein, wobei man 1,5135 g des rohen Produktes in Form eines gelben Öles erhält. Dieses Öl wurde dann auf 150 g Silicagel Co-4 der Firma Mallinckrodt chromatographiert, wobei das Silicagel in die Säule unter Verwendung von 30% Essigsäureäthylester in Skellysolve B eingefüllt wurde. Man eluierte dann die Säule unter Verwendung von 50% Essigsäureäthylester in Skellysolve B als Entwicklungsmittel und erhielt dabei 0,6103 g des entsprechenden Amides in Form eines gelben Öles.

Im kernmagnetischen Resonanzspektrum wurden Absorptionen bei 0,88, 0,8–3,0, 3,31, 3,2–4,3, 4,53, 4,3–4,8, 5,44 und 6,57–7,47 δ festgestellt.

Im Infrarotspektrum zeigte sich eine Absorption bei 1735 cm^{-1} .

Die Dünnschichtchromatographie auf Silicagel unter Verwendung einer Mischung von Essigsäureäthylester + Skellysolve B + Essigsäure im Mischungsverhältnis von 50 : 50 : 1 ergab einen R_f -Wert von 0,34.

Beispiel 8

Herstellung von 3-Oxa-4,5,6-trinor-3,7-inter-m-phenylen-PGE₁-N-methansulfonylamid

Es werden 0,5097 g an dem 3-Oxa-4,5,6-trinor-3,7-inter-m-phenylen-PGE₁-N-methansulfonylamid-11,15-bis(tetrahydropyranyläther) und 10,5 ml an Aceton miteinander unter Rühren vermischt, und die so erhaltene Lösung wird dann auf –30 °C abgekühlt und mit 0,3 ml an einem 2,67molaren Jones Reagens behandelt und bei einer Temperatur von –30 °C während 2¼ Stunden gerührt. Die so erhaltene Reaktionsmischung wird dann bei –30 °C mit 1,7 ml an Isopropanol behandelt, man rührt bei –30 °C während 20 Minuten und verdünnt dann mit einer eiskalten Kochsalzlösung und schüttelt schliesslich mit Essigsäureäthylester aus. Die vereinigten Extrakte werden mit Kochsalzlauge, mit einer 5prozentigen wässrigen Natriumbicarbonatlösung und anschliessend nochmals mit Kochsalzlauge gewaschen, und man trocknet dann die organische Schicht über Natriumsulfat. Anschliessend engt man unter vermindertem Druck ein und erhält so 0,5324 g an dem 3-Oxa-4,5,6-trinor-3,7-inter-m-phenylen-PGE₁-N-methansulfonylamid-11,15-bis(tetrahydropyranyläther) in Form eines Öles. Dieses Produkt wird dann weiter gereinigt, indem man eine Chromatographie auf 55 g Silicagel 60 der Firma Merck durchführte. Bei der Chromatographie auf dem Silicagel verwendet man als Elutionsmittel 5% Methanol in Methylenchlorid. Man erhält dabei 0,4698 g des reinen PGE₁-Zwischenproduktes in Form eines viskosen gelben Öles.

Dieses Produkt zeigt bei der Dünnschichtchromatographie unter Verwendung von einer Mischung aus Essigsäureäthylester + Skellysolve B + Essigsäure im Mischungsverhältnis von 50 : 50 : 1 einen R_f -Wert von 0,68.

Das nach dem oben beschriebenen Verfahren erhaltene PGE₁-bis(tetrahydropyranyläther)-Zwischenprodukt wird in 41 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei 40 °C während 10 Stunden mit 65 ml an einer 1molaren wässrigen Zitronensäure behandelt. Die Reaktionsmischung wird unter Verwendung von Kochsalzlösung verdünnt und mit Essigsäureäthylester ausgeschüttelt. Die vereinigten Essigsäureäthylester-Extrakte werden dann mit 10prozentiger wässriger Natriumbicarbonatlösung und mit Kochsalzlösung gewaschen und dann über Natriumsulfat getrocknet. Anschliessend engt man diese so getrocknete Lösung unter vermindertem Druck ein und erhält so 0,4709 g eines rohen Produktes in Form eines öligen Feststoffes.

Dieses Material wird chromatographiert, indem man 17 g eines sauer gewaschenen Silicagels verwendet. Die Säule zur Durchführung der Chromatographie wurde gefüllt, indem man einen Brei des Silicagels mit 30% Aceton in Methylenchlorid in die Chromatographiesäule einfüllte. Als Elutionsmittel wurde eine Mischung von 30% Aceton in Methylenchlorid verwendet, und man erhielt dabei 0,1582 g des reinen Produktes in Form eines weissen Feststoffes. Dieses Produkt wurde aus Essigsäureäthylester und n-Hexan umkristallisiert, wobei man das im Titel genannte Produkt in Form eines farblosen Feststoffes erhielt. Dieser Feststoff besass einen Schmelzpunkt von 91,2 bis 93,8 °C.

Das kernmagnetische Resonanzspektrum zeigte charakteristische Absorptionen bei 0,88, 0,9–3,3, 3,31, 4,00, 4,69, 5,56 und 6,65–7,31 δ .

Das Massenspektrum des Trimethylsilyl-derivates des erhaltenen Produktes zeigt einen Peak des Molekulariones mit hoher Auflösung bei 540, 1937 und weitere Peaks bei 611, 521, 450, 424, 396 und 242.

Bei der Dünnschichtchromatographie unter Verwendung von Silicagel und einer Mischung von Essigsäureäthylester und Essigsäure im Mischungsverhältnis von 100 : 1 als Laufmittel erhält man einen R_f -Wert von 0,26.