



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.²: C 07 C 149/26

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



⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪

617 185

⑳ Gesuchsnummer: 10942/78

㉔ Teilgesuch von: 5983/75

㉒ Anmeldungsdatum: 09.05.1975

㉓ Priorität(en): 11.05.1974 DE 2422924

㉔ Patent erteilt: 14.05.1980

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 14.05.1980

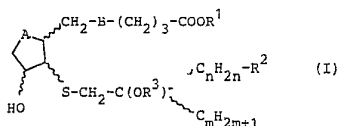
⑦③ Inhaber:
Merck Patent Gesellschaft mit beschränkter
Haftung, Darmstadt 2 (DE)

⑦② Erfinder:
Dr. Hans-Eckart Radunz, Darmstadt (DE)
Dr. Josef Krämer, Darmstadt (DE)
Dr. Manfred Baumgarth, Darmstadt (DE)
Dr. Dieter Orth, Darmstadt (DE)

⑦④ Vertreter:
Bovard & Cie., Bern

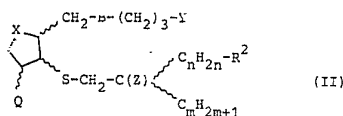
⑤④ Verfahren zur Herstellung von Thiaprostaglandinen.

⑤⑦ Es werden neue 13-Thiaprostansäure-Derivate sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze der Formel I hergestellt,



worin die Symbole A, B, R¹ bis R³, m und n wie im Anspruch 1 definiert sind und eine Wellenlinie (~~~~) anzeigt, dass diese Bindungen α- oder β-ständig sein können.

Die Verbindungen der Formel I werden auf bekannte Weise hergestellt durch Solvolyse von Verbindungen der Formel II



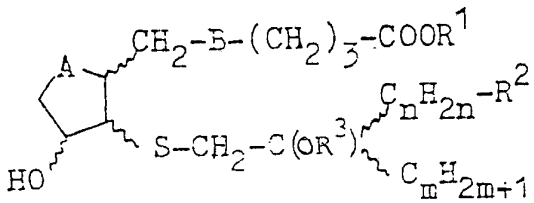
worin die Symbole Q, X, Y, Z, B, R², n und m wie im Anspruch 1 definiert sind.

Die erhaltenen Säuren können anschliessend durch entsprechende Veresterung in Verbindungen der Formel I mit R¹ = Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen umgewandelt werden.

Sowohl die Säuren wie auch die Ester besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften und können als pharmazeutische Wirkstoffe verwendet werden. So treten beispielsweise blutdrucksenkende, vasodilatorische, antiphlogistische, diuretische, bronchienkrampfende, die Magensaftsekretion, die Thrombozyten-Aggregation, den Lipidabbau und die Noradrenalin-Freisetzung hemmende, sowie Nasenschleimhautabschwellende Eigenschaften auf. Die Prostansäurederivate der Formel I können auch die Funktion des corpus luteum, den Eitransport durch den Eileiter, die Nidation und die Fertilität beeinflussen.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung eines 13-Thiaprostansäure-Derivats der allgemeinen Formel I



worin

A -CO- oder -CHOH-,

B -CH₂-CH₂- oder -CH=CH-,

R¹ H

m 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis 5,

n 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis 3, wenn B -CH=CH- ist, auch 4, 5, 6, 7, 8 oder 9,

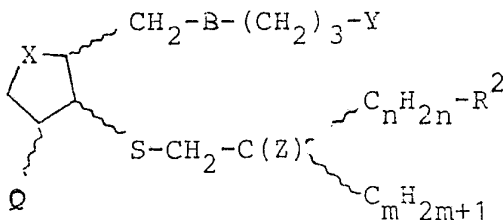
R² Alkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen, Phenoxy, Pyridyl, Thienyl, Naphthyl, durch F, Cl, Br, OH, OCH₃ oder CF₃ substituiertes Phenyl oder durch F, Cl, Br, OH, OCH₃, CH₃ oder CF₃ substituiertes Phenoxy, oder, wenn B -CH=CH- ist, auch Wasserstoff, Phenyl oder Toly, und

R³ H, Methyl oder Äthyl

bedeuten,

und eine Wellenlinie (~~~~) anzeigt, dass diese Bindungen α- oder β-ständig sein können,

sowie ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man in einer Verbindung der allgemeinen Formel II



worin

Q eine geschützte Hydroxygruppe,

X A oder geschütztes A,

Y COOR¹ oder eine geschützte Carboxylgruppe,

Z OR³ oder eine geschützte Hydroxygruppe

bedeuten

und A, B, R¹ bis R³, m und n die oben angegebenen Bedeutungen haben,

die Hydroxygruppe und gegebenenfalls weitere vorhandene Hydroxygruppen, eine Carbonylgruppe oder Carboxylgruppe durch Behandeln mit einem solvolysierenden Mittel in Freiheit setzt,

und dass man gegebenenfalls die erhaltene Säure der Formel I durch Behandeln mit einer Base in eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze umwandelt.

2. Verwendung von nach dem Verfahren gemäß Anspruch 1 erhaltenen Verbindungen zur Herstellung von 13-Thiaprostansäure-Derivaten, die sonst der Formel I entsprechen, worin jedoch R¹ Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man die nach Patentanspruch 1 erhaltene Säure der Formel I, worin A, B, R¹ bis R³, m und n die im Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben, anschließend mit einem entsprechenden veresternden Mittel umsetzt.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Verbindung der Formel I, worin A = -CO- ist, durch Umsetzen mit einem reduzierenden Mittel in eine Verbindung der Formel I, worin A = -CHOH- ist, umwandelt.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Verbindung der Formel I in ihre Racemate aufspaltet.

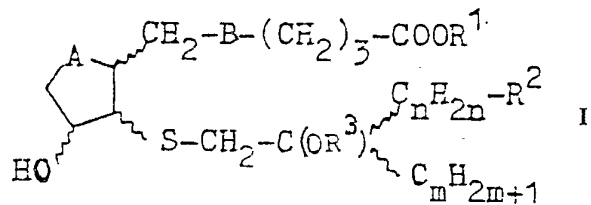
5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Verbindung der Formel I in ihre Enantiomeren aufspaltet.

15

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen 13-Thiaprostansäurederivaten der allgemeinen Formel I

20

25



30 worin

A -CO- oder -CHOH-,

B -CH₂-CH₂- oder -CH=CH-,

R¹ H

m 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis 5,

n 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis 3, oder, wenn B -CH=CH- ist, auch 4, 5, 6, 7, 8 oder 9,

R² Alkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen, Phenoxy, Pyridyl, Thienyl, Naphthyl, durch F, Cl, Br, OH, OCH₃ oder CF₃ substituiertes Phenyl oder durch F, Cl, Br, OH, OCH₃, CH₃ oder CF₃ substituiertes Phenoxy, oder, wenn B -CH=CH- ist, auch Wasserstoff, Phenyl oder Toly, und

R³ H, Methyl oder Äthyl

bedeuten,

und eine Wellenlinie (~~~~) anzeigt, dass diese Bindungen α- oder β-ständig sein können,

sowie ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

Es ist bekannt, dass prostaglandinanaloge Verbindungen, in denen die Seitenketten variiert oder ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Heteroatome ersetzt wurden, eine bessere pharmakologische Wirksamkeit haben können als die natürlichen Prostaglandine. Strukturell ähnliche 13-Thiaprostansäurederivate mit einer gesättigten oberen Seitenkette und einem gegebenenfalls substituierten Alkylrest in der unteren Seitenkette sind aus der Schweizer Patentschrift 590 220 bekannt.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Schaffung neuer Arzneimittel. Diese Aufgabe wurde gelöst durch das Auffinden der neuen Verbindungen der Formel I, die aufgrund ihrer Eigenschaften zur Herstellung neuer Arzneimittel verwendet werden können.

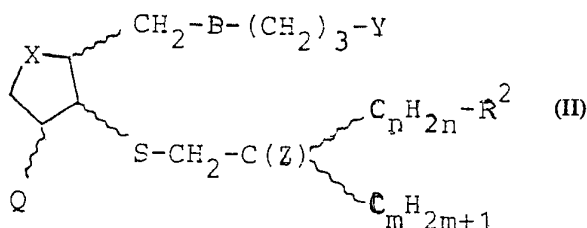
Es wurde gefunden, dass die 13-Thiaprostansäurederivate der Formel I wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. So treten beispielsweise blutdrucksenkende Wirkungen auf, die sich z.B. an der barbituratnarkotisierten Katze bei Dauerinfusion zeigen. In diesem Test wird der arterielle Blutdruck kymographisch registriert. Die Testsubstanzen werden über einen Zeitraum von 10 Minuten in wässriger Propylenglykol-Lösung infundiert.

Ausserdem treten bei den 13-Thiaprostansäurederivaten der Formel I vasodilatorische, antiphlogistische, diuretische, bronchienentkrampfende, die Magensaftsekretion, die Thrombozyten-Aggregation, den Lipidabbau und die Noradrenalin-Freisetzung hemmende, sowie Nasenschleimhaut-abschwellende Eigenschaften auf, die ebenfalls nach hierfür geläufigen Methoden ermittelt werden können. Die Prostansäurederivate der Formel I können auch die Funktion des corpus luteum, den Eitransport durch den Eileiter, die Nidation und die Fertilität beeinflussen.

Die Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze können daher als Arzneimittel und auch als Zwischenprodukte zur Herstellung anderer Arzneimittel verwendet werden.

Die Verbindungen der Formel I enthalten mindestens 3 asymmetrische C-Atome am Fünfring. Wenn A -CHOH- bedeutet, so sind im Ring vier Asymmetriezentren vorhanden. In der Thioäther-Seitenkette können weitere Asymmetriezentren auftreten. Die Verbindungen der Formel I können daher in einer Vielzahl stereoisomerer Formen auftreten; sie liegen in der Regel als racemische Gemische vor.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I sowie von deren physiologisch unbedenklichen Salzen, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man in einer Verbindung der allgemeinen Formel II



worin

- Q eine geschützte Hydroxygruppe,
- X A oder geschütztes A,
- Y COOR¹ oder eine geschützte Carboxylgruppe,
- Z OR³ oder eine geschützte Hydroxygruppe

bedeuten

und A, B, R¹ bis R³, m und n die oben angegebenen Bedeutungen haben,

die Hydroxygruppe und gegebenenfalls weitere vorhandene Hydroxygruppen, eine Carbonylgruppe oder Carboxylgruppe durch Behandeln mit einem solvolysierenden Mittel in Freiheit setzt.

Eine erhaltene Säure der Formel I kann anschliessend durch Umsetzen mit einem entsprechenden veresternden Mittel in einen Ester der Formel I mit R¹ = Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen überführt werden, eine erhaltene Verbindung der Formel I mit A = -CO- kann durch Umsetzen mit einem reduzierenden Mittel in eine Verbindung der Formel I mit A = -CHOH- umgewandelt werden und eine erhaltene Verbindung der Formel I kann in ihre Racemate und/oder Enantiomere gespalten werden.

Ferner kann eine erhaltene Säure der Formel I (R¹ = H) durch Behandeln mit einer Base in eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze umgewandelt werden.

Wenn A eine -CHOH-Gruppe bedeutet, so kann die OH-Gruppe α - oder β -ständig sein.

Wenn B einen 1,2-Vinylrest bedeutet, so ist dieser vorzugsweise cis-substituiert.

In den vorstehenden Formeln bedeutet R¹ Wasserstoff. Aus den freien Säuren kann man durch entsprechende Veresterung Verbindungen der Formel I erhalten, worin R¹ einen Alkylrest, vorzugsweise einen unverzweigten mit bis zu 4 C-

Atomen, wie Methyl, Äthyl, Propyl oder n-Butyl, aber auch einen verzweigten, wie Isopropyl oder tert.-Butyl, darstellt.

m ist vorzugsweise 0, 1 oder 2, vorzugsweise aber auch 5, wenn n ebenfalls 5 und R² H ist.

C_mH_{2m+1} ist daher neben Wasserstoff (m = 0) Alkyl mit 1 bis 5 C-Atomen, vorzugsweise unverzweigt, wie Methyl, Äthyl, Propyl, Butyl oder Pentyl; aber auch verzweigt wie Isopropyl oder Isobutyl.

Wenn B -CH=CH- und R² H ist, bedeutet n vorzugsweise 5, 6 oder 7. Wenn R² ungleich H ist, bedeutet n vorzugsweise 0 oder 1.

Bei solchen Verbindungen der Formel I, in denen C_nH_{2n} ein verzweigter Alkylrest ist, ist der Rest C_mH_{2m+1} wegen der möglichen sterischen Hinderung in der Regel ein unverzweigter Alkylrest, vorzugsweise Methyl oder Äthyl, insbesondere dann, wenn sich die Verzweigung in C_nH_{2n} in der 1-Stellung befindet. Falls C_nH_{2n} ein verzweigter Alkylrest ist, so ist im allgemeinen eine gegebenenfalls in C_mH_{2m+1} dennoch auftretende Verzweigung möglichst weit von der 1-Stellung entfernt.

C_nH_{2n} bedeutet neben einer C-C- bzw. C-O-Einfachbindung (n = 0, R² ungleich H) Alkylen mit 1 bis 3 C-Atomen, vorzugsweise Methylen, Äthyliden oder Isopropyliden. Wenn B -CH=CH- ist, so kann C_nH_{2n} darüber hinaus auch noch Alkylen mit 4 bis 9 C-Atomen, vorzugsweise unverzweigtes Alkylen mit 4 bis 9 C-Atomen, wie Tetramethylen, Pentamethylen, Hexamethylen oder Heptamethylen, aber auch verzweigtes Alkylen mit 4 bis 9 C-Atomen, wie -CH(CH₃)CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)CH₂-, -C(CH₃)₂CH₂-, -CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂-, -CH(C₂H₅)CH₂-, -CH(CH₃)CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂-, -C(CH₃)₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂-, -CH(C₂H₅)CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₂-, -C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂C(CH₃)₂-, -CH(CH₃)-(CH₂)₆- oder -C(CH₃)₂-(CH₂)₆- bedeuten.

Bei der Gruppierung C_nH_{2n}-R² mit R² = H handelt es sich daher neben Wasserstoff vorzugsweise um Alkyl mit 1 bis 9 C-Atomen, vorzugsweise unverzweigtes Alkyl wie Methyl, Äthyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl oder Nonyl, vor allem aber auch um einen insbesondere in der 1-Stellung verzweigten Alkylrest mit 3 bis 9 C-Atomen wie Isopropyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, 1-Methylbutyl, 1-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1-Äthylbutyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1-Äthyl-2-methylpropyl, 1-Äthyl-1-methylpropyl, 1-Methylhexyl, 1,1-Dimethylpentyl, 1-Äthylpentyl, 1,1-Dimethylhexyl, 1,1-Dimethylheptyl, 1,3,3-Trimethylbutyl oder 1,1,2,2-Tetramethylpropyl; aber z.B. auch um 3,3-Dimethylbutyl oder 4,4-Dimethylpentyl.

R² bedeutet Methoxy, Äthoxy, Phenoxy, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, ein-, zwei- oder dreifach durch F, Cl, Br, OH, OCH₃ oder CF₃ substituiertes Phenyl oder ein-, zwei- oder dreifach durch F, Cl, Br, OH, OCH₃, CH₃ oder CF₃ substituiertes Phenoxy. Wenn B -CH=CH- ist, so kann R² auch Wasserstoff, Phenyl oder Tölyl bedeuten. Wenn R² ein substituierter Phenyl- oder ein substituierter Phenoxyrest ist, so ist er vorzugsweise einfach substituiert, wobei der Substituent in o-Stellung, insbesondere aber in m- oder p-Stellung zu finden ist.

R² ist daher vorzugsweise m-Fluorphenyl, p-Fluorphenyl, m-Chlorphenyl, p-Chlorphenyl, p-Bromphenyl, p-Hydroxyphenyl, p-Methoxyphenyl, m-Trifluormethylphenyl, p-Trifluormethylphenyl, Phenoxy, m-Fluorphenoxy, p-Fluorphenoxy, m-Chlorphenoxy, p-Chlorphenoxy, p-Bromphenoxy, p-Hydroxyphenoxy, p-Methoxyphenoxy, p-Methylphenoxy, m-Trifluormethylphenoxy oder p-Trifluormethylphenoxy, aber auch beispielsweise 2,4-Dichlor-, 3,4-Dichlor-, 2,4-Di-

brom-, 2,4-Dimethyl-, 3,4-Dimethyl-, 2,4-Dimethoxy-, 2,3-Dimethoxy-, 2,4,6-Trimethyl- oder 3,4,5-Trimethoxyphenyl- oder -phenoxy.

R³ bedeutet neben Methyl oder Äthyl vorzugsweise Wasserstoff.

Besonders bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens eines der Symbole R¹, R², R³, A, B, m und n eine der vorstehend angegebenen Bedeutungen hat.

Einige dieser bevorzugten Gruppen von Verbindungen können durch die nachstehenden Teilformeln Ia bis Ig gekennzeichnet werden, die sonst der Formel I entsprechen, und in denen die nicht näher bezeichneten Symbole die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch in Ia B = -CH=CH-,

in Ib n = 0 oder 1,

in Ic m = 1,

in Id R² = m-Fluorphenyl, p-Fluorphenyl, m-Chlorphenyl, p-Chlorphenyl, m-Fluorphenoxy, p-Fluorphenoxy, m-Chlorphenoxy oder p-Chlorphenoxy,

in Ie R³ = H, A = -CO-, B = -CH₂-CH₂- und R² = m-Fluorphenyl, p-Fluorphenyl, m-Chlorphenyl, p-Chlorphenyl, m-Fluorphenoxy, p-Fluorphenoxy, m-Chlorphenoxy oder p-Chlorphenoxy,

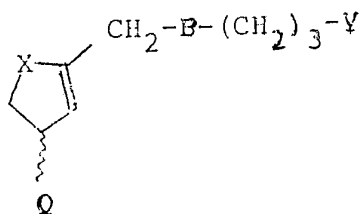
in If R³ = H, A = -CHOH-, B = -CH₂-CH₂- und R² = m-Fluorphenyl, p-Fluorphenyl, m-Chlorphenyl, p-Chlorphenyl, m-Fluorphenoxy, p-Fluorphenoxy, m-Chlorphenoxy oder p-Chlorphenoxy,

in Ig R³ = H, A = -CO- oder -CHOH-, B = -CH=CH-, C_nH_{2n}-R² = Pentyl, Hexyl, Heptyl, 1-Methylpentyl oder 1,1-Dimethylpentyl und C_mH_{2m+1} = H oder Methyl.

Die Verbindungen der Formel I sind strukturell mit den Prostaglandinen verwandt, die sich von der 7-(2-Octylcyclopentyl)-heptansäure (Prostansäure) ableiten. Die Verbindungen der Formel I leiten sich von der 13-Thiaprostansäure ab.

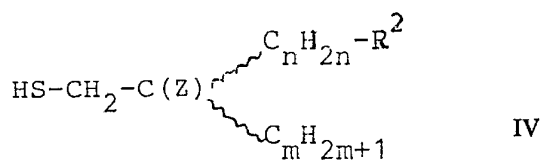
Bei den im folgenden beschriebenen Reaktionen zur Herstellung der Ausgangsverbindungen, aber auch der Verbindungen der Formel I, handelt es sich um Analogieverfahren. Ihre Reaktionsbedingungen können den Standardwerken der präparativen organischen Chemie entnommen werden, z.B. Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart oder ORGANIC SYNTHESIS, J. Wiley, New York - London - Sydney.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel II, worin Q, X, Y, Z, A, B, R¹ bis R³, m und n die oben angegebenen Bedeutungen haben, können vorzugsweise hergestellt werden durch Reaktion von Verbindungen der Formel III



worin

Q, X, Y, A, B und R¹ die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV



5

worin

Z, R², R³, m und n die oben angegebenen Bedeutungen haben.

Die Reste, durch welche die oben genannten Gruppen geschützt sind, sollen leicht abspaltbar sein.

Bei geschützten OH-Gruppen handelt es sich vorzugsweise um z.B. mit einer gesättigten oder ungesättigten aliphatischen, cycloaliphatischen oder aromatischen, substituierten oder unsubstituierten Carbonsäure oder Sulfonsäure, oder auch einer anorganischen Säure veresterte OH-Gruppen. Bevorzugte Carbonsäureester leiten sich von Fettsäuren ab, die 1 bis 18, vorzugsweise 1 bis 6 C-Atome besitzen, wie Ameisen-, Essig-, Butter- oder Isobuttersäure, aber z.B. auch Pivalin-, Trichloroessig-, Benzoe-, p-Nitrobenzoe-, Palmitin-, Stearin- oder Ölsäure.

Bevorzugte Sulfonsäureester leiten sich ab von Alkylsulfonsäuren mit 1 bis 6 C-Atomen, z.B. Methan- oder Äthansulfonsäure, oder Arylsulfonsäuren mit 6 bis 10 C-Atomen, z.B. Benzol-, p-Toluol-, 1- und 2-Naphthalinsulfonsäure, auch von substituierten Sulfonsäuren wie 2-Hydroxyäthan- oder 4-Brombenzolsulfonsäure. Bevorzugte anorganische Säureester sind Sulfate und Phosphate.

Geschützte OH-Gruppen können auch in verätherter Form vorliegen, z.B. Aralkoxy mit vorzugsweise 7 bis 19 C-Atomen, wie Benzylalkoxy, p-Methylbenzylalkoxy, 1- und 2-Phenyläthoxy, Diphenylmethoxy, Triphenylmethoxy oder 1- oder 2-Naphthylmethoxy; Alkoxy mit vorzugsweise bis zu 6 C-Atomen, insbesondere tert.-Butoxy; Tetrahydropyranalkoxy; oder Trialkylsilyloxy, vorzugsweise Trimethylsilyloxy.

Ketogruppen können vorzugsweise geschützt vorliegen als Hemiketale wie -C(OH)(OR⁴)-, Ketale wie -C(OR⁴)₂ oder cyclische, z.B. Äthylenketale, wobei die Reste R⁴ gleich oder ungleich sind und in der Regel niedere Alkylreste mit 1 bis 6 C-Atomen bedeuten. Da die Reste R⁴ aber nur Schutzgruppen darstellen, welche in den erfindungsgemässen Endprodukten nicht mehr erscheinen, ist ihre Natur an sich unkritisch.

Bevorzugte geschützte COOR¹-Gruppen sind solche, die unter milden Reaktionsbedingungen, vor allem im basischen, neutralen oder nur schwach sauren Milieu in die COOR¹-Gruppe übergeführt werden können. Bei den geschützten COOR¹-Gruppen handelt es sich vorzugsweise um -CON³, -CN, -C(=NH)OR⁵, -C(=NR⁵)OR⁶, -COSR⁵, -CSOR⁵, -CSSR⁵, -C(OR⁵)₃ oder -COOR⁷. R⁵ und R⁶ sind gleich oder ungleich und bedeuten neben H einen niedermolekularen organischen Rest, dessen Natur an sich unkritisch ist, da er nicht in den erfindungsgemässen Endprodukten erscheint, beispielsweise Alkyl mit bis zu 6 C-Atomen. R⁷ kann an sich die für R⁵ und R⁶ angegebenen Bedeutungen haben, mit Ausnahme von Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen. R⁷ bedeutet insbesondere einen siliciumorganischen Rest, vorzugsweise eine Trialkylsilylgruppe wie Trimethylsilyl oder Dimethyl-tert.-butylsilyl.

Die Verbindungen der Formeln III und IV sind bekannt oder können aus bekannten Verbindungen in Analogie zu bekannten Verfahren hergestellt werden. So ist beispielsweise 7-(3-Tetrahydropyranyl-(2)-oxy-5-oxo-1-cyclopentenyl)-5-heptensäuremethylester beschrieben in TETRAHEDRON LETTERS, 1973, Heft 25, S. 2313 - 2316. Der 7-(3-Acetoxy-5-oxo-1-cyclopentenyl)-heptensäuremethylester und der 7-(3-Acetoxy-5-äthylendioxy-1-cyclopentenyl)-heptensäuremethylester sind beispielsweise beschrieben in REC. TRAV. CHIM. 87, S. 1421 - 1434 (1968). Die 7-(3-Acetoxy-5-hydroxy-cyclo-

pentenyl)-heptansäure kann daraus durch Reduktion der Carbonyl-Gruppe mit einem geeigneten Reduktionsmittel, vorzugsweise einem komplexen Metallhydrid, hergestellt werden. Die Thiole der Formel IV sind aus den entsprechenden $2-(C_nH_{2n}-R^1)-2-C_mH_{2m+1}$ -oxirane durch Umsetzen mit H_2S und gegebenenfalls anschließende Veresterung oder Verätherung der Hydroxygruppe zugänglich.

Die Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel II mit solvolysierenden Mitteln wird z.B. bei Temperaturen zwischen -20 und 40° ausgeführt. In der Regel arbeitet man in Gegenwart eines sauren, vorzugsweise eines basischen Katalysators unter Verwendung eines inerten Lösungsmittels.

Solvolysierende Mittel sind vorzugsweise hydrolysierende Mittel wie reines Wasser oder Wasser im Gemisch mit organischen Lösungsmitteln, meist in Gegenwart eines sauren oder basischen Katalysators. Als organische Lösungsmittel kommen z.B. in Frage Alkohole wie Methanol, Äthanol, Propanol, Isopropanol, Butanol, tert.-Butylalkohol, Amylalkohol, 2-Methoxyäthanol oder 2-Äthoxyäthanol; Äther wie Diäthyläther, THF, Dioxan oder Äthylenglykoldimethyläther, Säuren wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure oder Buttersäure; Ester wie Äthylacetat oder Butylacetat; Ketone wie Aceton; Amide wie Dimethylformamid (DMF) oder Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPT); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Sulfone wie Tetrahydrothiophen-S,S-dioxid; sowie Gemische dieser Lösungsmittel.

Als saure Katalysatoren eignen sich bei einer Solvolyse anorganische Säuren, beispielsweise Salz-, Schwefel-, Phosphor- oder Bromwasserstoffsäure; organische Säuren, wie Chloressigsäure, Trichloressigsäure oder Trifluoressigsäure, Methan-, Äthan-, Benzol oder p-Toluolsulfonsäure. Als basische Katalysatoren verwendet man bei einer Solvolyse zweckmässig Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydroxide wie Natrium-, Kalium- oder Calciumhydroxid, oder basische Salze, wie Natrium- oder Kaliumcarbonat. Auch organische Basen, beispielsweise Äthyl-, Diäthyl-, Triäthyl-, Isopropyl-, n-Butyl- oder Tri-n-butylamin, Äthanolamin, Triäthanolamin, Cyclohexylamin, Dimethylanilin, Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin, Pyridin, α -Picolin oder Chinolin; oder quartäre Ammoniumhydroxide, wie z.B. Tetramethylammoniumhydroxid oder Benzyltrimethylammoniumhydroxid können als basische Katalysatoren verwendet werden. Ein Überschuss des Katalysators kann auch anstelle eines Lösungsmittels verwendet werden.

Die Solvolysezeiten liegen zwischen etwa einer Stunde und ca. 48 Stunden; man arbeitet bei Temperaturen zwischen etwa -5° und ca. 80° , vorzugsweise bei Raumtemperatur.

Die Umsetzung einer Verbindung der Formel III mit einem Thiol der Formel IV erfolgt in der Regel in Gegenwart eines basischen Katalysators und in Anwesenheit oder Abwesenheit eines inerten Lösungsmittels bei Temperaturen zwischen etwa -20 und $+50^\circ$, vorzugsweise zwischen 0 und 30° . Als Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise Alkohole wie Methanol oder Äthanol, ferner Kohlenwasserstoffe wie Benzol oder Toluol; auch Wasser oder flüssiges Ammoniak. Geeignete basische Katalysatoren sind z.B. Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydroxide wie NaOH, KOH oder $Ca(OH)_2$; Alkalimetallalkoholate, wie $NaOCH_3$, $NaOC_2H_5$ oder KO-tert.- C_4H_9 ; basische Salze, vorzugsweise Carbonate oder Acetate wie K_2CO_3 oder $NaOCOCH_3$; Ammoniak; Amine wie Triäthylamin, tert.-Butylamin, Cyclohexylamin, Dicyclohexylamin, Dimethylanilin, Piperidin, Pyrrolidin, Pyridin, Chinolin, Diazabicyclo-[2,2,2]-octan oder Diazabicyclo-[3,4,0]-nonen; oder quartäre Ammoniumhydroxide wie Tetramethylammoniumhydroxid oder Benzyltrimethylammoniumhydroxid.

Eine Verbindung der Formel I ($A = -CO-$) kann z.B. mit Metallhydriden, insbesondere komplexen Metallhydriden zum entsprechenden Alkohol reduziert werden. Das Reduktionspotential der Hydride darf nicht so gross sein, dass die $COOR^1$ -Gruppe verändert wird. Geeignet sind z.B. Natriumborhydrid, gegebenenfalls in Gegenwart von Lithiumbromid; ferner Lithiumborhydrid, insbesondere auch komplexe Trialkylborhydride, wie Lithiumhexyllimonylboran oder Borhydride, wie Lithium-perhydro-9b-boraphenalyhydrid; Calciumborhydrid, Magnesiumborhydrid, Lithium- und Natriumalkoxyaluminiumhydride, z.B. $LiAl(O\text{-tert-}C_4H_9)_3H$, Natriumtrialkoxylborhydride, z.B. Natriumtrimethoxyborhydrid.

Die Reduktion wird zweckmässig in einem inerten Lösungsmittel, beispielsweise einem Alkohol wie Methanol, Äthanol oder Isopropylalkohol, einem Äther wie Diäthyläther, Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder auch in Wasser, bzw. in Gemischen dieser Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen -20° und 40° , vorzugsweise bei Raumtemperatur ausgeführt. Die Reaktionszeiten liegen meist zwischen 15 Minuten und 6 Stunden.

Ein Ester der Formel I ($R^1 = \text{Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen}$) kann aus einer Säure der Formel I ($R^1 = H$) durch Umsetzen mit einem veresternden Mittel hergestellt werden. Veresternde Mittel sind beispielsweise Alkohole mit bis zu 4 C-Atomen, vorzugsweise in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Säure, wie HCl, HBr, HJ, H_2SO_4 , H_3PO_4 , Trifluoressigsäure, einer Sulfonsäure wie Benzolsulfonsäure oder p-Toluolsulfonsäure, oder eines sauren Ionenaustauschers; Diazoalkane mit bis zu 4 C-Atomen, vorzugsweise Diazomethan; Olefine (z.B. Isobutylen), vorzugsweise in Gegenwart von sauren Katalysatoren (z.B. $ZnCl_2$, BF_3 , H_2SO_4 , Arylsulfonsäure, Pyrophosphorsäure, Borsäure, Oxalsäure); Alkylhalogenide mit bis zu 4 C-Atomen, vorzugsweise Bromide, wie Äthyl-, Propyl-, Isopropyl- oder Butylbromid, aber auch die entsprechenden -chloride oder -jodide; Carbonsäure- oder Sulfonsäurealkylester, wobei der Säurerest beliebig sein kann und der Alkylrest bis zu 4 C-Atome enthält, vorzugsweise Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl- oder Butylacetat, -formiat, -methylsulfonat, -äthylsulfonat oder p-toluolsulfonat; und insbesondere auch Dialkylschwefelsäureester mit bis zu 4 C-Atomen, wie Dimethylsulfat oder Diäthylsulfat.

Die Veresterung erfolgt zweckmässig in einem inerten, vorzugsweise wasserfreien Lösungsmittel, beispielsweise einem Äther wie Diäthyläther oder THF, einem Alkohol, vorzugsweise einem Alkohol mit bis zu 4 C-Atomen, wie Methanol, Äthanol, Propanol, Isopropanol, Butanol, tert.-Butylalkohol, Amylalkohol, 2-Methoxyäthanol oder 2-Äthoxyäthanol, oder auch in einem Kohlenwasserstoff, wie Petroläther, Hexan, Benzol oder Toluol, oder in Gemischen dieser Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen -10° und 40° , vorzugsweise bei Raumtemperatur. Die Reaktionszeiten liegen in der Regel zwischen 30 Minuten und 20 Stunden.

Man kann die freien Carbonsäuren der Formel I ($R^1 = H$) durch Umsetzung mit einer Base in eines ihrer physiologisch unbedenklichen Metall- bzw. Ammoniumsalze überführen. Als Salze kommen insbesondere die Natrium-, Kalium-, Magnesium-, Calcium- und Ammoniumsalze in Betracht, ferner substituierte Ammoniumsalze, wie z.B. die Dimethyl- und Diäthylammonium-, Monoäthanol-, Diäthanol- und Triäthanolammonium-, Cyclohexylammonium-, Dicyclohexylammonium- und Dibenzyläthylendiammonium-Salze.

Die Verbindungen der Formel I werden meist als Gemische verschiedener stereoisomerer Formen erhalten, d.h. in der Regel als Gemische von Racematen. Racemate können aus den Racematgemischen isoliert und rein erhalten werden, beispielsweise durch Umkristallisieren der Verbindungen selbst oder von gut kristallisierenden Derivaten, durch De-

stillation, insbesondere aber mit Hilfe chromatographischer Methoden, wobei sowohl adsorptionschromatographische oder verteilungschromatographische Methoden als auch Mischformen in Frage kommen.

Die Racemate können nach bekannten Methoden, wie sie in der Literatur angegeben sind, in ihre optischen Antipoden getrennt werden. Die Methode der chemischen Trennung wird bevorzugt. So kann man eine optisch aktive Base mit der Carboxylgruppe einer Verbindung der Formel I umsetzen. Zum Beispiel kann man diastereomere Salze mit optisch aktiven Aminen, wie Chinin, Cinchonidin, Brucin, Cinchonin, Hydroxyhydrindamin, Morphin, 1-Phenyläthylamin, 1-Naphthyläthylamin, Phenylloxynaphthylmethylamin, Chinidin, Strychnin, basischen Aminosäuren, wie Lysin, Arginin, Aminosäureestern bilden. In ähnlicher Weise lassen sich Ester-Diastereomere durch Veresterung von Carbonsäuren der Formel I ($R^1 = H$) mit optisch aktiven Alkoholen, wie Borneol, Menthol, Octanol-2, herstellen. Die anfallenden diastereomeren Salze bzw. Ester werden durch Kristallisation getrennt und die optisch aktiven Verbindungen aus dem Gemisch in Freiheit gesetzt.

Aber auch die anderen in den Verbindungen der Formel I vorhandenen funktionellen Gruppe können zur Bildung von Diastereomeren herangezogen werden. So kann man z.B. OH-Gruppen mit optisch aktiven Säuren wie (+)- und (-)-Weinsäure oder Camphersäure verestern oder Ketogruppen mit optisch aktiven Hydrazinen, wie Methylhydrazin umsetzen und aus diesen Derivaten die reinen Enantiomeren gewinnen.

Weiterhin ist es natürlich möglich, optisch aktive Verbindungen nach den beschriebenen Methoden zu erhalten, indem man Ausgangsstoffe verwendet, die bereits optisch aktiv sind.

Die neuen Verbindungen können im Gemisch mit festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Arzneimittelträgern als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägersubstanzen kommen solche organischen oder anorganischen Stoffe in Frage, die für die parenterale, enterale oder topikale Applikation geeignet sind und die mit den neuen Verbindungen nicht in Reaktion treten, wie beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Polyäthylenglykole, Gelatine, Lactose, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline, Cholesterin. Zur parenteralen Applikation dienen insbesondere Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, sowie Suspensionen, Emulsionen oder Implantate. Für die enterale Applikation eignen sich Tabletten, Dragées, Sirupe, Säfte oder Suppositorien, für die topikale Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die angegebenen Zubereitungen können gegebenenfalls sterilisiert oder mit Hilfsstoffen, wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- oder Netzmitteln, Emulgatoren, Salzen zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und/oder Aromastoffen versetzt werden.

Die Substanzen werden vorzugsweise in einer Dosierung von 0,01 bis 200 mg pro Dosierungseinheit verabreicht; die Dosierung ist abhängig von der behandelten Spezies, der Applikationsform und dem Behandlungszweck, sie kann daher die oben angegebenen Werte auch unter- bzw. überschreiten.

IR-Spektren (IR) wurden durch Angabe der Hauptbanden charakterisiert (als Film).

Die NMR-Spektren (NMR) wurden in $CDCl_3$ gegen Tetramethylsilan gemessen und durch Angabe der Signale in ppm charakterisiert; dabei bedeuten m = Multiplett, q = Quartett, t = Triplet, d = Dublett und s = Singulett.

Jede der in den folgenden Beispielen genannten Verbindungen der Formel I ist für die Herstellung von Arzneimitteln besonders geeignet.

Beispiel 1

Man rührt 4,8 g 11-Acetoxy-15-hydroxy-15-methyl-16-p-fluorphenoxy-9-oxo-13-thia-17,18,19,20-tetranor-prostansäure (erhältlich aus 7-(3-Acetoxy-5-oxo-1-cyclopentenyl)-heptensäure und 2-Hydroxy-3-p-fluor-phenoxy-2-methylpropylthiol) bei 0°C 24 Stunden in 30 ml einer Lösung aus 3 Teilen THF und 1 Teil 1n HCl, sättigt mit NaCl, extrahiert dreimal mit je 30 ml CH_2Cl_2 , wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet über Na_2SO_4 , zieht das Lösungsmittel ab und erhält nach chromatographischer Reinigung des Rückstandes (Kieselgel/Chloroform) 11,15-Dihydroxy-15-methyl-16-p-fluor-phenoxy-9-oxo-13-thia-17,18,19,20-tetranor-prostansäure.

IR: 1215, 1500, 1710, 1740 und 3350 cm^{-1}
NMR: 1,4(s), 2,3(t), 3,9(s), 4,3(m), 6,8-7,1(m).

Analog sind aus den entsprechenden 11-Acetoxy-13-thia-prostansäure-Derivaten durch Solvolyse erhältlich:

11,15-Dihydroxy-15-methyl-16-m-trifluormethylphenoxy-9-oxo-13-thia-17,18,19,20-tetranor-prostansäure,
IR: 1040, 1120, 1230, 1480, 1590, 1710, 1740, 2900, 3400 cm^{-1}
NMR: 1,35(s), 2,25(t), 3,9(m), 4,3(m), 6,9-7,4(m).

11,15-Dihydroxy-16-m-trifluormethylphenoxy-9-oxo-13-thia-17,18,19,20-tetranor-prostansäure,
IR: 1160, 1230, 1490, 1590, 1700, 1730, 2950 und 3410 cm^{-1}
NMR: 2,3(t), 4,1(m), 4,2-4,5(m), 7,0-7,5(m).

11,15-Dihydroxy-15-p-fluorphenyl-9-oxo-13-thia-17,18,19,20-tetranor-prostansäure
IR: 1220, 1505, 1605, 1708, 1740 und 3400 cm^{-1} ;
NMR: 1,61(s), 2,3(t), 4,2(m), 6,9-7,15(m), 7,3-7,5(m).

11,15-Dihydroxy-15-p-chlorphenyl-9-oxo-13-thia-17,18,19,20-tetranor-prostansäure,
IR: 1710, 1740 und 3400 cm^{-1} ;
NMR: 1,65(s), 2,3(t), 4,25(q), 7,3(m).

11,15-Dihydroxy-15-methyl-16-m-chlorphenyl-9-oxo-13-thia-17,18,19,20-tetranor-prostansäure,
IR: 1400, 1495, 1700, 1740, 2950, 3450 cm^{-1} ;
NMR: 1,25(s), 2,35(t), 4,3(m), 5,6(m), 7,0-7,4(m).

11,15-Dihydroxy-15-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-9-oxo-13-thia-17,18,19,20-tetranor-prostansäure,
IR: 1130, 1600, 1670, 1710, 1740, 2950, 3450 cm^{-1} ;
NMR: 1,63(s), 2,3(t), 3,8(s), 4,23(q), 5,4(m), 6,63(s).

11,15-Dihydroxy-15-(2-naphthyl)-9-oxo-13-thia-17,18,19,20-tetranor-prostansäure,
IR: 1600, 1705-1740 und 2900-3400 cm^{-1} ;
NMR: 1,76(s), 2,28(t), 4,2(m), 7,42(m), 7,8(m).

11,15-Dihydroxy-15-(4-pyridyl)-9-oxo-13-thia-17,18,19,20-tetranor-prostansäuremethylester,
IR: 1600, 1740 und 3000-3500 cm^{-1} ;
NMR: 1,63(s), 2,28(t), 3,70(s), 4,29(m), 7,33(m) und 8,45(m).

Beispiel 2

Man rührt 4,6 g 11-Tetrahydropyranyl-(2)-oxy-15-hydroxy-9-oxo-13-thia-5-prostensäure (erhältlich aus 7-(3-Tetrahydropyranyl-(2)-oxy-5-oxo-1-cyclopentenyl)-5-heptensäure und 2-Hydroxy-heptylthiol) 24 Stunden in 30 ml einer Lösung aus 3 Teilen Acetonitril und 1 Teil 1n HCl, sättigt mit NaCl, extrahiert zweimal mit CH_2Cl_2 , wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet über Na_2SO_4 , destilliert das Lösungsmittel ab und erhält nach chromatographischer Reini-

gung des Rückstandes (Kieselgel/Chloroform) 11,15-Dihydroxy-9-oxo-13-thia-5-prostensäure

IR: 1705, 1745, 2400, 3630-3660 cm^{-1} .

11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-13-thia-19-oxa-prostensäure,

IR: 1115, 1710, 1740 und 3400 cm^{-1} ;

NMR: 1,27(s), 2,32(t), 3,31(s), 4,22(q).

11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-13-thia-18-oxa-prostensäure,

IR: 1715, 1740 und 3400 cm^{-1} ;

NMR: 1,21(t), 1,32(s), 2,31(t), 3,50(q), 4,28(q).

Beispiel 3

0,56 g 11-(Dimethyl-tert.butyl)silyloxy-15-hydroxy-15-methyl-16-p-fluorphenoxy-9-oxo-13-thia-17,18,19,20-tetranor-prostensäure werden in einer Mischung aus 1 ml Essigsäure, 4 ml Tetrahydrofuran und 2 ml Wasser gelöst und über Nacht stehengelassen. Danach engt man am Rotationsverdampfer ein, gibt 20 ml gesättigte NaCl-Lösung zu und extrahiert dreimal mit Dichlormethan. Man wäscht die vereinigten organischen Phasen mit Wasser, trocknet über Na_2SO_4 , zieht das Lösungsmittel ab und erhält nach chromatographischer Reinigung des Rückstandes (Kieselgel/Chloroform) 0,38 g 11,15-Dihydroxy-15-methyl-16-p-fluorphenoxy-9-oxo-13-thia-17,18,19,20-tetranor-prostensäure.

IR: 1215, 1500, 1710, 1740 und 3350 cm^{-1} ;

NMR: 1,4(s); 2,3(t); 3,9(s); 4,3(m); 6,8-7,1(m).

Beispiel 4

0,66 g 9,11,15-Tris-trimethylsilyloxy-16-m-chlorphenoxy-13-thia-17,18,19,20-tetranor-5-prostensäure werden in 10 ml Acetonitril gelöst und mit 1,05 g Tetrabutylammoniumfluorid versetzt. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur, erhitzt anschliessend noch 3 Stunden zum Sieden und engt die Lösung dann im Vakuum ein. Der Rückstand wird zwischen Wasser und Dichlormethan verteilt, die wässrige Phase wird zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und zum Rückstand abgezogen. Nach chromatographischer Reinigung des Rückstandes (Kieselgel/Ethylacetat : Eisessig = 98 : 2) erhält man 0,34 g 9,11,15-Trihydroxy-16-m-chlorphenoxy-13-thia-17,18,19,20-tetranor-5-prostensäure.

IR: 1710, 2400, 3650 cm^{-1} ;

NMR: 1,1-2,6(m); 2,6-3,1(m); 4,05(m); 4,2(m); 5,3(m); 5,4(m); 6,6-7,4(m).

Beispiel 5

0,62 g 11,15-Bis-tetrahydropyranyl-(2)-oxy-9,9-äthylendioxy-15-p-fluorphenyl-13-thia-17,18,19,20-tetranor-prostensäure werden in einer Mischung aus 2 ml 2n Salzsäure und 5 ml Tetrahydrofuran gelöst und über Nacht bei 40°C gerührt. Anschliessend engt man im Vakuum ein, gibt 10 ml gesättigte NaCl-Lösung zu und extrahiert dreimal mit Ethylacetat. Man trocknet die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 , zieht das Lösungsmittel im Vakuum ab und erhält nach chromatographischer Reinigung des Rückstandes (Kieselgel/Ethylacetat : Eisessig = 98 : 2) 0,30 g 11,15-Dihydroxy-9-oxo-15-p-fluorphenyl-13-thia-17,18,19,20-tetranor-prostensäure.

IR: 1220, 1505, 1605, 1708, 1740 und 3400 cm^{-1} ;

NMR: 1,61(s); 2,3(t); 4,2(m); 6,9-7,15(m); 7,3-7,5(m).

Beispiel 6

0,55 g 11-Tetrahydropyranyl-(2)-oxy-15-hydroxy-15-methyl-9-oxo-13-thia-5-prostensäure-tetrahydropyranyl-(2)-ester werden in 10 ml Isopropanol gelöst, mit 0,05 g Pyridinium-p-

-toluolsulfonat versetzt und zwei Stunden unter Rückfluss gekocht. Man engt im Vakuum ein, nimmt in Ethylacetat auf, wäscht zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter NaCl-Lösung, trocknet über Na_2SO_4 und erhält nach chromatographischer Reinigung (Kieselgel/Ethylacetat : Methanol = 95 : 5) 0,34 g 11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-13-thia-5-prostensäure.

IR: 1710, 1745, 2400, 3630-3660 cm^{-1} .

Beispiel 7

Man tropft unter Stickstoff bei Raumtemperatur 1 g 11,15-Dihydroxy-15-methyl-16-p-fluorphenoxy-9-oxo-13-thia-17,18,19,20-tetranor-prostensäure, gelöst in 10 ml trockenem THF zu einer Suspension von 3,3 g $\text{LiAl}(\text{O-tert.}-\text{C}_4\text{H}_9)_3\text{H}$ in 25 ml trockenem THF, lässt 1 Stunde bei Raumtemperatur stehen, giesst in 70 ml eiskalte 1n HCl, extrahiert mit CHCl_3 , wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet über MgSO_4 , destilliert das Lösungsmittel ab und erhält nach chromatographischer Reinigung (Kieselgel/Chloroform: Methanol = 9 : 1)

9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-16-p-fluorphenoxy-13-thia-17,18,19,20-tetranor-prostensäure, als Öl,

IR: 1220, 1710 und 3400 cm^{-1} ;

NMR: 1,37(s), 2,30(t), 3,85(s), 4,14(m), 6,7-7,0(m).

Analog sind aus den entsprechenden 9-Oxo-Verbindungen der Formel I durch Umsetzen mit $\text{LiAl}(\text{O-tert.}-\text{C}_4\text{H}_9)_3\text{H}$ erhältlich:

9,11,15-Trihydroxy-15-m-chlorphenyl-13-thia-17,18,19,20-tetranor-prostensäure,

IR: 1510, 1605, 1710, 3600 cm^{-1} .

9,11,15-Trihydroxy-15-p-chlorphenyl-13-thia-17,18,19,20-tetranor-prostensäure,

IR: 1505, 1705, 3400 cm^{-1} .

Beispiel 8

Analog Beispiel 7 sind aus den entsprechenden 9-Oxo-Verbindungen der Formel I durch Umsetzen mit $\text{LiAl}(\text{O-tert.}-\text{C}_4\text{H}_9)_3\text{H}$ erhältlich:

9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-13-thia-5-prostensäure,

IR: 1710, 2200 und 3700 cm^{-1} ;

NMR: 0,85(t), 1,2(s), 1,8-2,6(m), 2,6-3,05(m+s), 4,15(m), 5,1-5,4(m).

9,11,15-Trihydroxy-16,16-dimethyl-13-thia-5-prostensäure,

IR: 1195, 1205, 1705, 3600 cm^{-1} .

Beispiel 9

Man rührt ein Gemisch aus 1 g 11,15-Dihydroxy-15-methyl-16-p-fluorphenyl-9-oxo-13-thia-17,18,19,20-tetranor-5-prostensäure, 0,6 g NaBE_3 und 15 ml Methanol 3 Stunden bei Raumtemperatur und arbeitet das Reaktionsgemisch dann wie in Beispiel 5 beschrieben auf. Man erhält 9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-16-p-fluorphenyl-13-thia-17,18,19,20-tetranor-5-prostensäure als Öl.

IR: 1210, 1510, 1705, 2700, 2940, 3650 cm^{-1} .

Beispiel 10

Man versetzt 100 mg 11,15-Dihydroxy-15-methyl-16-p-fluorphenoxy-9-oxo-13-thia-17,18,19,20-tetranor-prostensäure, gelöst in 10 ml Diäthyläther mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung, bis keine Stickstoffentwicklung mehr festzustellen ist. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und nach chromatographischer Reinigung (Kieselgel/Benzol : Chloroform = 1 : 1) des Rückstandes erhält man 11,15-Di-

hydroxy-15-methyl-16-p-fluorphenoxy-9-oxo-13-thia-17,18,19,20-tetranor-prostensäuremethylester.

IR: 1215, 1500, 1710, 1735, 3350 cm^{-1} .

Analog sind aus den entsprechenden Säuren der Formel I ($R^1 = H$) durch Umsetzen mit Diazomethan die entsprechenden Methylester erhältlich, insbesondere

11,15-Dihydroxy-15-methyl-16-phenoxy-9-oxo-13-thia-17,18,19,20-tetranor-prostensäuremethylester,
IR: 1210, 1505, 1705, 1735, 2400, 3600-3650 cm^{-1} .

11,15-Dihydroxy-15-methyl-16-p-tolyloxy-9-oxo-13-thia-17,18,19,20-tetranor-prostensäuremethylester,
IR: 1215, 1500, 1740, 3400 cm^{-1} ;
NMR: 1,4(s), 1,8(s), 2,3(t), 3,6(s), 3,9(s), 4,3(m), 6,95-7,3(m).

11,15-Dihydroxy-15-methyl-16-p-tolyloxy-9-oxo-13-thia-17,18,19,20-tetranor-5-prostensäuremethylester,
IR: 1215, 1500, 1740, 3400 cm^{-1} ;
NMR: 1,4(s), 1,8(s), 2,3(t), 3,6(s), 3,9(s), 4,3(m), 5,6-5,8(m), 6,95-7,3(m).

11,15-Dihydroxy-16,16-dimethyl-9-oxo-13-thia-5-prostensäuremethylester,
IR: 1195, 1215, 1710, 1735, 2400, 3650 cm^{-1} .

Beispiel 11

Analog Beispiel 10 sind aus den nach den Beispielen 7 bis 9 herstellbaren Verbindungen der Formel I durch Umsetzen mit Diazomethan die entsprechenden Methylester erhältlich, insbesondere

9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-16-p-fluorphenoxy-13-thia-17,18,19,20-tetranor-prostensäuremethylester,
IR: 1210, 1505, 1735, 3650 cm^{-1} .

Beispiel 12

a) Man tropft zu einer äthanolischen Natriumäthanolatlösung, hergestellt aus 0,12 g Natrium und 10 ml trockenem

Äthanol 2,2 g 11,15-Dihydroxy-15-methyl-16-p-fluorphenoxy-9-oxo-13-thia-17,18,19,20-tetranor-5-prostensäure, gelöst in 10 ml trockenem Diäthyläther, destilliert das Lösungsmittel ab und erhält als Rückstand das Natriumsalz der 11,15-Dihydroxy-15-methyl-16-p-fluorphenoxy-9-oxo-13-thia-17,18,19,20-tetranor-5-prostensäure.

b) Man rührt ein Gemisch aus 1,54 g des Silbersalzes der 11,15-Dihydroxy-15-methyl-16-p-fluorphenoxy-9-oxo-13-thia-17,18,19,20-tetranor-5-prostensäure, 0,52 g Äthyljodid und 10 ml trockenem Äthanol 4 Stunden bei Raumtemperatur, gibt 20 ml trockenen Diäthyläther zu, filtriert, destilliert das Lösungsmittel ab und erhält als Rückstand 11,15-Dihydroxy-15-methyl-16-p-fluorphenoxy-9-oxo-13-thia-17,18,19,20-tetranor-5-prostensäureäthylester.
IR: 1220, 1500, 1605, 1710, 1730, 2700, 3440 cm^{-1} .

Beispiel 13

Analog Beispiel 9 sind aus den entsprechenden 9-Oxo-20-Verbindungen der Formel I ($A = -CO-$, $B = -CH=CH-$) durch Umsetzen mit NaBH_4 erhältlich:

9,11,15-Trihydroxy-16-p-fluorphenoxy-13-thia-17,18,19,20-tetranor-5-prostensäure,
IR: 1210, 1505, 1710, 2700, 2940, 3700 cm^{-1} ;
NMR: 1,1-2,6(m), 2,7-3,1(m), 4,05(m), 4,2(m), 5,30(m), 5,45(m), 6,85(s), 6,95(d).

9,11,15-Trihydroxy-16-m-chlorphenoxy-13-thia-17,18,19,20-tetranor-5-prostensäure,
IR: 1710, 2400, 3650 cm^{-1} ;
NMR: 1,1-2,6(m), 2,6-3,1(m), 4,05(m), 4,2(m), 5,3(m), 5,4(m), 6,6-7,4(m).

9,11-Dihydroxy-15-methoxy-16-p-fluorphenoxy-13-thia-17,18,19,20-tetranor-5-prostensäure,
IR: 1210, 1505, 1710, 2700, 2940, 3700 cm^{-1} ;
NMR: 1,1-2,6(m), 2,95(m), 3,50(s), 3,75(m), 4,0(m), 4,10(m), 5,40(m), 5,60(m), 6,85(d), 6,95(d).