



DEUTSCHES
PATENTAMT

21 Aktenzeichen:
22 Anmeldetag:
43 Offenlegungstag:

P 31 26 924.9
3. 7. 81
20. 1. 83

71 Anmelder:
Schering AG, 1000 Berlin und 4619 Bergkamen, DE

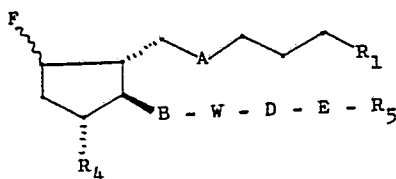
72 Erfinder:
Skuballa, Werner, Dr.; Radüchel, Bernd, Dr.; Schwarz,
Norbert, Dr.; Vorbrüggen, Helmut, Prof.; Elger, Walter, Dr.;
Loge, Olaf, Dr.; Town, Michael-Harold, Dr., 1000 Berlin, DE

Behördeneigentum

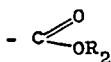
DE 31 26 924 A 1

54 9-Fluor-prostaglandinderivate, Verfahren zur Herstellung und Verwendung als Arzneimittel

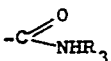
Die Erfindung umfaßt 9-Fluor-prostanderivate der allgemeinen Formel I,



worin R₁ den Rest CH₂OH oder



mit R₂ in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms, eines Alkyl-, Cycloalkyl-, Aryl- oder heterocyclischen Restes oder R₁ den Rest

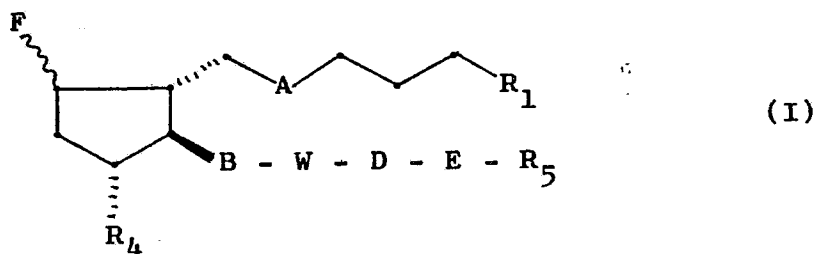


mit R₃ in der Bedeutung eines Säurerestes oder des Restes R₂ und A eine -CH₂-CH₂- oder cis-CH=CH-Gruppe, B eine -CH₂-CH₂-, oder trans-CH=CH- oder eine -C≡C-Gruppe, W eine freie oder funktionell abgewandelte Hydroxymethylen-Gruppe, wobei die OH-Gruppe α- oder β-ständig sein kann, D und E gemeinsam eine direkte Bindung oder D eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylengruppe mit 1-10 C-Atomen, die gegebenenfalls durch Fluoratome substituiert sein kann, E ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine direkte Bindung, eine -C≡C-Bindung oder eine -CR₆=CR₇-Gruppe darstellt, wobei R₆ und R₇ sich unterscheiden und ein Wasserstoffatom, ein Chloratom oder eine Alkylgruppe bedeuten, R₄ eine freie oder funktionell abgewandelte Hydroxygruppe, R₅ ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, eine Halogen-substituierte Alkyl-, eine Cycloalkyl-, eine gegebenenfalls substituierte Aryl- oder eine heterocyclische Gruppe und falls R₂ die Bedeutung eines Wasserstoffatoms hat, deren Salze mit physiologisch verträglichen Basen bedeuten, ihre Herstellung und Verwendung als Luteolytika oder Abortiva. (31 26 924)

DE 31 26 924 A 1

Patentansprüche

1) 9-Fluor-prostanderivate der allgemeinen Formel I,



worin

R_1 den Rest CH_2OH oder $-\text{C}\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{OR}_2 \end{matrix}$ mit R_2 in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms, eines Alkyl-, Cycloalkyl-, Aryl- oder heterocyclischen Restes oder R_1 den Rest $-\text{C}\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{NHR}_3 \end{matrix}$ mit R_3 in der Bedeutung eines Säurerestes oder des Restes R_2 und:

A eine $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ oder cis- $\text{CH}=\text{CH}-$ Gruppe,

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

W eine freie oder funktionell abgewandelte Hydroxymethylengruppe, wobei die OH-Gruppe α - oder β -ständig sein kann,

D und E gemeinsam eine direkte Bindung oder

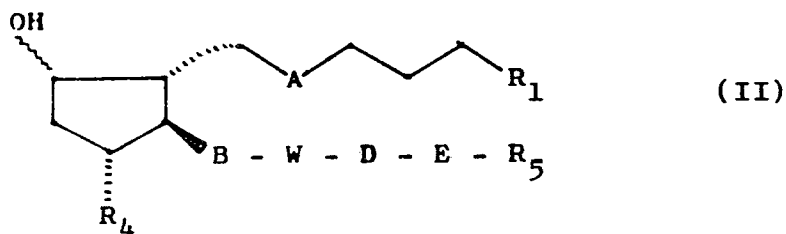
D eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylengruppe mit 1-10 C-Atomen, die gegebenenfalls durch Fluoratome substituiert sein kann,

E ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine direkte Bindung, eine $-\text{C}\equiv\text{C}-$ Bindung oder eine $-\text{CR}_6=\text{CR}_7-$ Gruppe darstellt, wobei R_6 und R_7 sich unterscheiden und ein Wasserstoffatom, ein Chloratom oder eine Alkylgruppe bedeuten,

R_4 eine freie oder funktionell abgewandelte Hydroxygruppe,

ein Wasserstoffatom, ²
 R_5 eine Alkyl-, eine Halogen-substituierte Alkyl-, eine Cycloalkyl-, eine gegebenenfalls substituierte Aryl- oder eine heterocyclische Gruppe und falls R_2 die Bedeutung eines Wasserstoffatoms hat, deren Salze mit physiologisch verträglichen Basen bedeuten.

2) Verfahren zur Herstellung von 9-Fluor-prostaderivaten der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise eine Verbindung der allgemeinen Formel II,



worin die OH-Gruppe α - oder β -ständig sein kann, R_1 die Bedeutung der Reste $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OR}_2$ oder $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NHR}_3$ aufweist und A, B, D, E und R_5 die obenangegebenen Bedeutungen haben und freie OH-Gruppen in R_4 und W geschützt sind, über einen intermediären Sulfonsäureester mit einem Tetraalkylammoniumfluorid umgesetzt und gegebenenfalls anschließend in beliebiger Reihenfolge geschützte Hydroxygruppen verestert und/oder Doppelbindungen hydriert, veräthert und/oder eine veresterte Carboxylgruppe ($R_1 = -\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OR}_2$) verseift und/oder eine Carboxylgruppe ($R_2 = \text{H}$) verestert und/oder eine freie Carboxylgruppe ($R_2 = \text{H}$) in ein Amid ($R_1 = -\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NHR}_3$) überführt und/oder eine freie oder veresterte Carboxylgruppe ($R_1 = -\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OR}_2$) reduziert.

- 3) Arzneimittel, bestehend aus einer oder mehreren Verbindungen gemäß Anspruch 1 und üblichen Hilfs- und Trägerstoffen.
- 4) (5Z,13E)-(9R,11R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-fluor-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,13-prostadiensäuremethylester
- 5) (5Z,13E)-(9S,11R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-fluor-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,13-prostadiensäuremethylester
- 6) (13E)-(9R,11R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-fluor-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-13-prostensäuremethylester
- 7) (13E)-(9S,11R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-fluor-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-13-prostensäuremethylester
- 8) (5Z,13E)-(9R,11R,15R)-11,15-Dihydroxy-16,16-dimethyl-9-fluor-5,13-prostadiensäuremethylester
- 9) (5Z,13E)-(9S,11R,15R)-11,15-Dihydroxy-16,16-dimethyl-9-fluor-5,13-prostadiensäuremethylester
- 10) (13E)-(9R,11R,15R)-11,15-Dihydroxy-16,16-dimethyl-9-fluor-13-prostensäuremethylester
- 11) (5Z,13E)-(9R,11R,16RS)-11,15 α -Dihydroxy-9-fluor-16-methyl-5,13-prostadiensäuremethylester
- 12) (5Z,13E)-(9S,11R,16RS)-11,15 α -Dihydroxy-9-fluor-16-methyl-5,13-prostadiensäuremethylester
- 13) (5Z,13E)-(9R,11R,15R,16RS)-11,15-Dihydroxy-9,16-difluor-5,13-prostadiensäuremethylester
- 14) (5Z,13E)-(9S,11R,15R,16RS)-11,15-Dihydroxy-9,16-difluor-5,13-prostadiensäuremethylester

- 15) (5Z,13E)-(9R,11R,16RS)-11,15 α -Dihydroxy-16,19-dimethyl-9-fluor-5,13,18-prostatriensäuremethylester
- 16) (5Z,13E)-(9S,11R,16RS)-11,15 α -Dihydroxy-16,19-dimethyl-9-fluor-5,13,18-prostatriensäuremethylester
- 17) (13E)-(9S,11R,16RS)-11,15 α -Dihydroxy-16,19-dimethyl-9-fluor-13,18-prostadiensäuremethylester
- 18) (13E)-(9S,11R,16RS)-11,15 α -Dihydroxy-16,19-dimethyl-9-fluor-13,18-prostadiensäuremethylester
- 19) (5Z,13E)-(9R,11R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-fluor-16,16,19-trimethyl-5,13,18-prostatriensäuremethylester
- 20) (5Z,13E)-(9R,11R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-fluor-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,13-prostadiensäure
- 21) (5Z,13E)-(9S,11R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-fluor-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,13-prostadiensäure
- 22) (13E)-(9R,11R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-fluor-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-13-prostensäure
- 23) (13E)-(9S,11R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-fluor-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-13-prostensäure
- 24) (5Z,13E)-(9R,11R,15R)-11,15-Dihydroxy-16,16-dimethyl-9-fluor-5,13-prostadiensäure
- 25) (5Z,13E)-(9S,11R,15R)-11,15-Dihydroxy-16,16-dimethyl-9-fluor-5,13-prostadiensäure
- 26) (13E)-(9R,11R,15R)-11,15-Dihydroxy-16,16-dimethyl-9-fluor-13-prostensäure

- 27) (5Z,13E)-(9R,11R,16RS)-11,15 α -Dihydroxy-9-fluor-16-methyl-5,13-prostadiensäure
- 28) (5Z,13E)-(9S,11R,16RS)-11,15 α -Dihydroxy-9-fluor-16-methyl-5,13-prostadiensäure
- 29) (5Z,13E)-(9R,11R,15R,16RS)-11,15-Dihydroxy-9,16-difluor-5,13-prostadiensäure
- 30) (5Z,13E)-(9S,11R,15R,16RS)-11,15-Dihydroxy-9,16-difluor-5,13-prostadiensäure
- 31) (5Z,13E)-(9R,11R,16RS)-11,15 α -Dihydroxy-16,19-dimethyl-9-fluor-5,13,18-prostatriensäure
- 32) (5Z,13E)-(9S,11R,16RS)-11,15 α -Dihydroxy-16,19-dimethyl-9-fluor-5,13,18-prostatriensäure
- 33) (13E)-(9R,11R,16RS)-11,15 α -Dihydroxy-16,19-dimethyl-9-fluor-13,18-prostadiensäure
- 34) (13E)-(9S,11R,16RS)-11,15 α -Dihydroxy-16,19-dimethyl-9-fluor-13,18-prostadiensäure
- 35) (5Z,13E)-(9R,11R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-fluor-16,16,19-trimethyl-5,13,18-prostatriensäure
- 36) (13E)-(9R,11R,15R)-9-Fluor-1,11,15-trihydroxy-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-13-prosten
- 37) (13E)-(9S,11R,15R)-9-Fluor-1,11,15-trihydroxy-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-13-prosten
- 38) (5Z,13E)-(9R,11R,15R)-16,16-Dimethyl-9-fluor-1,11,15-trihydroxy-5,13-prostadien

- 39) (13E)-(9R,11R,16RS)-16,19-Dimethyl-9-fluor-1,11,15 α -trihydroxy-13,18-prostadien
- 40) (13E)-(9R,11R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-fluor-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-13-prostensäure-methylsulfonamid
- 41) (13E)-(9S,11R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-fluor-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-13-prostensäure-methylsulfonamid
- 42) (13E)-(9R,11R,16RS)-11,15 α -Dihydroxy-16,19-dimethyl-9-fluor-13,18-prostadiensäure-methylsulfonamid
- 43) (13E)-(9R,11R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-fluor-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-13-prostensäure-isopropylsulfonamid
- 44) (13E)-(9R,11R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-fluor-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-13-prostensäure-acetylamid
- 45) (13E)-(9R,11R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-fluor-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-13-prostensäure-amid
- 46) (5Z,13E)-(9R,11R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-fluor-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-5,13-prostadiensäure-tris(hydroxymethyl)amino-methansalz

3126924

. 7.

9-Fluor-prostaglandinderivate, Verfahren zur Herstellung
und Verwendung als Arzneimittel

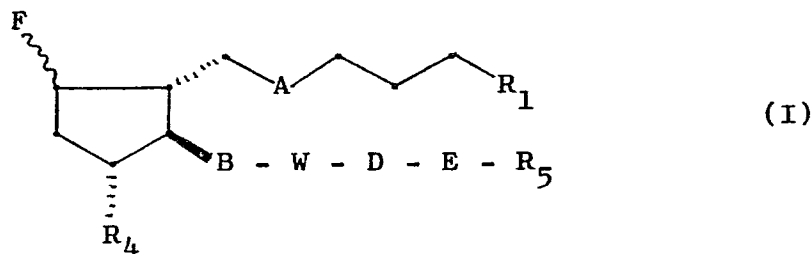
Die Erfindung betrifft neue 9-Fluor-prostaglandinderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel.

Aus dem sehr umfangreichen Stand der Technik der Prostaglandine und ihrer Analoga weiss man, dass diese Stoffklasse aufgrund ihrer biologischen und pharmakologischen Eigenschaften zur Behandlung von Säugetieren, einschliesslich des Menschen, geeignet ist. Ihre Verwendung als Arzneimittel stösst jedoch häufig auf Schwierigkeiten. Die meisten natürlichen Prostaglandine besitzen eine für therapeutische Zwecke zu kurze Wirkungsdauer, da sie zu rasch durch verschiedene enzymatische Prozesse metabolisch abgebaut werden. Alle Strukturveränderungen haben das Ziel, die Wirkungsdauer sowie die Selektivität der Wirksamkeit zu steigern.

Durch die deutsche Offenlegungsschrift 26 28 364 sind Prostanderivate mit einem Fluoratom in 9-Stellung bekannt. Die in dieser Offenlegungsschrift beanspruchten Verbindungen enthalten als einzige Strukturvariante zu den natürlichen Seitenketten der Prostaglandine eine Alkylgruppe in der 15-Position.

Es wurde nun gefunden, dass durch weitere Strukturveränderungen in der unteren Seitenkette und/oder in der 1-Position der 9-Fluor-Prostaglandine eine längere Wirkungsdauer, grössere Selektivität und bessere Wirksamkeit erzielt werden kann.

Die Erfindung betrifft 9-Fluor-prostanderivate der allgemeinen Formel I,



. 9.

z

worin

R_1 den Rest CH_2OH oder $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OR}_2$ mit R_2 in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms, eines Alkyl-, Cycloalkyl-, Aryl- oder heterocyclischen Restes oder R_1 den Rest $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NHR}_3$ mit R_3 in der Bedeutung eines Säurerestes oder des Restes R_2 und

A eine $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ oder *cis*- $\text{CH}=\text{CH}-$ Gruppe,

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

W eine freie oder funktionell abgewandelte Hydroxymethylengruppe, wobei die OH-Gruppe α - oder β -ständig sein kann,

D und E gemeinsam eine direkte Bindung oder

D eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylengruppe mit 1-10 C-Atomen, die gegebenenfalls durch Fluoratome substituiert sein kann,

E ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine direkte Bindung, eine $-\text{C}\equiv\text{C}-$ Bindung oder eine $-\text{CR}_6=\text{CR}_7-$ Gruppe darstellt, wobei R_6 und R_7 sich unterscheiden und ein Wasserstoffatom, ein Chloratom oder eine Alkylgruppe bedeuten,

R_4 eine freie oder funktionell abgewandelte Hydroxygruppe,

R_5 ^{pe.} ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, eine Halogen-substituierte Alkyl-, eine Cycloalkyl-, eine gegebenenfalls substituierte Aryl- oder eine heterocyclische Gruppe und falls R_2 die Bedeutung eines Wasserstoffatoms hat, deren Salze mit physiologisch verträglichen Basen bedeuten.

Das Fluoratom in 9-Position der Formel I kann sowohl α - als auch β -ständig sein.