



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 C 177/00

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



PATENTSCHRIFT A5

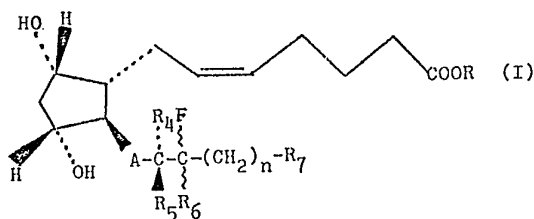
11

623 570

<p>21 Gesuchsnummer: 3178/80</p> <p>62 Teilgesuch von: 3492/76</p> <p>22 Anmeldungsdatum: 19.03.1976</p> <p>30 Priorität(en): 21.03.1975 IT 21493 /75</p> <p>24 Patent erteilt: 15.06.1981</p> <p>45 Patentschrift veröffentlicht: 15.06.1981</p>	<p>73 Inhaber: Farmitalia Carlo Erba S.p.A., Milano (IT)</p> <p>72 Erfinder: Renato Pellegata, Milano (IT) Carmelo Gandolfi, Milano (IT)</p> <p>74 Vertreter: A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG, Patentanwälte, Basel</p>
---	--

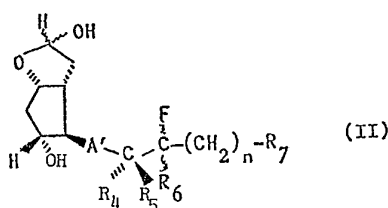
54 Verfahren zur Herstellung von Fluorprostaglandinen.

57 Die Verbindungen entsprechen der Formel:



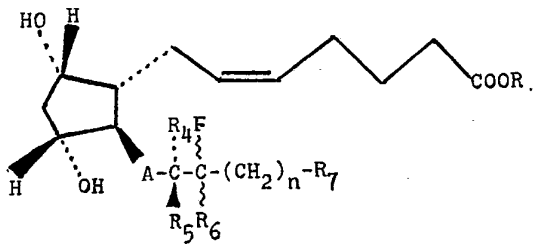
durch Umsetzung mit einem die Gruppe $-(CH_2)_4-COOR$ aufweisenden Wittigreagens. Erhaltene Carbonsäuren können in Salze oder Alkylester, erhaltene Alkylester in freie Carbonsäuren übergeführt werden. Die Verbindungen können bei den gleichen therapeutischen Indikationen wie natürliche Prostaglandine verwendet werden; sie werden aber durch die 15-Prostaglandindehydrogenase nicht inaktiviert und zeichnen sich durch eine selektivere Wirkung aus.

worin die Symbole die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben. Die Herstellung erfolgt aus Verbindungen der Formel:

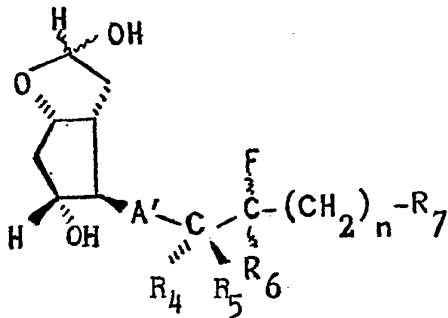


PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von optisch aktiven oder racemischen Prostaglandinen der Formel:



worin R das Wasserstoffatom, einen Alkylrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen oder das Kation einer pharmazeutisch zulässigen Base darstellt, A entweder trans-CH=CH- oder -C≡C- darstellt, eines von R₄ und R₅ die Hydroxylgruppe, das andere das Wasserstoffatom bedeutet, R₆ das Wasserstoffatom, die Methylgruppe oder das Fluoratom darstellt, n die Zahl 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis 6 bedeutet, R₇ in jenen Fällen, in denen A trans-CH=CH- bedeutet, einen Cycloalkylrest mit 3 bis 7 Ringkohlenstoffatomen darstellt, während in jenen Fällen, in denen A den Rest -C≡C- bedeutet, R₇ die Methylgruppe, einen Cycloalkylrest mit 3 bis 7 Ringkohlenstoffatomen, einen unsubstituierten Phenylrest oder einen mindestens durch ein Halogenatom, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und/oder einen Trihalogenmethylrest substituierten Phenylrest bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man eine optisch aktive Verbindung oder ein racemisches Gemisch von Verbindungen der Formel:



worin die Symbole n, R₄, R₅, R₆ und R₇ die obigen Bedeutungen haben und A' den Rest -C≡C- oder den Rest -CH=CX- darstellt, worin X das Wasserstoffatom oder ein Halogenatom bedeutet, mit einem Wittigreagens, welches eine Gruppe der Formel -(CH₂)₄-COOR aufweist, worin R das Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, umgesetzt, wobei, in dem Falle, dass A' den Rest -CH=CX- und X ein Halogenatom darstellt, gleichzeitig Dehydrohalogenierung stattfindet.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die erhaltene Verbindung der Formel I, worin R das Wasserstoffatom darstellt, durch Umsetzung mit einer pharmazeutisch zulässigen Base in das entsprechende Salz überführt.

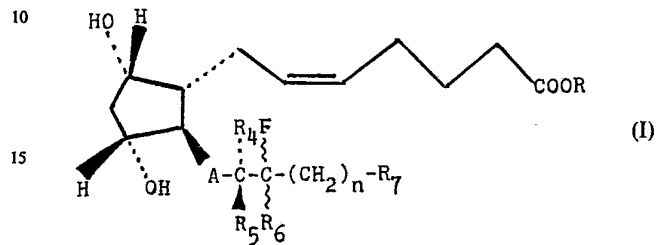
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die erhaltene Verbindung der Formel I, worin R das Wasserstoffatom darstellt, durch Veresterung mit einem Alkylrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen abgebenden Mittel in den entsprechenden Ester überführt.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die erhaltene Verbindung der Formel I, worin R einen Alkylrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, durch Hydrolyse in die entsprechende Carbonsäure überführt.

Über die natürlich vorkommenden Prostaglandine ist bereits viel geschrieben worden; eine umfassende Übersicht haben Bergström und Mitarb. in *Pharmac. Rev.* 20 (1968), 11ff veröffentlicht.

5 Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von Fluorprostaglandinen.

(I) Die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen sind optisch aktive oder racemische Prostaglandine der Formel:

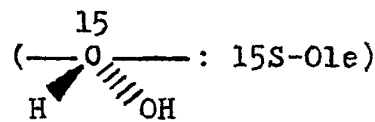


20 worin R das Wasserstoffatom, einen Alkylrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen oder das Kation einer pharmazeutisch zulässigen Base darstellt, A entweder trans-CH=CH- oder -C≡C- darstellt, eines von R₄ und R₅ die Hydroxylgruppe, das andere das Wasserstoffatom bedeutet, R₆ das Wasserstoffatom, die Methylgruppe oder das Fluoratom darstellt, n die Zahl 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis 6 bedeutet, R₇ in jenen Fällen, in denen A trans-CH=CH- bedeutet, einen Cycloalkylrest mit 3 bis 7 Ringkohlenstoffatomen darstellt, während in jenen Fällen, in denen A den Rest -C≡C- bedeutet, R₇ die Methylgruppe, einen Cycloalkylrest mit 3 bis 7 Ringkohlenstoffatomen, einen unsubstituierten Phenylrest oder einen mindestens durch ein Halogenatom, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und/oder einen Trihalogenmethylrest substituierten Phenylrest bedeutet.

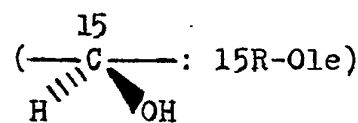
35 Die Doppelbindung in der 5(6)-Stellung ist eine cis-Doppelbindung.

(II) In den Formeln der vorliegenden Beschreibung bedeuten die gestrichelten Linien (-----), dass die Substituenten sich in der α-Konfiguration befinden, d.h. unterhalb der Ebene des Ringes oder der Kette verweilen, während die kräftigen, festen Linien angeben, dass sich die Substituenten in der β-Konfiguration, d.h. oberhalb der Ebene des Ringes oder der Kette, befinden, während die wellenförmigen Linien andeuten, dass sich die Gruppen entweder in der α-Konfiguration, d.h. unterhalb der Ebene des Ringes oder der Kette, oder in der β-Konfiguration, d.h. oberhalb der Ebene des Ringes oder der Kette, befinden.

Wie aus der Formel I eindeutig hervorgeht, kann die am Kohlenstoffatom in der 15-Stellung vorhandene Hydroxylgruppe entweder in der α-Konfiguration



55 oder in der β-Konfiguration



vorliegen. Befindet sich am Kohlenstoffatom in der 16-Stellung nur ein Fluoratom, so kann es sich entweder um einen 16S-Fluor- (α-Konfiguration) oder einen 16R-Fluor- (β-Konfiguration) oder einen 16(S,R)-Fluorsubstituenten, d.h. um ein Gemisch der beiden 16S- und 16R-Diastereoisomeren, handeln.

Andererseits kann in jenen Fällen, in denen am in 16-Stellung vorhandenen Kohlenstoffatom eine Methylgruppe steht, dieser Substituent entweder ein 16S-Methyl-, ein 16R-Methyl- oder ein 16(S,R)-Methylrest sein.

Die Alkyl- und Alkoxyreste können verzweigte oder geradkettige Gruppen sein.

Sofern das Symbol R_7 die Methylgruppe darstellt, wird das Symbol n vorzugsweise die Zahl 3 oder 4 bedeuten. Sofern R_7 einen Cycloalkyl- oder Phenylrest darstellt, ist das Symbol n vorzugsweise die Zahl 1.

Sofern das Symbol R_7 einen Cycloalkylrest darstellt, handelt es sich vorzugsweise um den Cyclopentyl-, Cyclohexyl- oder Cycloheptylrest.

Sofern das Symbol R_7 einen durch Trihalogenmethyl substituierten Phenylrest darstellt, so ist diese Trihalogenmethylgruppe vorzugsweise die Trifluormethyl- oder Trichlormethylgruppe.

Beispiele von Kationen von pharmazeutisch zulässigen Basen sind entweder metallische Kationen, z.B. Natrium, Kalium, Calcium oder Aluminium, oder organische Aminokationen, wie Trialkylamine.

Spezifische, erfindungsgemäss erhältliche Verbindungen sind die folgenden:

18,19,20-Tri-nor-17-cyclohexyl-16(S,R)-fluor-PGF_{2α},

18,19,20-Tri-nor-17-cyclohexyl-16S-fluor-PGF_{2α},

18,19,20-Tri-nor-17-cyclohexyl-16R-fluor-PGF_{2α},

ein 16-Fluor-18,19,20-tri-nor-17-cyclopentyl-PGF_{2α},

18,19,20-Tri-nor-17-cyclohexyl-16,16-difluor-PGF_{2α},

18,19,20-Tri-nor-17-cyclopentyl-16,16-difluor-PGF_{2α},

ein 16-Fluor-13,14-dehydro-PGF_{2α},

ein 16-Fluor-13,14-dehydro-PGA₂,

ein 16-Fluor-13,14-dehydro-PGF_{2β},

ein 16-Methyl-16-fluor-13,14-dehydro-PGF_{2α},

ein 16-Methyl-16-fluor-13,14-dehydro-PGF_{2β},

ein 16-Methyl-16-fluor-13,14-dehydro-PGA₂,

16,16-Difluor-13,14-dehydro-PGF_{2α},

16,16-Difluor-13,14-dehydro-PGA₂,

18,19,20-Tri-nor-17-cyclohexyl-16(R,S)-fluor-13,14-dehydro-

-PGF_{2α},

18,19,20-Tri-nor-17-cyclohexyl-16R-fluor-13,14-dehydro-

-PGF_{2α},

18,19,20-Tri-nor-17-cyclohexyl-16S-fluor-13,14-dehydro-

-PGF_{2α},

18,19,20-Tri-nor-17-cyclohexyl-16,16-difluor-13,14-dehydro-

-PGF_{2α},

ein 16-Fluor-18,19,20-tri-nor-17-cyclopentyl-13,14-dehydro-

-PGF_{2α},

ein 16-Fluor-18,19,20-tri-nor-17-phenyl-13,14-dehydro-PGF_{2α},

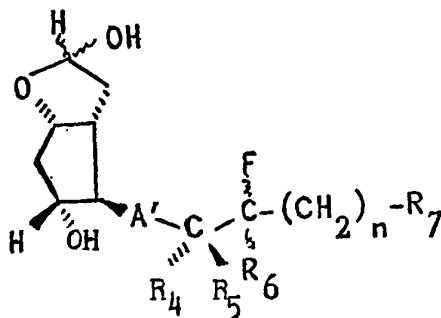
18,19,20-Tri-nor-17-phenyl-16,16-difluor-13,14-dehydro-

-PGF_{2α},

18,19,20-Tri-nor-17-cyclopentyl-16,16-difluor-13,14-dehydro-

-PGF_{2α}.

Die Verbindungen der Formel I werden dadurch erhalten, dass man eine optisch aktive Verbindung oder ein racemisches Gemisch von Verbindungen der Formel:



worin die Symbole n , R_4 , R_5 , R_6 und R_7 die obigen Bedeutungen haben und A' den Rest $-C\equiv C-$ oder den Rest $-CH=CX-$ darstellt, worin X das Wasserstoffatom oder ein Halogenatom bedeutet, mit einem Wittigreagens, welches eine Gruppe der Formel $-(CH_2)_n-COOR$ aufweist, worin R das Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, umgesetzt, wobei, in dem Falle, dass A' den Rest $-CH=CX-$ und X ein Halogenatom darstellt, gleichzeitig Dehydrohalogenierung stattfindet.

Gewünschtenfalls kann man die erhaltene Verbindung der Formel I, worin R das Wasserstoffatom darstellt, durch Umsetzung mit einer pharmazeutisch zulässigen Base in das entsprechende Salz oder durch Veresterung mit einem Alkylrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen abgebenden Mittel in den entsprechenden Ester überführen.

Umgekehrt kann man auch die erhaltene Verbindung der Formel I, worin R einen Alkylrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, durch Hydrolyse in die entsprechende Carbonsäure überführen. Die Hydrolyse kann auf enzymatischem Wege, z.B. unter Verwendung von Hefeesterase, durchgeführt werden.

Sofern im Lactol der Formel II das Symbol A' den Rest $-CH=CH-$ darstellt, handelt es sich um einen *trans*- $CH=CH$ -Rest. Sofern im Lactol der Formel II das Symbol A' den Rest $-CH=CX-$ darstellt, worin X ein Halogenatom, vorzugsweise das Chlor-, Brom- oder Jodatome, bedeutet, können das Wasserstoffatom, welches in der 13-Stellung mit dem Kohlenstoffatom verbunden ist, und das Wasserstoffatom, welches in der 14-Stellung am Kohlenstoffatom haftet, entweder in der *trans*-Stellung (geometrische *trans*-Isomere) oder in der *cis*-Stellung (geometrische *cis*-Isomere) vorhanden sein. Vorzugsweise handelt es sich aber um die *trans*-Stellung.

Wenn im Lactol der Formel II das Symbol A' den Rest *trans*- $CH=CH-$ darstellt, erhält man Verbindungen der Formel III, worin A *trans*- $CH=CH-$ bedeutet. In diesem Falle kann man die Wittigreaktion unter Verwendung von ungefähr 2 bis 3 Mol Wittigreagens pro Mol Lactol durchführen, wobei die Reaktionsdauer ungefähr 1 Stunde beträgt.

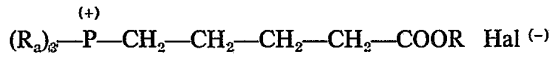
Sofern im Lactol der Formel II das Symbol A' $-C\equiv C-$ oder $-CH=CX-$ darstellt, worin X ein Halogenatom bedeutet, erhält man Verbindungen der Formel III, worin A den Rest $-C\equiv C-$ darstellt.

Sofern das Symbol A' $-C\equiv C-$ oder $-CH=CX-$ darstellt, worin X Brom oder Jod bedeutet, kann die Wittigreaktion unter Verwendung von ungefähr 2 Mol Wittigreagens pro Mol Lactol durchgeführt werden, wobei es ausreicht, die Umsetzung während 10 bis 20 Minuten durchzuführen.

Sofern das Symbol A' den Rest $-CH=CX-$ darstellt, worin X das Chloratom bedeutet, ist es erforderlich, bei Verwendung von beispielsweise 1,5 bis 2,5 Mol Wittigreagens pro Mol Lactol die Reaktionsdauer bis zu 10 Stunden zu verlängern. Wünscht man aber eine kürzere Reaktionsdauer, so ist es erforderlich, einen grossen Überschuss an Wittigreagens, d.h. mindestens 5 Mol Wittigreagens pro Mol Lactol, während einer Reaktionsdauer von ungefähr 30 Minuten, zu verwenden.

Die Wittigreaktion erfolgt unter Verwendung der für diese Art von Reaktionen im allgemeinen bekannten Bedingungen, d.h. in einem organischen Lösungsmittel, z.B. Diäthyläther, Hexan, Dimethylsulfoxid, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid oder Hexamethylphosphoramid, in Gegenwart einer Base, vorzugsweise Natriumhydrid oder Kalium-*tert.*-butoxyd, bei 0°C bis Rückflusstemperatur des Reaktionsgemisches und vorzugsweise bei Zimmertemperatur oder einer unterhalb Zimmertemperatur liegenden Temperatur.

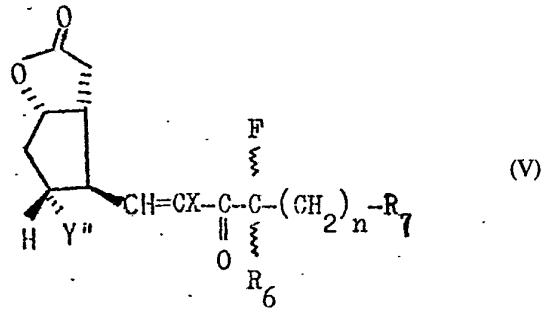
Die Bezeichnung «Wittigreagens» umfasst Verbindungen der folgenden Formel:



worin R_a einen Aryl- oder Alkylrest, Hal Brom oder Chlor und R Wasserstoff oder Alkyl bedeuten. Sofern R_a den Alkylrest bedeutet, handelt es sich vorzugsweise um den Äthylrest. Die Herstellung eines Wittigreagens wird ausschliesslich durch Tripett, Quart. Rev., 1963, XVII, No. 4, 406, beschrieben.

Wenn im Lactol der Formel II das Symbol A' den Rest $-CH=CX-$ darstellt, worin X Brom, Chlor oder Jod bedeutet, erfolgt während der Reaktion mit dem Wittigreagens die Dehydrohalogenierung ebenso leicht, wenn das Wasserstoffatom, das in der 13-Stellung am Kohlenstoffatom haftet, und das Halogenatom, welches in der 14-Stellung am Kohlenstoffatom haftet, in der trans-Stellung vorliegt oder in der cis-Stellung vorhanden ist.

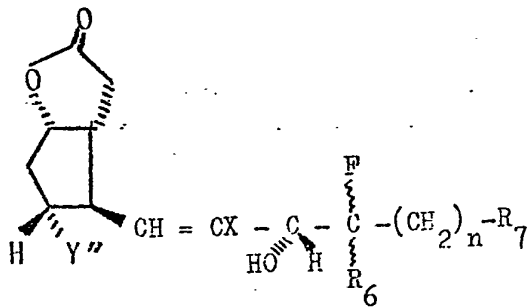
Lactole der Formel II können ihrerseits nach einem mehrstufigen Verfahren hergestellt werden, wobei man ausgeht von einem optisch aktiven oder racemischen Lacton der folgenden Formel:



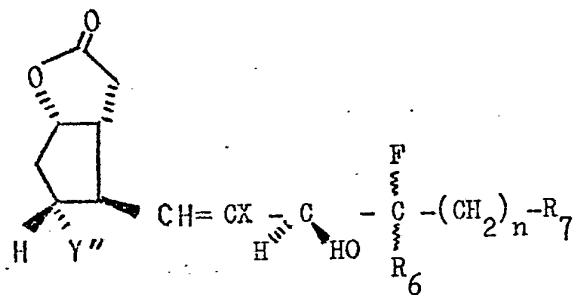
worin Y'' die Hydroxylgruppe, eine Acyloxygruppe oder eine bekannte Schutzgruppe, welche durch ein ätherisches Sauerstoffatom mit dem Ring verbunden ist, bedeutet und die Symbole X, R_6 , R_7 und n die obigen Bedeutungen haben, wobei in der obigen Formel das Wasserstoffatom, welches in der 13-Stellung am Kohlenstoffatom haftet, und das Halogenatom, welches in der 14-Stellung (Prostaglandinnumerierung) haftet, entweder in der trans-Stellung oder in der cis-Stellung vorliegen.

Das zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel II zur Anwendung gelangende Mehrstufenverfahren, ausgehend von Lactonen der Formel V, umfasst die folgenden Stufen:

a) Die Reduktion der 15-Oxogruppe (Prostaglandinnumerierung) von Lactonen der Formel V unter Bildung einer Mischung der 15S- und 15R-Ole der folgenden beiden Formeln:

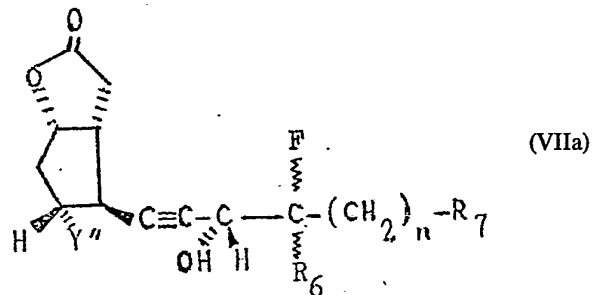


(VIa) (15S-Ol)



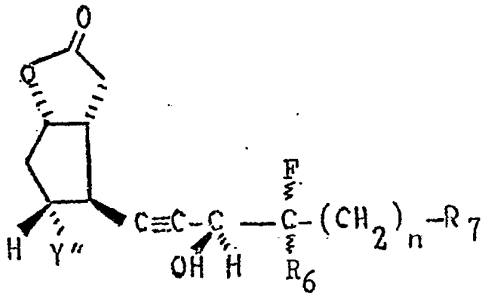
(VIb) (15R-Ol)

worin Y'' , X, R_6 , R_7 und n die obigen Bedeutungen haben, mit nachfolgender Trennung des 15S-Ols vom 15R-Ol und gewünschtenfalls mit nachfolgender Dehydrohalogenierung der so getrennten Alkohole, worin X ein Halogenatom darstellt, unter Bildung einer Verbindung der folgenden Formel:



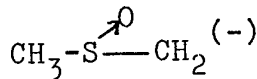
(VIIa)

oder einer Verbindung der folgenden Formel:



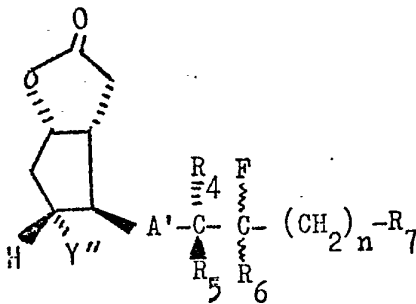
worin die Symbole Y'', R₆, R₇ und n die obigen Bedeutungen haben. Gewünschtenfalls kann dieser Reduktion eine Dehydrohalogenierung folgen. Die Reduktion der 15-Oxogruppe kann vorzugsweise in einem organischen Lösungsmittel, wie Aceton, Diäthyläther, Dimethoxyäthan, Dioxan oder Benzol, oder einem Gemisch davon unter Verwendung von beispielsweise Metallborhydriden, insbesondere Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid, Zinkborhydrid oder Natriumtrimethoxyborhydrid, geschehen.

Das Trennen des 15S-Ols von 15R-Ol kann durch Chromatographie, z.B. durch Kieselgelchromatographie oder durch fraktionierte Kristallisation, erfolgen. Die Dehydrohalogenierung kann in einem Lösungsmittel, vorzugsweise in Dimethylsulfoxyd, Dimethylformamid oder Hexamethylphosphoramid, in Gegenwart einer Base, beispielsweise eines Alkalimetallamids, Kalium-tert.-butylat, oder eines Anions der Formel:

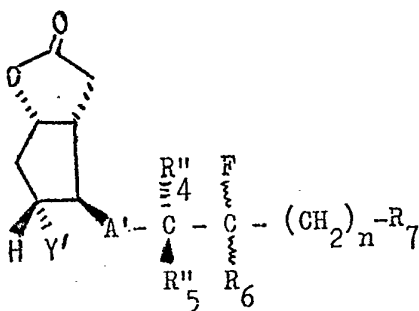


erfolgen.

b) Das Überführen einer Verbindung der folgenden Formel:



worin die Symbole Y'', R₆, R₇, A' und n die obigen Bedeutungen haben und eines der Symbole R₄ und R₅ das Wasserstoffatom und das andere Symbol die Hydroxylgruppe bedeuten, in eine Verbindung der folgenden Formel:



worin die Symbole A', R₆, R₇ und n die obigen Bedeutungen haben, das Symbol Y' eine bekannte Schutzgruppe, welche durch ein ätherisches Sauerstoffatom mit dem Ring verbunden ist, und eines der Symbole R''₄ und R''₅ eine bekannte Schutzgruppe, welche durch ein ätherisches Sauerstoffatom mit der Kette verbunden ist, und das andere Symbol das Wasserstoffatom bedeuten.

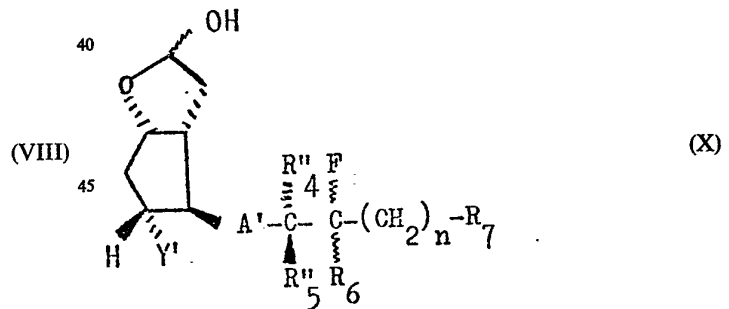
Dieser Verätherung einer Verbindung der Formel VIII zur Bildung einer Verbindung der Formel IX geht in jenen Fällen, in denen in den Verbindungen der Formel VIII das Symbol Y' eine Acyloxygruppe darstellt, eine Verseifung beispielsweise durch milde Behandlung mit einem Alkali voraus, um eine Verbindung der Formel VIII zu erhalten, worin Y'' die Hydroxylgruppe bedeutet.

Die Verätherung erfolgt vorzugsweise mit einem Vinyläther der folgenden Formel:



worin das Symbol W das Sauerstoffatom oder die Methylengruppe bedeutet, in Gegenwart einer katalytischen Menge von beispielsweise Phosphoroxychlorid, p-Toluolsulfonsäure oder Benzolsulfonsäure, oder mit einem Silyläther, beispielsweise durch Umsetzung eines trisubstituierten Chlorsilans in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, z.B. eines Trialkylamins, für den gebildeten Halogenwasserstoff, oder mit einem Enoläther, beispielsweise durch Umsetzung in Gegenwart eines sauren Katalysators mit einem 1,1-Dialkoxycyclopentan oder Cyclohexan bei Rückflusstemperatur in einem inerten Lösungsmittel und durch Destillation des gebildeten Alkohols unter Bildung von Mischungen von Dialkoxyäthern oder Enoläthern und dies je nach der Menge des verwendeten Katalysators oder der zur Anwendung gelangenden Temperatur.

c) Reduktion einer Verbindung der Formel IX und der Bildung eines Lactolderivates der folgenden Formel:



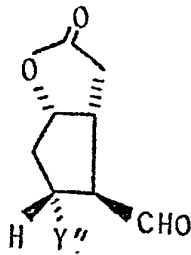
worin die Symbole Y', A', R''₄, R''₅, R₆, R₇ und n die obigen Bedeutungen haben. Diese Reduktion erfolgt durch Behandeln mit Diisobutylaluminiumhydrid oder Natrium-bis-(2-methoxyäthoxy)-aluminiumhydrid in einem inerten Lösungsmittel, wie Toluol, n-Heptan, n-Hexan oder Benzol oder einem Gemisch davon, bei einer Temperatur von weniger als 30°C.

d) Spaltung der Ätherbindung in einer Verbindung der Formel X unter Bildung einer Verbindung, welche in 11- und 15-Stellung freie Hydroxylgruppen aufweist. Diese Spaltung der Ätherbindung kann durch milde saure Hydrolyse in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel mit einer Lösung einer Mono- oder Polycarbonsäure erfolgen.

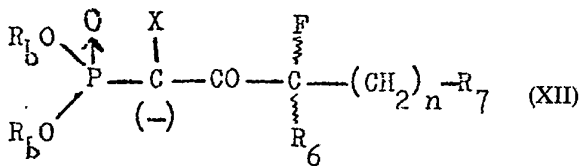
Sämtliche unter den Absätzen a) bis d) erwähnten Verbindungen können entweder optisch aktive Verbindungen oder racemische Gemische davon sein.

Die Lactone der Formel V können ihrerseits in einem ein-

stufigen Verfahren erhalten werden, indem man ein optisch aktives oder racemisches Aldehyd der folgenden Formel:



worin das Symbol Y'' die obige Bedeutung hat, mit einem optisch aktiven oder racemischen Phosphonat-carbanion der folgenden Formel:



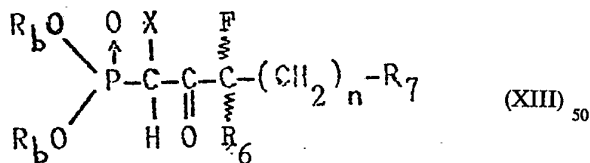
worin das Symbol R_b einen niederen Alkylrest darstellt und die Symbole X, R₆, R₇ und n die obigen Bedeutungen haben, umgesetzt.

Diese Umsetzung erfolgt vorzugsweise in einem Lösungsmittel, welches mit Vorteil trockenes Benzol, Dimethoxyäthan, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid oder ein Gemisch davon ist, wobei man eine Suspension von 1,1 bis 1,2 Mol-äquivalenten des Halogenphosphonatcarbanions verwendet.

Stellt im Aldehyd der Formel XI das Symbol Y'' eine Acyloxygruppe dar, so kann es sich beispielsweise um den Acetoxy-, Propionyloxy-, Benzoyloxy- oder p-Phenylbenzoyloxyrest handeln. Sofern das Symbol Y'' eine bekannte Schutzgruppe ist, welche durch ein ätherisches Sauerstoffatom mit dem Ring verbunden ist, kann sich beispielsweise um eine der oben erwähnten ätherischen Schutzgruppen handeln.

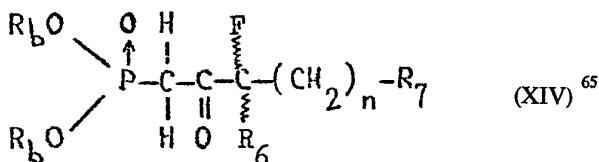
Das Aldehyd der Formel XI kann im wesentlichen nach den Angaben gemäss E. J. Corey et al., Ann. of New York Acad. of Sciences, 180, 24 (1971) erhalten werden.

Das Phosphonatcarbanion der Formel XII kann seinerseits dadurch erhalten werden, dass man ein Phosphonat der folgenden Formel:



worin die Symbole R_b, X, R₆, R₇ und n die obigen Bedeutungen haben, mit einer äquivalenten Menge einer Base, vorzugsweise Natriumhydrid, Lithiumhydrid, Calciumhydrid, einem Alkylolithiumderivat, und dem Anion CH₃-SO₂-CH₂⁽⁻⁾ umgesetzt.

Das Phosphonat der Formel XIII, worin X ein Halogenatom darstellt, kann dadurch erhalten werden, dass man ein Phosphonat der folgenden Formel:



worin die Symbole R_b, R₆, R₇ und n die obigen Bedeutungen haben, halogeniert.

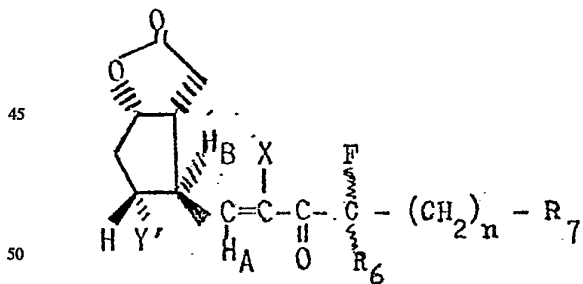
Diese Halogenierung kann in üblicher Weise geschehen, wobei man im wesentlichen wie bei der Halogenierung von β -Ketoestern vorgeht. Das Phosphonat der Formel XIV kann nach bekannten Methoden, z.B. gemäss E. J. Corey et al., J. Am. Chem. Soc. 90, 3247 (1968) und E. J. Corey and G. K. Kwiatkowsky, J. Am. Chem. Soc., 88, 5654 (1966), hergestellt werden. Vorzugsweise werden die Phosphonate der Formel XIV dadurch erhalten, dass man Lithiummethylphosphonat mit einem niederen Alkylester einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen Säure umgesetzt. Sofern die aliphatische Säure asymmetrische Kohlenstoffatome enthält, ist es möglich, entweder die racemische Säure oder eines ihrer optischen Antipoden zu verwenden. Die niederen Alkylester der gegebenenfalls substituierten aliphatischen Säuren können in bekannter Weise erhalten werden.

Andererseits kann man ein Phosphonatcarbanion der Formel XII, worin X ein Halogenatom darstellt, in situ herstellen, indem man ein Phosphonatcarbanion der Formel XII, worin X das Wasserstoffatom darstellt und die Symbole R_b, R₆, R₇ und n die obigen Bedeutungen haben, mit einer äquivalenten Menge eines Halogenierungsmittels, wie z.B. N-Chloracetamid, N-Chlorsuccinimid, N-Bromsuccinimid, N-Bromacetamid, N-Bromcaprolactam oder N-Jodsuccinimid, umgesetzt.

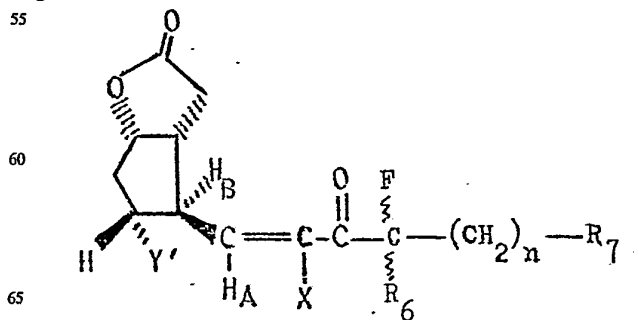
Bei der Herstellung der Halogenlactone der Formel V, worin das Symbol A' den Rest -CH=CX- darstellt, können beide Verbindungsarten, worin das Wasserstoffatom, welches in der 13-Stellung am Kohlenstoffatom haftet, und das Halogenatom, welches in der 14-Stellung am Kohlenstoffatom haftet (Prostaglandinnumerierung) in der trans-Stellung (geometrische trans-Isomere) vorliegen, wobei man zu Verbindungen gelangt, in welchen die besagten Atome in der cis-Stellung (geometrische cis-Isomere) vorhanden sind.

Die geometrischen trans-Isomeren werden in höherer Ausbeute (92 bis 95%) erhalten, wogegen die geometrischen cis-Isomeren in einem kleineren Prozentsatz (5 bis 8%) erhalten werden.

Die geometrischen trans-Isomeren der folgenden Formel:



können leicht von den geometrischen cis-Isomeren der folgenden Formel:

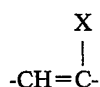


dadurch unterschieden werden, dass die H_A Vinylprotonen der beiden Isomeren an verschiedenen Stellungen in Resonanz tre-

ten, wobei die Kupplungskonstanten des H_A Vinylprotons mit dem H_B Proton sich voneinander durchaus unterscheiden (nämlich 9Hz für das trans-Isomer und 10,2Hz für das cis-Isomer).

Sowohl die trans-Isomeren als auch die cis-Isomeren sind Zwischenprodukte für die Synthese der erfindungsgemäss erhältlichen 13,14-Dehydroprostaglandine.

Die Lactole der Formel II, worin das Symbol A' den Rest $-C\equiv C-$ bedeutet, können auch dadurch erhalten werden, dass man ein Lactol der Formel II, worin A' den Rest



bedeutet, worin X Brom, Chlor oder Jod darstellt, dehydrohalogeniert. Diese Dehydrohalogenierung kann in einem aprotischen Lösungsmittel, vorzugsweise Dimethylsulfoxyd, Dimethylformamid oder Hexamethylphosphoramid, durch Behandeln mit einer Base, vorzugsweise mit Kalium-tert.-

butylat, einem Alkalimetalamid und dem Anion $CH_3-SO-CH_2^{(-)}$, hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel I können für die gleichen therapeutischen Zwecke, wie natürliche Prostaglandine verwendet werden, wobei aber die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen den Vorteil bieten, dass sie für das Enzym 15-Prostaglandindehydrogenase keine Substrate bilden, wo es doch bekannt ist, dass im letzteren Falle die natürlichen Prostaglandine rasch inaktiviert werden. Ferner zeichnen sich die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen durch eine selektivere therapeutische Wirkung aus.

Die Verbindungen der Formel I verhindern ferner die Verwendung von natürlichen Prostaglandinen als Substrat durch das gleiche Enzym.

Insbesondere zeichnen sich die Verbindungen der Formel I durch eine ausserordentliche luteolytische Wirkung aus, d.h. sie sind als Abortiva wertvoll, wie sich dies aus der Tabelle I ergibt, woraus ersichtlich ist, dass die Gegenwart eines Fluoratoms in der 16-Stellung die luteolytische Wirkung unverändert belässt und gleichzeitig die kontraktierende Wirkung in der Uterusmuskulatur reduziert, wodurch eine Dissociation zwischen den beiden Aktivitäten erzielt werden kann.

TABELLE I

Verbindungen	Verhältnis der Wirkung auf den Rattenuterus	Abort bei Ratten (*) Anzahl der Aborte/Anzahl der Ratten
PGF _{2α}	1	0/10
18,19,20-Tri-nor-17-cyclohexyl-PGF _{2α}	3,22	7/10
18,19,20-Tri-nor-17-cyclohexyl-16(S,R)-fluor-PGF _{2α}	0,33	6/12
18,19,20-Tri-nor-17-cyclohexyl-13,14-dehydro-PGF _{2α}	10,59	10/10
18,19,20-Tri-nor-17-cyclohexyl-13,14-dehydro-16(S,R)-fluor-PGF _{2α}	3,29	10/10

(*) In diesem und den nachstehenden empfängnisverhütenden Experimenten wurden sämtliche Verbindungen subkutan bei einer Dosis von 2 mg/kg Körpergewicht (0,2 ml/100 g Körpergewicht) weiblichen Ratten am zehnten Tage der Trächtigkeit nach Untersuchung des Uterus verabreicht, wobei die implantierten Föten am gleichen Tage gezählt wurden. Die Tiere wurden am einundzwanzigsten Tage der Trächtigkeit getötet und die Anwesenheit fötaler Rückstände als kein Abortus gezählt.

Die Verbindungen der Formel I lassen sich oral, parenteral oder intravenös oder intrauterin (extraamniotisch oder intraamniotisch) durch rektale Suppositorien oder durch Inhalieren verabreichen. So kann man beispielsweise diese Verbindungen durch intravenöse Infusion einer sterilen, physiologischen Kochsalzlösung mit einer Geschwindigkeit von 0,01 bis 10 und vorzugsweise 0,05 bis 1 µg/kg Körpergewicht pro Minute verabreichen.

Man kann mit den erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen auch pharmazeutische Präparate herstellen, welche eine Verbindung der Formel I und einen pharmazeutisch zulässigen Träger oder ein pharmazeutisch zulässiges Verdünnungsmittel enthalten.

Solche Präparate lassen sich nach üblichen Methoden herstellen und können beispielsweise die Form von Tabletten, Kapseln, Pillen, Suppositorien oder Bougies aufweisen oder aber in flüssiger Form, z.B. in Form von Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, vorliegen.

Beispiele von Substanzen, welche als Trägermittel bzw. Verdünnungsmittel in Frage kommen, sind Wasser, Gelatine, Lactose, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, vegetabilische Öle, Benzylalkohol und Cholesterin.

Die Erfindung sei durch die folgenden Beispiele erläutert, worin die Abkürzungen THP, DIOX, DMSO, THF, DMF, DIBA, HMPA, Et₂O bzw. DME sich auf Tetrahydropyryl,

Dioxanyl, Dimethylsulfoxyd, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Diisobutylaluminiumhydrid, Hexamethylenphosphoramid, Äthyläther bzw. Dimethoxyäthan beziehen.

Herstellung der Ausgangsprodukte

A. Unter Feuchtigkeitsausschluss und in einer inerten Gasatmosphäre versetzt man unter ständigem Rühren tropfenweise eine Suspension von 410 mg Natriumhydrid (80%ige Dispersion in Mineralöl) in 100 ml wasserfreiem Benzol mit einer Lösung von 3,82 g Dimethoxy-(2-oxo-3-fluor-4-cyclohexyl)-butylphosphonat in 10 ml wasserfreiem Benzol. Dann wird während 1 Stunde gerührt und hierauf auf einmal eine Lösung von 2 g 2-{[2β-Formyl-3α,5α-dihydroxy-(3α-p-phenylbenzoat)]-1α-cyclopentyl}-essigsäure-1,5-γ-lacton in wasserfreiem Benzol hinzugegeben. Hierauf wird während 15 Minuten gerührt und dann mit 100 ml einer gesättigten wässrigen Lösung von monobasischem Natriumphosphat versetzt, die organische Phase abgetrennt, neutral gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographiert und mit einer Mischung von Cyclohexan und Äthylacetat im Mischungsverhältnis 8:2 eluiert, wobei man 2,1 g 2-{3α,5α-Dihydroxy-(3α-p-phenylbenzoat)-2β-(3-keto-4-fluor-5-cyclohexyl-trans-1-pentenyl)-1α-cyclopentyl}-essigsäure-1,5-γ-lacton, Schmelzpunkt 127 bis 129°C erhält.

B. Zu einer Suspension von 410 mg Natriumhydrid (80%ige Dispersion in Mineralöl) in 140 ml wasserfreiem THF wird tropfenweise eine Lösung von 3,82 g Dimethyl-[2-oxo-3(R,S)-fluor-cyclohexyl]-butylphosphonat in 10 ml THF hinzugegeben. Dann wird während 1 Stunde solange gerührt, bis kein Wasserstoff mehr entwickelt wird. Hierauf versetzt man auf einmal mit 2,432 g N-Bromsuccinimid. Hierauf wird das Reaktionsgemisch während 15 Minuten gerührt und dann mit einer Lösung von 2 g 2-{[2β-Formyl-3α,5α-dihydroxy-(3α-p-phenylbenzoat)]-1α-cyclopentyl}-essigsäure-1,5-γ-lacton in THF versetzt. Das Gemisch wird während 1 Stunde gerührt und hierauf mit 200 ml einer 6%igen wässrigen Lösung von monobasischem Natriumphosphat verdünnt. Die organische Phase wird abgetrennt, neutral gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingedampft. Nach der Chromatographie über einer Kieselgelsäule erhält man 1,9 g 2-{3α,5α-Dihydroxy-(3α-p-phenylbenzoat)-2β-[2-brom-3-keto-4(R,S)-fluor-5-cyclohexyl-trans-1-pentenyl]-1α-cyclopentyl}-essigsäure-1,5-γ-lacton.

Arbeitet man nach den Angaben gemäss obigen Beispielen A und B, so gelangt man zu den folgenden Säure-1,5-γ-lactonen:

- 2-{3α,5α-Dihydroxy-(3α-p-phenylbenzoat)-2β-[3-keto-4(R,S)-fluor-5-cyclopentyl-trans-1-pentenyl]-1α-cyclopentyl}-essigsäure-1,5-γ-lacton,
 2-{3α,5α-Dihydroxy-(3α-p-phenylbenzoat)-2β-(3-keto-4,4-difluor-5-cyclopentyl-trans-1-pentenyl)-1α-cyclopentyl}-essigsäure-1,5-γ-lacton,
 2-{3α,5α-Dihydroxy-(3α-p-phenylbenzoat)-2β-[3-keto-4(R,S)-fluor-5-cyclohexyl-trans-1-pentenyl]-1α-cyclopentyl}-essigsäure-1,5-γ-lacton,
 2-{3α,5α-Dihydroxy-(3α-p-phenylbenzoat)-2β-(3-keto-4,4-difluor-5-cyclohexyl-trans-1-pentenyl)-1α-cyclopentyl}-essigsäure-1,5-γ-lacton,
 2-{3α,5α-Dihydroxy-(3α-p-phenylbenzoat)-2β-[2-brom-3-keto-4(R,S)-fluor-trans-1-octenyl]-1α-cyclopentyl}-essigsäure-1,5-γ-lacton,
 2-{3α,5α-Dihydroxy-(3α-p-phenylbenzoat)-2β-(2-brom-3-keto-4,4-difluor-trans-1-octenyl)-1α-cyclopentyl}-essigsäure-1,5-γ-lacton,
 2-{3α,5α-Dihydroxy-(3α-p-phenylbenzoat)-2β-(2-brom-3-keto-4S-methyl-4R-fluor-trans-1-octenyl)-1α-cyclopentyl}-es-

sigssäure-1,5-γ-lacton und das entsprechende 4R-Methyl-4S-fluorisomer;

- 2-{3α,5α-Dihydroxy-(3α-p-phenylbenzoat)-2β-[2-brom-3-keto-4(R,S)-fluor-trans-1-nonenyl]-1α-cyclopentyl}-essigsäure-1,5-γ-lacton,
 2-{3α,5α-Dihydroxy-(3α-p-phenylbenzoat)-2β-(2-brom-3-keto-4S-fluor-4R-methyl-trans-1-nonenyl)-1α-cyclopentyl}-essigsäure-1,5-γ-lacton und dessen 4S-Methyl-4R-fluorisomer;
 2-{3α,5α-Dihydroxy-(3α-p-phenylbenzoat)-2β-(2-brom-3-keto-4,4-difluor-trans-1-nonenyl)-1α-cyclopentyl}-essigsäure-1,5-γ-lacton,
 2-{3α,5α-Dihydroxy-(3α-p-phenylbenzoat)-2β-[2-brom-3-keto-4(R,S)-fluor-trans-1-decenyl]-1α-cyclopentyl}-essigsäure-1,5-γ-lacton,
 2-{3α,5α-Dihydroxy-(3α-p-phenylbenzoat)-2β-(2-brom-3-keto-4,4-difluor-trans-1-decenyl)-1α-cyclopentyl}-essigsäure-1,5-γ-lacton,
 2-{3α,5α-Dihydroxy-(3α-p-phenylbenzoat)-2β-[2-brom-3-keto-4(R,S)-fluor-5-cyclopentyl-trans-1-pentenyl]-1α-cyclopentyl}-essigsäure-1,5-γ-lacton,
 2-{3α,5α-Dihydroxy-(3α-p-phenylbenzoat)-2β-(2-brom-3-keto-4,4-difluor-5-cyclopentyl-trans-1-pentenyl)-1α-cyclopentyl}-essigsäure-1,5-γ-lacton,
 2-{3α,5α-Dihydroxy-(3α-p-phenylbenzoat)-2β-[2-brom-3-keto-4(R,S)-fluor-cyclohexyl-trans-1-pentenyl]-1α-cyclopentyl}-essigsäure-1,5-γ-lacton und die entsprechenden 4R- und 4S-Isomere;
 2-{3α,5α-Dihydroxy-(3α-p-phenylbenzoat)-2β-(2-brom-3-keto-4,4-difluor-5-cyclohexyl-trans-1-pentenyl)-1α-cyclopentyl}-essigsäure-1,5-γ-lacton,
 2-{3α,5α-Dihydroxy-(3α-p-phenylbenzoat)-2β-[2-brom-3-keto-4(R,S)-fluor-5-phenyl-trans-1-pentenyl]-1α-cyclopentyl}-essigsäure-1,5-γ-lacton,
 2-{3α,5α-Dihydroxy-(3α-p-phenylbenzoat)-2β-(2-brom-3-keto-4,4-difluor-5-phenyl-trans-1-pentenyl)-1α-cyclopentyl}-essigsäure-1,5-γ-lacton,
 2-{3α,5α-Dihydroxy-(3α-p-phenylbenzoat)-2β-[2-brom-3-keto-4(R,S)-fluor-5-(4'-fluor)-phenyl-trans-1-pentenyl]-1α-cyclopentyl}-essigsäure-1,5-γ-lacton,
 2-{3α,5α-Dihydroxy-(3α-p-phenylbenzoat)-2β-[2-brom-3-keto-4(R,S)-fluor-5-(3'-chlor)-phenyl-trans-1-pentenyl]-1α-cyclopentyl}-essigsäure-1,5-γ-lacton,
 2-{3α,5α-Dihydroxy-(3α-p-phenylbenzoat)-2β-[2-brom-3-keto-4(R,S)-fluor-5-(3'-trifluormethyl)-phenyl-trans-1-pentenyl]-1α-cyclopentyl}-essigsäure-1,5-γ-lacton.

C. Man löst 2,03 g 2-{3α,5α-Dihydroxy-(3α-p-phenylbenzoat)-2β-[3-keto-4(R,S)-fluor-5-cyclohexyl-trans-1-pentenyl]-1α-cyclopentyl}-essigsäure-1,5-γ-lacton in 120 ml einer Mischung von wasserfreiem Äthyläther und DME (Mischungsverhältnis 5:1) und versetzt dann tropfenweise unter Rühren bei Zimmertemperatur mit 280 ml einer 0,07-molaren Lösung von Zn(BH₄)₂. Hierauf wird während 30 Minuten gerührt und dann mit 40 ml einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung und anschliessend mit 55 ml 2n-Schwefelsäure versetzt. Anschliessend wird die organische Phase abgetrennt und neutral gewaschen, hierauf getrocknet und zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographiert und mit einer Mischung von Methylchlorid und Äther (Mischungsverhältnis 9:1) eluiert. Auf diese Weise erhält man 1,18 g 2-{3α,5α-Dihydroxy-(3α-p-phenylbenzoat)-2β-[(3S)-3-hydroxy-4(R,S)-fluor-5-cyclohexyl-trans-1-pentenyl]-1α-cyclopentyl}-essigsäure-1,5-γ-lacton und 780 mg 2-{3α,5α-Dihydroxy-(3α-p-phenylbenzoat)-2β-[(3R)-3-hydroxy-4(R,S)-fluor-5-cyclohexyl-trans-1-pentenyl]-1α-cyclopentyl}-essigsäure-1,5-γ-lacton, Schmelzpunkt 116 bis 118°C, [α]_D = -105° (CHCl₃).

D. Man löst 1,18 g 2-{3 α ,5 α -Dihydroxy-(3 α -p-phenylbenzoat)-2 β -[(3S)-3-hydroxy-4(R,S)-fluor-5-cyclohexyl-trans-1-pentenyl]-1 α -cyclopentyl}-essigsäure-1,5- γ -lacton in 60 ml wasserfreiem Methanol. Dann versetzt man mit 360 mg wasserfreiem Kaliumcarbonat und rührt das Gemisch während 4 Stunden. Hierauf verdünnt man mit einer gesättigten Lösung von monobasischem Natriumphosphat und filtriert das Gemisch. Das Filtrat wird auf ein kleines Volumen eingengt, in Wasser aufgenommen und mit Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden neutral gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographiert und mit einer Mischung von Cyclohexan und Äthylacetat eluiert. Auf diese Weise erhält man 750 mg 2-{3 α ,5 α -Dihydroxy-2 β -[(3S)-3-hydroxy-4(R,S)-fluor-5-cyclohexyl-trans-1-pentenyl]-1 α -cyclopentyl}-essigsäure-1,5- γ -lacton.

E. Man löst 370 mg 2-{3 α ,5 α -Dihydroxy-2 β -[(3S)-3-hydroxy-4(R,S)-fluor-5-cyclohexyl-trans-1-pentenyl]-1 α -cyclopentyl}-essigsäure-1,5- γ -lacton in 50 ml wasserfreiem Benzol. Diese Lösung wird mit 2 mg p-Toluolsulfonsäure und 0,3 ml 1,2-Dihydropyran versetzt. Dann lässt man das Ganze während 4 Stunden bei Zimmertemperatur stehen, worauf man mit 3%iger wässriger Kaliumcarbonatlösung und hierauf mit Wasser neutral wäscht. Anschliessend wird getrocknet und eingedampft. Auf diese Weise erhält man 560 mg 2-{3 α ,5 α -Dihydroxy-(3 α -THP-äther)-2 β -[(3S)-3-hydroxy-(3-THP-äther)-4(R,S)-fluor-5-cyclohexyl-trans-1-pentenyl]-1 α -cyclopentyl}-essigsäure-1,5- γ -lacton.

F. Man löst 460 mg 2-{3 α ,5 α -Dihydroxy-(3 α -THP-äther)-2 β -[(3S)-3-hydroxy-(3-THP-äther)-4(R,S)-fluor-5-cyclohexyl-trans-1-pentenyl]-1 α -cyclopentyl}-essigsäure-1,5- γ -lacton in 20 ml wasserfreiem Toluol. Diese Lösung wird auf -70°C gekühlt und unter tropfenweiser Zugabe einer Lösung von 7,21% DIBA in Toluol auf einer -60°C nicht übersteigenden Temperatur gehalten. Nach der vollständigen Zugabe wird während 30 Minuten gerührt. Hierauf versetzt man mit 3,2 ml einer 2-molaren Isopropanollösung in wasserfreiem Toluol und lässt die Temperatur auf 0°C ansteigen, worauf man 2 ml Wasser hinzugibt. Hierauf wird während ungefähr weiteren 20 Minuten gerührt und dann mit 500 mg Celite und 1,0 g wasserfreiem Natriumsulfat versetzt. Dann wird filtriert und das Filtrat eingedampft, wobei man 400 mg 2-{3 α ,5 α -Dihydroxy-(3-THP-äther)-2 β -[(3S)-3-hydroxy-(3-THP-äther)-4(R,S)-fluor-5-cyclohexyl-trans-1-pentenyl]-1 α -cyclopentyl}-äthanal-1,5- γ -lactol erhält.

Arbeitet man in der gleichen Weise wie in den obigen Beispielen C bis E, ausgehend von Verbindungen, welche gemäss den Angaben gemäss Beispiel A und B erhalten werden, so erhält man die folgenden Verbindungen und zwar entweder als Bis-THP-äther oder als BIS-DIOX-äther:

2-{3 α ,5 α -Dihydroxy-2 β -[(3S)-3-hydroxy-4(R,S)-fluor-5-cyclopentyl-trans-1-pentenyl]-1 α -cyclopentyl}-äthanal- γ -lactol,
 2-{3 α ,5 α -Dihydroxy-2 β -[(3S)-3-hydroxy-4,4-difluor-5-cyclopentyl-trans-1-pentenyl]-1 α -cyclopentyl}-äthanal- γ -lactol,
 2-{3 α ,5 α -Dihydroxy-2 β -[(3S)-3-hydroxy-4(R,S)-fluor-5-cyclohexyl-trans-1-pentenyl]-1 α -cyclopentyl}-äthanal- γ -lactol und dessen
 4S- und 4R-Isomere;
 2-{3 α ,5 α -Dihydroxy-2 β -[(3S)-3-hydroxy-4,4-difluor-5-cyclohexyl-trans-1-pentenyl]-1 α -cyclopentyl}-äthanal- γ -lactol,
 2-{3 α ,5 α -Dihydroxy-2 β -[2-brom-(3S)-3-hydroxy-4(R,S)-fluor-trans-1-octenyl]-1 α -cyclopentyl}-äthanal- γ -lactol,
 2-{3 α ,5 α -Dihydroxy-2 β -[2-brom-(3S)-3-hydroxy-4S-methyl-4R-fluor-trans-1-octenyl]-1 α -cyclopentyl}-äthanal- γ -lactol und das
 4S-Fluor-4R-methylisomer;

2-{3 α ,5 α -Dihydroxy-2 β -[2-brom-(3S)-3-hydroxy-4,4-difluor-trans-1-octenyl]-1 α -cyclopentyl}-äthanal- γ -lactol,
 2-{3 α ,5 α -Dihydroxy-2 β -[2-brom-(3S)-3-hydroxy-4(R,S)-fluor-trans-1-nonenyl]-1 α -cyclopentyl}-äthanal- γ -lactol,
 5 2-{3 α ,5 α -Dihydroxy-2 β -[2-brom-(3S)-3-hydroxy-4S-fluor-4R-methyl-trans-1-nonenyl]-1 α -cyclopentyl}-äthanal- γ -lactol und das
 4S-Methyl-4R-fluorisomer;
 2-{3 α ,5 α -Dihydroxy-2 β -[2-brom-(3S)-3-hydroxy-4,4-difluor-trans-1-nonenyl]-1 α -cyclopentyl}-äthanal- γ -lactol,
 10 2-{3 α ,5 α -Dihydroxy-2 β -[2-brom-(3S)-3-hydroxy-4(R,S)-fluor-trans-1-deceny]-1 α -cyclopentyl}-äthanal- γ -lactol,
 2-{3 α ,5 α -Dihydroxy-2 β -[2-brom-(3S)-3-hydroxy-4,4-difluor-trans-1-deceny]-1 α -cyclopentyl}-äthanal- γ -lactol,
 15 2-{3 α ,5 α -Dihydroxy-2 β -[2-brom-(3S)-3-hydroxy-4(R,S)-fluor-5-cyclopentyl-trans-1-pentenyl]-1 α -cyclopentyl}-äthanal- γ -lactol,
 2-{3 α ,5 α -Dihydroxy-2 β -[2-brom-(3S)-3-hydroxy-4,4-difluor-5-cyclopentyl-trans-1-pentenyl]-1 α -cyclopentyl}-äthanal- γ -lactol,
 20 2-{3 α ,5 α -Dihydroxy-2 β -[2-brom-(3S)-3-hydroxy-4(R,S)-fluor-5-cyclohexyl-trans-1-pentenyl]-1 α -cyclopentyl}-äthanal- γ -lactol und die entsprechenden
 4S- und 4R-Isomere;
 25 2-{3 α ,5 α -Dihydroxy-2 β -[2-brom-(3S)-3-hydroxy-4,4-difluor-5-cyclohexyl-trans-1-pentenyl]-1 α -cyclopentyl}-äthanal- γ -lactol,
 2-{3 α ,5 α -Dihydroxy-2 β -[2-brom-(3S)-3-hydroxy-4(R,S)-fluor-5-phenyl-trans-1-pentenyl]-1 α -cyclopentyl}-äthanal- γ -lactol,
 30 2-{3 α ,5 α -Dihydroxy-2 β -[2-brom-(3S)-3-hydroxy-4,4-difluor-5-phenyl-trans-1-pentenyl]-1 α -cyclopentyl}-äthanal- γ -lactol,
 2-{3 α ,5 α -Dihydroxy-2 β -[2-brom-(3S)-3-hydroxy-4(R,S)-fluor-5-(4'-fluor)-phenyl-trans-1-pentenyl]-1 α -cyclopentyl}-äthanal- γ -lactol,
 35 2-{3 α ,5 α -Dihydroxy-2 β -[2-brom-(3S)-3-hydroxy-4(R,S)-fluor-5-(3'-chlor)-phenyl-trans-1-pentenyl]-1 α -cyclopentyl}-äthanal- γ -lactol,
 40 2-{3 α ,5 α -Dihydroxy-2 β -[2-brom-(3S)-3-hydroxy-4(R,S)-fluor-5-(3'-trifluormethyl)-phenyl-trans-1-pentenyl]-1 α -cyclopentyl}-äthanal- γ -lactol.

Diese Verbindungen lassen sich, wie dies aus dem folgenden Beispiel hervorgeht, desacetalisieren (ob es sich um Bis-THP-äther oder Bis-DIOX-äther handelt).

G. 0,5 g 2-{3 α ,5 α -Dihydroxy-[(3 α -THP-äther)-2 β -(3S)-3-hydroxy-(3-THP-äther)-4(R,S)-fluor-5-cyclohexyl-trans-1-pentenyl]-1 α -cyclopentyl}-äthanal- γ -lactol in 10 ml Aceton werden mit 5 ml einer wässrigen 0,25n-Oxalsäurelösung behandelt und während 90 Minuten unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum verdampft und die wässrige Phase mit Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit einer wässrigen gesättigten Ammoniumsulfatlösung gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographiert und mit Äthylacetat eluiert, wobei man 320 mg 2-{3 α ,5 α -Dihydroxy-2 β -[(3S)-3-hydroxy-4(R,S)-fluor-5-cyclohexyl-trans-1-pentenyl]-1 α -cyclopentyl}-äthanal- γ -lactol erhält.

H. Einer Suspension von 1,413 g Natriumhydrid (80%ige Dispersion in Mineralöl) in 250 ml trockenem Benzol werden 65 unter Feuchtigkeitsausschluss und in einer Stickstoffatmosphäre 13,21 g 2-Oxo-3(R,S)-fluor-4-cyclohexyl-butyl-dimethyl-phosphonat in 100 ml trockenem Benzol zugegeben. Es wird während 15 Minuten gerührt und hierauf 8,41 g N-Brom-

-succinimid auf einmal zugegeben. Es wird wiederum während ca. 15 Minuten gerührt und eine Lösung von 16 g 2-(2 β -Formyl-3 α -benzoyloxy-5 α -hydroxy-1 α -cyclopentyl)-essigsäure-1,5- γ -lacton in 50 ml trockenem Benzol zugegeben. Das Gemisch wird während 1 Stunde gerührt und anschliessend mit 4 ml Essigsäure versetzt. Die organische Phase wird bis zur neutralen Reaktion des Waschwassers mit Wasser gewaschen, getrocknet, und das Lösungsmittel wird entfernt. Man erhält 18,5 g 2-[3 α -Benzoyloxy-5 α -hydroxy-2 β -(2-brom-3-oxo-4(R,S)-fluor-5-cyclohexyl-trans-1-pentenyl)-1 α -cyclopentyl]-essigsäure-1,5- γ -lacton.

Das Gemisch wird durch Hochdruck-Flüssigchromatographie in präparativem Massstab auf Kieselgel, unter Verwendung eines Gemisches von Äthylacetat und Diäthyläther (60 : 40) getrennt. Man erhält 7,08 g reines 2-[3 α -Benzoyloxy-5 α -hydroxy-2 β -(2-Brom-3-oxo-4(S)-fluor-5-cyclohexyl-trans-1-pentenyl)-1 α -cyclopentyl]-essigsäure-1,5- γ -lacton, $[\alpha]_D = -36,2^\circ$ ($c = 1$ in Chloroform), und 6,5 g reines 2-[3 α -Benzoyloxy-5 α -hydroxy-2 β -(2-brom-3-oxo-4(R)-fluor-5-cyclohexyl-trans-1-pentenyl)-1 α -cyclopentyl]-essigsäure-1,5- γ -lacton, $[\alpha]_D = -65,9^\circ$ ($c = 1$ in Chloroform).

Nach derselben Arbeitsweise, ausgehend von 2-Oxo-3-fluor-heptyl-dimethyl-phosphonat werden erhalten und durch präparative Hochdruck-Flüssigchromatographie 2-[3 α -Benzoyloxy-5 α -hydroxy-2 β -(2-brom-3-oxo-4(S)-fluor-trans-1-octenyl)-1 α -cyclopentyl]-essigsäure-1,5- γ -lacton, $[\alpha]_D = -43,5^\circ$ ($c = 1$ in Chloroform) und 2-[3 α -Benzoyloxy-5 α -hydroxy-2 β -(2-brom-3-oxo-4(R)-fluor-trans-1-octenyl)-1 α -cyclopentyl]-essigsäure-1,5- γ -lacton, $[\alpha]_D = -66,5^\circ$ ($c = 1$ in Chloroform).

I. Eine Lösung von 2,64 g 2-Oxo-3(R)-fluor-4-cyclohexyl-butyl-dimethyl-phosphonat in 25 ml trockenem Benzol wird in ein unter einer Atmosphäre von trockenem Stickstoff gehaltenes Gemisch von 0,283 g Natriumhydrid (80%ige Dispersion in Mineralöl) in 50 ml trockenem Benzol zugegeben. Das Gemisch wird während ca. 20 Minuten gerührt und hierauf mit 1,685 g N-Bromsuccinimid versetzt. Nach erneutem Rühren während 15 Minuten wird eine Lösung von 3,2 g 2-(2 β -Formyl-3 α -benzoyloxy-5 α -hydroxy-1 α -cyclopentyl)-essigsäure-1,5- γ -lacton in 20 ml trockenem Benzol zugegeben. Die Lösung wird während 1 Stunde gerührt und hierauf mit 0,8 ml Essigsäure versetzt. Die organische Phase wird mit Wasser bis zur neutralen Reaktion des Waschwassers gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel wird entfernt. Man erhält 3,65 g 2-[3 α -Benzoyloxy-5 α -hydroxy-2 β -(2-brom-3-oxo-4(R)-fluor-5-cyclohexyl-trans-1-pentenyl)-1 α -cyclohexyl-trans-1-pentenyl)-1 α -cyclopentyl]-essigsäure-1,5- γ -lacton in Chloroform).

J. Eine Lösung von 4,6 g 2-[3 α -Benzoyloxy-5 α -hydroxy-2 β -(2-brom-3-oxo-4(R)-fluor-5-cyclohexyl-trans-1-pentenyl)-1 α -cyclopentyl]-essigsäure-1,5- γ -lacton in 40 ml trockenem Methanol wird auf -25°C abgekühlt und unter Rühren in eine auf -25°C gekühlte Lösung von 0,89 g Natriumborhydrid in 90 ml trockenem Methanol gegeben; während der Zugabe wird die Temperatur zwischen -20 und -25°C gehalten. Die Lösung wird während 30 Minuten bei einer Temperatur von -25°C gerührt und hierauf mit 7 ml einer 20%igen Schwefelsäurelösung in Methanol versetzt.

Das Kühlbad wird entfernt und die Lösung mit 100 ml einer gesättigten Natriumchloridlösung und 200 ml Äthylacetat verdünnt. Die organische Phase wird mit Wasser bis zur neutralen Reaktion des Waschwassers gewaschen, getrocknet und zur Trockene eingedampft. Ein Gemisch von 4,5 g 2-[3 α -Benzoyloxy-5 α -hydroxy-2 β -(2-brom-3(R,S)-hydroxy-4(R)-fluor-5-cyclohexyl-trans-1-pentenyl)-1 α -cyclopentyl]-essigsäure-1,5- γ -lacton wird erhalten. Das Gemisch

wird durch präparative Hochdruck-Flüssigchromatographie aufgetrennt und es ergibt dabei 2,36 g reines 2-[3 α -Benzoyloxy-5 α -hydroxy-2 β -(2-brom-3(R)-hydroxy-4(R)-fluor-5-cyclohexyl-trans-1-pentenyl)-1 α -cyclopentyl]-essigsäure-1,5- γ -lacton, $[\alpha]_D = -31,4^\circ$ ($c = 1$ in Chloroform), NMR-Spektrum JHF 10 Hz der Erythrostruktur entsprechend, und 1,12 g 2-[3 α -Benzoyloxy-5 α -hydroxy-2 β -(2-brom-3(S)-hydroxy-4(R)-fluor-5-cyclohexyl-trans-1-pentenyl)-1 α -cyclopentyl]-essigsäure-1,5- γ -lacton, $[\alpha]_D = -27,8^\circ$ ($c = 1$ in Chloroform), NMR-Spektrum JHF 18 Hz der Threostruktur entsprechend.

Nach derselben Arbeitsweise wie oben wird aus dem 2-[3 α -Benzoyloxy-5 α -hydroxy-2 β -(2-brom-3-oxo-4(S)-fluor-5-cyclohexyl-trans-1-pentenyl)-1 α -cyclopentyl]essigsäure-1,5- γ -lacton ein Gemisch von 3-(R,S)-Alkoholen erhalten. Das Gemisch wird durch Hochdruck-Flüssigchromatographie aufgetrennt und es werden dabei reines 2-[3 α -Benzoyloxy-5 α -hydroxy-2 β -(2-brom-3(S)-hydroxy-4(S)-fluor-5-cyclohexyl-trans-1-pentenyl)-1 α -cyclopentyl]-essigsäure-1,5- γ -lacton, Smp. 98 bis 100°C , $[\alpha]_D = -52,9^\circ$ ($c = 1$ in Chloroform), NMR-Spektrum JHF 9 Hz der Erythrostruktur entsprechend, und das reine 3(R)-Hydroxyepimere vom Smp. 153 bis 155°C , $[\alpha]_D = -57^\circ$ ($c = 1$ in Chloroform), NMR-Spektrum JHF 17 Hz der Threostruktur entsprechend, erhalten.

Ausgehend von 2-[3 α -Benzoyloxy-5 α -hydroxy-2 β -(2-brom-3-oxo-4(S)-fluor-trans-1-octenyl)-1 α -cyclopentyl]-essigsäure-1,5- γ -lacton werden reines 2-[3 α -Benzoyloxy-5 α -hydroxy-2 β -(2-brom-3(S)-hydroxy-4(S)-fluor-trans-1-octenyl)-1 α -cyclopentyl]-essigsäure-1,5- γ -lacton, $[\alpha]_D = -45,4^\circ$ ($c = 1$ in Chloroform), NMR-Spektrum JHF 9 Hz der Erythroform entsprechend, und 2-[3 α -Benzoyloxy-5 α -hydroxy-2 β -(2-brom-3(R)-hydroxy-4(S)-fluor-trans-1-octenyl)-1 α -cyclopentyl]-essigsäure-1,5- γ -lacton, $[\alpha]_D = -52,2^\circ$ ($c = 1$ in Chloroform), NMR-Spektrum JHF 17 Hz der Threoform entsprechend, erhalten und aus dem 3-Oxo-4(R)-fluor-derivat werden reines 2-[3 α -Benzoyloxy-5 α -hydroxy-2 β -(2-brom-3(R)-hydroxy-4(R)-fluor-trans-1-octenyl)-1 α -cyclopentyl]-essigsäure-1,5- γ -lacton, $[\alpha]_D = -29,2^\circ$ ($c = 1$ in Chloroform), NMR-Spektrum JHF 11 Hz dem Erythroisomer entsprechend, und 2-[3 α -Benzoyloxy-5 α -hydroxy-2 β -(2-brom-3(S)-hydroxy-4(R)-fluor-trans-1-octenyl)-1 α -cyclopentyl]-essigsäure-1,5- γ -lacton, $[\alpha]_D = -28,7^\circ$ ($c = 1$ in Chloroform), NMR-Spektrum JHF 18 Hz dem Threoisomeren entsprechend, erhalten.

Beispiel 1

Eine Suspension von 1,220 g Natriumhydrid (80%ige Dispersion in Mineralöl) in 30 ml trockenem DMSO wird in einer Stickstoffatmosphäre und unter Feuchtigkeitsausschluss so lange auf 58 bis 65°C erhitzt, bis kein Wasserstoff mehr entwickelt wird. Nach dem Abkühlen auf 4 bis 8°C versetzt man mit 8,92 g Triphenyl-(4-carboxybutyl)-phosphoniumbromid, worauf man das Gemisch solange rührt, bis alles gelöst ist. Dabei bildet sich eine dunkelrote Lösung des Ylids. Diese Lösung wird durch Aussenkühlung auf einer Temperatur von ungefähr 10 bis 12°C gehalten. Dann wird dieses Reaktionsgemisch mit einer Lösung von 5 ml wasserfreiem DMSO, enthaltend 1,2 g 2-{3 α ,5 α -Dihydroxy-2 β -[(3S)-3-hydroxy-4(R,S)-fluor-5-cyclohexyl-trans-1-pentenyl]-1 α -cyclopentyl}-äthanal- γ -lactol, versetzt. Das Gemisch wird während 4 Stunden gerührt, hierauf mit 30 ml Wasser verdünnt und wiederholt (16-mal) mit jeweils 5 ml Äthyläther extrahiert, um das gebildete Triphenylphosphoxyd zu entfernen. Die vereinigten Ätherextrakte werden erneut 5-mal mit jeweils 5 ml einer 0,5n-Natriumlösung extrahiert und hierauf verworfen. Die vereinigten, wässrigen, alkalischen Extrakte werden durch Zugabe von 2n-Schwefelsäure auf einen pH-Wert von 4,5 angesäuert und mit einer Mischung

von Äthyläther und Pentan im Mischungsverhältnis 1:1 extrahiert. Diese organischen Extrakte werden vereinigt, neutral gewaschen und zur Trockne eingedampft, worauf man nach dem Trocknen über Natriumsulfat 1,3 g 7-{3 α ,5 α -Dihydroxy-2 β -[(3S)-3-hydroxy-4(R,S)-fluor-5-cyclohexyl-trans-1-pentenyl]-1 β -cyclopentyl}-5-cis-heptensäure [18,19,20-Tri-nor-17-cyclohexyl-16(R,S)-fluor-PGF_{2 α}] erhält.

Beispiel 2

Eine Lösung von 1,1 g 13,14-Dehydro-18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-16(R)-fluor-15(S)-hydroxy-prostaglandin F_{2 α} in 20 ml Diäthyläther wird mit 3 ml einer 1-molaren Lösung von Diazomethan umgesetzt. Nach 10 Minuten wird das Reaktionsgemisch zur Trockne eingedampft und der Methylester wird durch präparative Chromatographie auf Kieselgel unter Verwendung eines Gemisches von Äthylacetat und Hexan (60 : 40) gereinigt. Es werden 1,94 g reiner Methylester des 13,14-Dehydro-18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-16(R)-fluor-15(S)-hydroxy-prostaglandins F_{2 α} , [α]_D = +12,3° (c = 1 in Äthanol), erhalten.

Arbeitet man nach derselben Arbeitsweise unter Verwendung anderer 15-Hydroxy- und 16-Fluor-epimeren, werden die folgenden Methylester erhalten:

Methylester des 13,14-Dehydro-18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-16(R)-fluor-15(R)-hydroxy-prostaglandins F_{2 α} , [α]_D = +17,5° (c = 1 in Äthanol)

Methylester des 13,14-Dehydro-18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-16(S)-fluor-15(R)-hydroxy-prostaglandins F_{2 α} , [α]_D = +38,3° (c = 1 in Äthanol)

Methylester des 13,14-Dehydro-18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-16(S)-fluor-15(S)-hydroxy-prostaglandins F_{2 α} , [α]_D = +34,9° (c = 1 in Äthanol)

und die entsprechenden analogen Verbindungen der Prostaglandin E₂-Reihe:

Methylester des 13,14-Dehydro-18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-16(R)-fluor-15(S)-hydroxy-prostaglandins E₂, [α]_D = -51,2° (c = 1 in Äthanol)

5 Methylester des 13,14-Dehydro-18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-16(R)-fluor-15(R)-hydroxy-prostaglandins E₂, [α]_D = -53,2° (c = 1 in Äthanol)

Methylester des 13,14-Dehydro-18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-16(S)-fluor-15(S)-hydroxy-prostaglandins E₂, [α]_D = -40,7° (c = 1 in Äthanol)

10 Methylester des 13,14-Dehydro-18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-16(S)-fluor-15(R)-hydroxy-prostaglandins E₂, [α]_D = -38° (c = 1 in Äthanol).

Beispiel 3

15 Eine Lösung von 0,510 g 13,14-Dehydro-18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-16(R)-fluor-15(R,S)-hydroxy-prostaglandin F_{2 α} in 5 ml trockenem Dimethylformamid wird mit 0,12 ml Methyljodid und 0,260 g trockenem Kaliumcarbonat versetzt. Die Suspension wird während 4 Stunden gerührt und hierauf
20 filtriert, die organische Phase wird mit 20 ml Diäthyläther verdünnt und mit Wasser bis zur neutralen Reaktion des Waschwassers gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der rohe Methylester wird auf Kieselgel durch präparative Hochdruck-Flüssigchromatographie unter konstantem Druck und unter Verwendung eines Gemisches von Äthylacetat und Hexan (60 : 40) gereinigt; es werden 0,49 g reiner Methylester des 13,14-Dehydro-18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-16(R)-fluor-15(R,S)-hydroxy-prostaglandins F_{2 α} , [α]_D = +14,2° (c = 1 in Äthanol), erhalten.

30 Nach derselben Arbeitsweise wird aus 13,14-Dehydro-18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-16(S)-fluor-15(R,S)-hydroxy-prostaglandin F_{2 α} der Methylester des 13,14-Dehydro-18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-16(S)-fluor-15(R,S)-hydroxy-prostaglandins F_{2 α} , [α]_D = +37,6° (c = 1 in Äthanol), erhalten.