



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 C 177/00
C 07 C 35/06
C 07 C 91/23



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

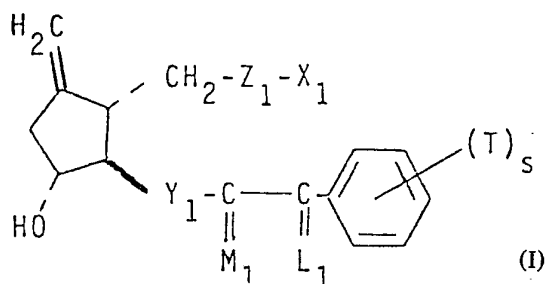
⑪

634 832

②① Gesuchsnummer: 3844/78	⑦③ Inhaber: The Upjohn Company, Kalamazoo/MI (US)
②② Anmeldungsdatum: 10.04.1978	
③① Priorität(en): 11.04.1977 US 786249	⑦② Erfinder: Gordon Leonard Bundy, Kalamazoo/MI (US)
②④ Patent erteilt: 28.02.1983	
④⑤ Patentschrift veröffentlicht: 28.02.1983	⑦④ Vertreter: E. Blum & Co., Zürich

⑤④ **Neue Prostaglandin-Analoge.**

⑤⑦ Neue Prostaglandin-Analogen weisen die folgende Formel



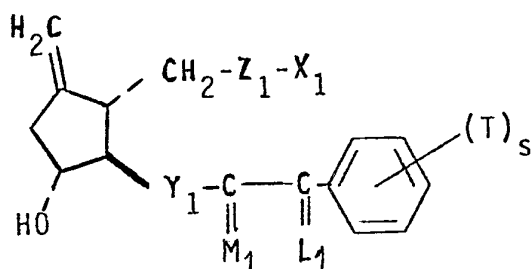
worin die Substituenten in Anspruch 1 definiert sind, auf.

Die neuen Verbindungen liegen als freie C-1-Säure, C-1-Ester, C-1-Alkohole oder C-1-Amine vor.

Sie können als Regulatoren der Fortpflanzungs- und Zeugungsfähigkeit sowie als Asthmatika und Anti-Thrombosemittel eingesetzt werden.

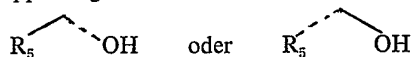
PATENTANSPRÜCHE

1. Prostaglandin-Analogon der Formel



worin Y_1 den Rest trans-CH=CH- , $\text{-C}\equiv\text{C-}$ oder $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ bedeutet,

M_1 die Gruppierung



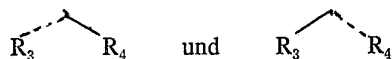
ist,

wobei R_5 Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

L_1 die Gruppierung



oder ein Gemisch aus

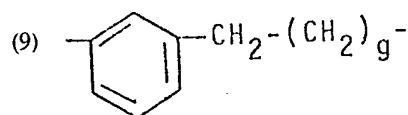


bedeutet,

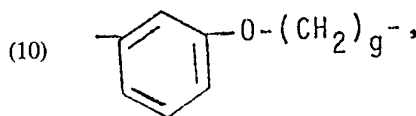
wobei R_3 und R_4 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, Methyl oder Fluor bedeuten, unter der Massgabe, dass einer der Reste R_3 und R_4 nur dann Fluor bedeutet, wenn der andere Wasserstoff oder Fluor ist,

Z_1 einen der Reste

- (1) $\text{cis-CH=CH-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_g\text{-CH}_2\text{-}$,
- (2) $\text{cis-CH=CH-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_g\text{-CF}_2\text{-}$,
- (3) $\text{cis-CH}_2\text{-CH=CH-(CH}_2\text{)}_g\text{-CH}_2\text{-}$,
- (4) $\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-(CH}_2\text{)}_g\text{-CH}_2\text{-}$,
- (5) $\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-(CH}_2\text{)}_g\text{-CF}_2\text{-}$,
- (6) $\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_g\text{-CH}_2\text{-}$,
- (7) $\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_g\text{-CH}_2\text{-}$,
- (8) $\text{-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-(CH}_2\text{)}_g\text{-CH}_2\text{-}$,



oder



darstellt,

wobei g die Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,

T Chlor, Fluor, den Trifluormethylrest, einen Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und s 0 oder die Zahl 1, 2 oder 3 bedeuten, wobei die einzelnen Reste T gleich oder verschieden sein können, unter der Massgabe, dass nicht mehr als zwei Reste T von Alkyl verschieden sind, und X_1 einen der Reste

- (1) -COOR_1 ,

worin R_1 Wasserstoff, einen Alkylrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylrest mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, Alkylrest mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen, den Phenylrest, einen durch 1, 2 oder 3 Chloratome oder Alkylreste mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierten Phenylrest oder ein pharmakologisch zulässiges Kation bedeutet,

- (2) $\text{-CH}_2\text{OH}$ oder

- (3) $\text{-CH}_2\text{NL}_2\text{L}_3$

bedeutet,

worin L_2 und L_3 Wasserstoff, Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen Rest -COOR_1 bedeuten, worin R_1 die vorstehend angegebene Bedeutung besitzt, und deren 1,11- oder 1,15-Lactone.

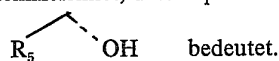
- (I) 2. Prostaglandin-Analogon nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass s 0 oder 1 und T Chlor, Fluor oder den Trifluormethylrest bedeutet.

3. Prostaglandin-Analogon nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass g die Zahl 1 bedeutet.

4. Prostaglandin-Analogon nach einem der Ansprüche 1-3, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens einer der Reste R_3 oder R_4 Methyl bedeutet.

5. Prostaglandin-Analogon nach einem der Ansprüche 1-3, dadurch gekennzeichnet, dass R_3 und R_4 je Wasserstoff bedeuten.

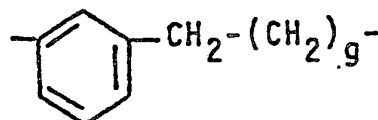
6. Prostaglandin-Analogon nach einem der Ansprüche 1-3, dadurch gekennzeichnet, dass M_1 die Gruppierung



bedeutet.

25

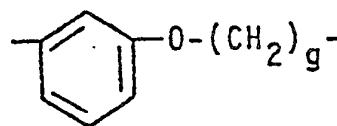
7. Prostaglandin-Analogon nach einem der Ansprüche 1-3, dadurch gekennzeichnet, dass Z_1 den Rest



bedeutet.

8. Prostaglandin-Analogon nach einem der Ansprüche 1-3, dadurch gekennzeichnet, dass Z_1 den Rest

35



bedeutet.

9. Prostaglandin-Analogon nach einem der Ansprüche 1-3, dadurch gekennzeichnet, dass Z_1 den Rest $\text{cis-CH}_2\text{-CH=CH-(CH}_2\text{)}_g\text{-CH}_2\text{-}$ bedeutet.

10. 9-Deoxy-9-methylen-16-phenyl-17,18,19,20-tetranor-PGF₂-methylester als Verbindung gemäss Anspruch 1.

45

Die Erfindung betrifft eine neue Reihe von 16-Phenyl-9-deoxy-9-methylen-PGF-artigen Verbindungen in Form freier Säuren, Ester, C-1-Alkohole und C-1-Amine. Diese Verbindungen zeigen eine charakteristische prostaglandin-artige pharmakologische Wirkung.

Die Prostaglandine gehören zu einer Gruppe von Fettsäuren mit 20 Kohlenstoffatomen und stellen Derivate der Prostan Säure dar. In zahlreichen biologischen Systemen zeigen sie eine nützliche Wirkung. Die Prostaglandine sind daher nützliche pharmakologische Mittel zur Behandlung und Verhütung zahlreicher Krankheitszustände.

Zum Beispiel zeigen die 9-Deoxy-9-methylen-PGF-artigen Verbindungen bei Verwendung als pharmakologische Mittel überlegene Brauchbarkeit, verglichen mit den bekannten Prostaglandinen. Insbesondere werden diese 9-Deoxy-9-methylen-PGF-artigen Verbindungen als Regulatoren der Fortpflanzungs- und Zeugungsfähigkeit (als Regulatoren von Östrus und Menstruation, als Mittel zum Einleiten der Wehen, als Mittel zum Abort) sowie als Antiasthmatica und Anti-Thrombosemittel verwendet.

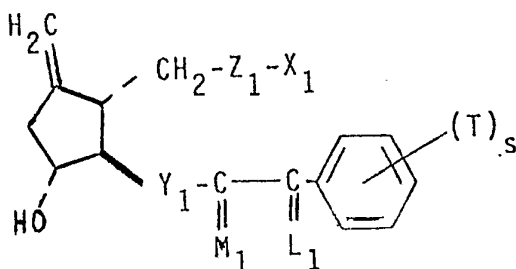
Die Herstellung von 9-Deoxy-9-methylen-PGF-artigen Verbindungen wird in der US-PS 4 060 534, auf die hiermit Bezug genommen wird, beschrieben. Insbesondere ist in dieser Patentschrift die Herstellung sämtlicher derartiger Verbindungen offenbart, mit Ausnahme der neuen 16-Phenyl-9-deoxy-9-methylen-PGF-artigen Verbindungen, deren Herstellung nachstehend beschrieben wird.

Ausser dem erwähnten Stand der Technik, der Methoden zur Herstellung von Säuren oder Esterderivaten und C-1-Alkoholen oder C-1-Aminen bestimmter prostaglandin-artiger Verbindungen angibt, erfolgt auch die Herstellung der prostaglandinartigen Amide nach bekannten Methoden. Zum Beispiel wird auf die US-PS 3 981 868 verwiesen, die die Herstellung bestimmter Amido- und Cycloamidoderivate von 11-Deoxy-PG-artigen Verbindungen betrifft.

Die US-PS 3 954 741 beschreibt die Herstellung bestimmter Carbonylamido- und Sulfonylamidoderivate verschiedener Prostaglandin-Analoga. Schliesslich ist aus der US-PS 3 890 372 die Herstellung verschiedener p-substituierter Phenoxyderivate (das heisst p-substituierter Phenylester) verschiedener Prostaglandine bekannt.

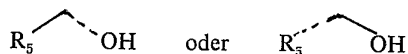
Es hat sich gezeigt, dass überraschenderweise bestimmte neue Aminoderivate von 9-Deoxy-9-methylen-PGF-artigen Verbindungen bei Verwendung als pharmakologische Mittel verlängerte orale Wirkung zeigen. Derartige stickstoffhaltige Derivate von 9-Deoxy-9-methylen-PGF-artigen Verbindungen sind überraschenderweise nützlicher als die entsprechenden bekannten freien Säuren und Derivate bei der Empfängnis- und Zeugungsverhütung und in der antiasthmatischen und antithrombotischen Therapie.

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Prostaglandin-Analogon der Formel



worin Y_1 den Rest trans-CH=CH- , $\text{-C}\equiv\text{C-}$ oder $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ bedeutet,

M_1 die Gruppierung



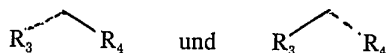
ist,

worin R_5 Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

L_1 die Gruppierung



oder ein Gemisch aus



darstellt,

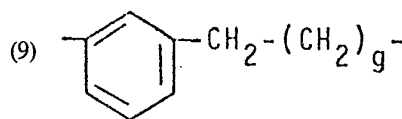
worin R_3 und R_4 , die gleich oder verschiedenen sein können, Wasserstoff, Methyl oder Fluor bedeuten, unter der Massgabe, dass einer der Reste R_3 und R_4 nur dann Fluor bedeutet, wenn der andere Fluor oder Wasserstoff ist,

Z_1 einen der Reste

- (1) $\text{cis-CH=CH-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_g\text{-CH}_2\text{-}$,
- (2) $\text{cis-CH=CH-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_g\text{-CF}_2\text{-}$,
- (3) $\text{cis-CH}_2\text{-CH=CH-(CH}_2\text{)}_g\text{-CH}_2\text{-}$,
- (4) $\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-(CH}_2\text{)}_g\text{-CH}_2\text{-}$,
- (5) $\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-(CH}_2\text{)}_g\text{-CF}_2\text{-}$,

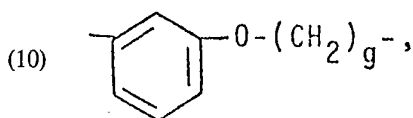
- (6) $\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_g\text{-CH}_2\text{-}$,
- (7) $\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_g\text{-CH}_2\text{-}$,
- (8) $\text{-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-(CH}_2\text{)}_g\text{-CH}_2\text{-}$,

5



oder

10



15 darstellt,

worin g die Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,

T Chlor, Fluor, den Trifluormethylrest, einen Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und s 0 oder die Zahl 1, 2 oder 3 bedeuten, wobei die einzelnen Reste T gleich oder verschieden sein können, unter der Massgabe, dass nicht mehr als zwei Reste T von Alkyl verschieden sind, und X_1 einen der Reste

- (1) -COOR_1 ,

25 worin R_1 Wasserstoff, einen Alkylrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylrest mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, Arylrest mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen, den Phenylrest, einen durch 1, 2 oder 3 Chloratome oder Alkylreste mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierten Phenylrest oder ein

30 pharmakologisch zulässiges Kation bedeutet,

- (2) $\text{-CH}_2\text{OH}$ oder

- (3) $\text{-CH}_2\text{NL}_2\text{L}_3$

bedeutet,

worin L_2 und L_3 Wasserstoff, Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen Rest -COOR_1 bedeuten, worin R_1 die vorstehend angegebene Bedeutung besitzt, und deren 1,11- oder 1,15-Lactone.

Der Einfachheit halber werden die neuen obigen Prostaglandin-Analogen in der anerkannten trivialen Nomenklatur von N.A. Nelson, Journal of Medicinal Chemistry, 17, 911 (1974) bezeichnet. Danach entspricht die Verbindung 9-Deoxy-9-methylen-16-phenyl-17,18,19,20-tetranor-PGF₂-methylester der Formel I, wobei X_1 -COOCH_3 , Z_1 $\text{cis-CH=CH-(CH}_2\text{)}_3\text{-}$, Y_1 trans-CH=CH- und R_3 , R_4 und R_5 45 Wasserstoff bedeuten, die Hydroxylgruppe des Restes M_1 in α -Konfiguration vorliegt und s 0 darstellt.

Das C-15-Epimere dieser Verbindung (das heisst 15-epi-9-Deoxy-9-methylen-16-phenyl-17,18,19,20-tetranor-PGF₂-methylester) entspricht ebenso obiger Formel, wobei die 50 Hydroxylgruppe im Rest M_1 hier in β -Konfiguration vorliegt. Zur Beschreibung der verschiedenen Übereinkünfte bezüglich der Stereochemie am C-15 wird auf die US-PS 4 060 534 verwiesen.

In der Formel I, wie auch in später verwendeten Formeln, bezeichnen gestrichelte Bindungslinien zum Cyclopentanring Substituenten in α -Konfiguration, das heisst unterhalb der Ebene des Cyclopentanrings. Dick ausgezeichnete Bindungslinien zum Cyclopentanring bezeichnen Substituenten in β -Konfiguration, das heisst oberhalb der Ebene 60 des Cyclopentanrings. Die Verwendung einer Wellenlinie ($\sim$) bezeichnet die Bindung der Substituenten in α - oder β -Konfiguration oder in einem Gemisch aus α - und β -Konfiguration.

Die Seitenketten-Hydroxylgruppe am C-15 der obigen 65 Formeln liegt in S- oder R-Konfiguration (nach den Regeln von Cahn-Ingold-Prelog) vor, vergleiche J. Chem. Ed. 41:16 (1964). Zur Diskussion der Stereochemie der Prostaglandine wird auf Nature, 212, 38 (1966) verwiesen. Bezeichnungen

wie C-2, C-15 und dergleichen betreffen das Kohlenstoffatom im Prostaglandin-Analogen, das die gleiche Stellung wie das entsprechend bezifferte Kohlenstoffatom in der Prostansäure einnimmt.

Die Moleküle bekannter Prostaglandine und asymmetrischer PG-Analogen besitzen mehrere Asymmetriezentren und können in racemischer (optisch inaktiver) Form oder in einer von zwei Enantiomeren (optisch aktiven) Formen, das heisst rechts- oder linksdrehend, vorkommen. Die obigen Formeln geben die spezielle optisch aktive Form der vorliegend beschriebenen Prostaglandin-Analogen wieder, die denjenigen Stereoisomeren bekannter Prostaglandine entsprechen, die man aus Säugetiergeweben erhält, zum Beispiel aus Vesiculärdrüsen von Schafen, Schweinelunge oder menschlichem Samenplasma; siehe insbesondere die Stereo-konfiguration am C-8 (α), C-11 (α) und C-12 (β) bei endogen erzeugtem PGF_{2 α} .

Das Spiegelbild der obigen Formeln gibt das andere Enantiomer dieser Prostaglandin-Analogen wieder. Die racemischen Formen solcher Prostaglandin-Analoga enthalten die gleiche Anzahl beider enantiomerer Moleküle, und man benötigt obige Formeln und deren Spiegelbilder, um die entsprechenden racemischen Prostaglandin-Analogen korrekt wiederzugeben.

Der Einfachheit halber wird unter der Bezeichnung Prostaglandin oder «PG» die optisch aktive Form des jeweiligen Prostaglandins verstanden, die gleiche absolute Konfiguration wie PGF_{2 α} aus Säugetiergeweben besitzt.

Unter einem prostaglandinartigen oder PG-artigen Produkt wird ein beliebiges Cyclopentanderivat verstanden, das für mindestens einen der pharmakologischen Zwecke der Prostaglandine brauchbar ist.

Die vorliegenden Formeln, die ein prostaglandinartiges Produkt oder ein Zwischenprodukt zur Herstellung einer prostaglandinartigen Verbindung darstellen, geben jeweils das Stereoisomer des prostaglandinartigen Produkts wieder, das gleiche relative stereochemische Konfiguration wie ein entsprechendes Prostaglandin aus Säugetiergeweben besitzt, oder das Stereoisomer des Zwischenprodukts, das zur Herstellung des genannten Stereoisomeren des prostaglandinartigen Produkts geeignet ist.

Unter einem Prostaglandin-Analogen wird dasjenige Stereoisomer eines prostaglandinartigen Produkts verstanden, das gleiche relative stereochemische Konfiguration wie ein entsprechendes Prostaglandin aus Säugetiergeweben besitzt, oder ein Gemisch aus diesem Stereoisomer und seinem Enantiomeren. Dient eine Formel zur Wiedergabe eines prostaglandinartigen Produkts, so bezieht sich die Bezeichnung Prostaglandin-Analogen auf die Verbindung dieser Formel oder ein Gemisch aus dieser Verbindung und ihrem Enantiomeren.

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

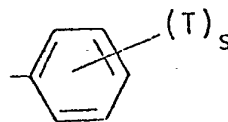
Beispiele für Cycloalkylreste mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, wozu Alkyl-substituierte Cycloalkylreste gehören, sind der Cyclopropyl-, 2-Methylcyclopropyl-, 2,2-Dimethylcyclopropyl-, 2,3-Diethylcyclopropyl-, 2-Butylcyclopropyl-, Cyclobutyl-, 2-Methylcyclobutyl-, 3-Propylcyclobutyl-, 2,3,4-Triethylcyclobutyl-, Cyclopentyl-, 2,2-Dimethylcyclopentyl-, 2-Pentylcyclopentyl-, 3-tert.-Butylcyclopentyl-, Cyclohexyl-, 4-tert.-Butylcyclohexyl-, 3-Isopropylcyclohexyl-, 2,2-Dimethylcyclohexyl-, Cycloheptyl-, Cyclooctyl-, Cyclononyl-, und Cyclodecylrest.

Beispiele für Aralkylreste mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen sind der Benzyl-, 2-Phenethyl-, 1-Phenylethyl-, 2-Phe-

nylpropyl-, 4-Phenylbutyl-, 3-Phenylbutyl-, 2-(1-Naphthyl-ethyl)- und 1-(2-Naphthylmethyl)-rest.

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

Beispiel für Reste der Formel



worin T einen Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Fluor, Chlor, den Trifluormethylrest oder einen Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen u. s 0 oder die Zahl 1, 2 oder 3 bedeuten, unter der Massgabe, dass nicht mehr als zwei Reste T von Alkyl verschieden sind, sind der Phenyl-, (o-, m- oder p-)Tolyl-, (o-, m- oder p-)Ethylphenyl-, 2-Ethyl-p-tolyl-, 4-Ethyl-o-tolyl-, 5-Ethyl-m-tolyl-, (o-, m- oder p-)Propylphenyl-, 2-Propyl-(o-, m- oder p-)tolyl-, 4-Isopropyl-2,6-xylyl-, 3-Propyl-4-ethylphenyl-, (2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6- oder 2,4,5-) Trimethylphenyl-, (o-, m-, p-)Fluorphenyl-, 2-Fluor-(o-, m- oder p-)tolyl-, 4-Fluor-2,5-xylyl-, (2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4 oder 3,5-)Difluorphenyl-, (o-, m- oder p-)Chlorphenyl-, 2-Chlor-p-tolyl-, (3-, 4-, 5- oder 6-)Chlor-o-tolyl-, 4-Chlor-2-propylphenyl-, 2-Isopropyl-4-chlorphenyl-, 4-Chlor-3,5-xylyl-, (2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4 oder 3,5-)Dichlorphenyl-, 4-Chlor-3-fluorphenyl-, (3 oder 4-)Chlor-2-fluorphenyl-, o-, m- oder p-Trifluormethylphenyl-, (o- m- oder p-)Methoxyphenyl-, (o-, m- oder p-)Ethoxyphenyl-, (4- oder 5-)Chlor-2-methoxyphenyl- und 2,4-Dichlor(5- oder 6-)methylphenylrest.

Von den vorstehend beschriebenen PG-artigen Verbindungen werden einige bevorzugt wegen erhöhter Wirkkraft, Wirkungsdauer oder Selektivität, die besser stabilisierte pharmakologische Formulierungen ergeben oder bei der therapeutischen oder prophylaktischen Dosis verminderte Toxizität zeigen. Zu den bevorzugten Verbindungen gehören diejenigen, bei denen g die Zahl 3 oder 1, und insbesondere die Zahl 1 ist.

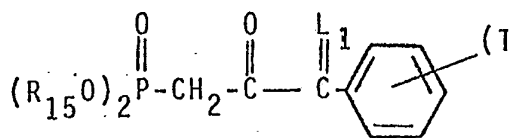
Wird eine erhöhte pharmakologische Wirkkraft angestrebt, so sind Verbindungen bevorzugt, bei welchen die C-15-Hydroxylgruppe in α -Konfiguration vorliegt. Bezüglich der verschiedenen Substituenten am C-15 und C-16 besteht vorzugsweise mindestens einer der Reste R₃, R₄ und R₅ aus Wasserstoff. Bedeutet einer der Reste R₃ oder R₄ Methyl oder Fluor, so liegen in den bevorzugten Verbindungen beide Reste R₃ und R₄ als Methyl oder Fluor vor.

Unter den Verbindungen, bei denen Y₁ den Rest -C $\equiv$ C- bedeutet, werden diejenigen bevorzugt, bei denen R₃, R₄ und R₅ Wasserstoff bedeuten.

Unter den ω -Arylverbindungen werden diejenigen Verbindungen bevorzugt, bei denen s 0 oder 1 und T Chlor, Fluor oder den Trifluormethylrest bedeuten.

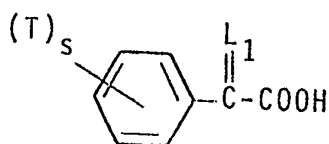
Mit Ausnahme der vorliegend beschriebenen 16-Phenyl-9-methylen-9-deoxy-PGF-artigen Verbindungen, werden die verschiedenen 9-Deoxy-9-methylen-PGF-artigen Säuren und entsprechenden Ester nach der Vorschrift der US-PS 4 060 534 hergestellt.

Die 16-Phenyl-9-deoxy-9-methylen-PG-artigen Säuren und C-1-Ester, -Alkohole und -Amine können, wie in der genannten Patentschrift beschrieben, hergestellt werden, jedoch erfolgt die Bildung der C-12-Seitenkette vorzugsweise unter Verwendung eines Phosphonats der Formel



worin L_1 , T und s die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen und R_{15} einen Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen darstellt.

Diese Phosphonate sind bekannt oder nach bekannten Methoden leicht herstellbar. Man kann sie zum Beispiel herstellen aus dem entsprechenden aromatischen Säureester durch Kondensation mit dem Anion von Methylphosphonsäuredimethylester, hergestellt durch Umsetzung dieser Verbindung mit *n*-Butyllithium. Man geht somit vorzugsweise von niederen Alkylestern von Säuren der Formel



aus. Diese Säuren, zum Beispiel Phenylessigsäure, sind bekannt oder nach bekannten Methoden herstellbar.

Beispielsweise werden die vorstehend beschriebene Propionsäure und 2-Methylpropionsäure hergestellt durch α -Methylierung oder α,α -Dimethylierung der entsprechenden Essigsäure. Die Alkylierung kann nach konventionellen Verfahren erfolgen, zum Beispiel durch Behandlung mit Methyljodid. In diesem Verfahren wird z.B. die aromatische Essigsäure zunächst mit einer äquivalenten Menge Lithiumdiisopropylamid und dann mit dem Methyljodid als Methylierungsmittel umgesetzt. Wünscht man eine Monomethylierung, so wird gewöhnlich ein einziges Äquivalent Methyljodid verwendet. Zur Dimethylierung verwendet man im allgemeinen einen Überschuss (mehr als 2 Äquivalente) an Base und Methylierungsmittel. Die Reaktion verläuft bequem bei Raumtemperatur in einem geeigneten organischen Lösungsmittel wie zum Beispiel Tetrahydrofuran.

Zur Herstellung von α -Fluor und α,α -Difluorphenylessigsäuren (einschliesslich der entsprechend substituierten aromatischen Säuren) wird die Fluorierung vorzugsweise durchgeführt, indem man zunächst die Phenyl- oder substituierte Phenylessigsäure mit Lithiumdiisopropylamid, wie vorstehend beschrieben, umsetzt und dann mit dem Fluorierungsmittel wie zum Beispiel Perchlorylfluorid (ClO_3F). Zweckmässig wird das Perchlorylfluorid-Gas mit dem Komplex aus aromatischer Essigsäure und Lithiumdiisopropylamid bei niedriger Temperatur zur Reaktion gebracht. Bei der Herstellung der Monofluoressigsäuren können die Reaktionsbedingungen beibehalten werden, bis 1 Äquivalent Perchlorylfluorid verbraucht ist. Die Umsetzung kann in verschiedenen organischen Lösungsmitteln, einschliesslich Tetrahydrofuran, ausgeführt werden.

Die p-substituierten Phenylester gemäss der Erfindung können nach der Methode der US-PS 3 890 327 dargestellt werden. Gemäss der bevorzugten dort beschriebenen Methode wird der p-substituierte Phenylester hergestellt, indem man zunächst ein gemischtes Anhydrid darstellt, insbesondere unter Anwendung der nachstehend beschriebenen Verfahren zur Herstellung derartiger Anhydride als erste Stufe bei der Herstellung der Amido- und Cycloamidoderivate.

Dieses PG-artige Anhydrid kann dann mit einer Lösung des dem herzustellenden Ester entsprechenden Phenols umgesetzt werden. Die Reaktion erfolgt vorzugsweise in Gegenwart eines tertiärenamins wie Pyridin. Nach beendeter Umsetzung wird der p-substituierte Phenylester gewöhnlich in konventioneller Weise aufgearbeitet.

Wie bereits erwähnt, entsprechen die neuen 16 Phenyl-9-deoxy-9-methylen-PGF-artigen Verbindungen sowie die neuen p-substituierten Phenylester gemäss vorliegender Erfindung, insbesondere die als bevorzugt bezeichneten Verbindungen, den bisher bekannten 9-Deoxy-9-methylen-PGF-artigen Säuren und Estern insofern, als diese neuen 16-Phenyl-PGF-artigen Verbindungen und Ester die gleichen prostaglandinartigen biologischen Reaktionen hervorrufen wie die bekannten Säuren und Ester. Die erfindungsgemässen 16-Phenyl-PGF-artigen Verbindungen und p-substituierten Phenylester sind für alle bekannten Zwecke brauchbar, für die die entsprechenden bekannten Säuren und Ester bisher verwendet werden, und sie können in gleicher Weise wie diese bekannten Säuren und Ester eingesetzt werden.

Die bisher bekannten 9-Deoxy-9-methylen-PGF-artigen Säuren und Ester sind wirksam bezüglich der Verursachung verschiedener biologischer Reaktionen bei geringen Dosen. Diese freien Säuren und Ester zeigen wesentliche biologische Aktivität bei verschiedener Art der Verabreichung, wobei ihre bei oraler Verabreichung hervorgerufene prostaglandinartige Wirkung unbequem kurz anhält oder wobei bei oraler Verabreichung in therapeutischen Dosen unerwünschte Nebeneffekte auftreten.

Im Gegensatz dazu sind die neuen erfindungsgemässen Verbindungen bezüglich ihrer bei oraler Verabreichung hervorgerufenen biologischen Reaktionen wesentlich nützlicher, da sie eine überraschende Verlängerung der prostaglandinartigen Wirkung ergeben, wobei gleichzeitig das Auftreten unerwünschter Nebeneffekte verringert wird. Die Verlängerung der oralen Wirksamkeit ist besonders ausgeprägt bei der Verwendung der erfindungsgemässen prostaglandinartigen Verbindungen als Regulatoren der Zeugungs- und Empfängnisfähigkeit bei sämtlichen Säugetieren (als Regulatoren von Menstruation oder Östrus, als Mittel zur Einleitung der Wehen und Mittel zum Abort), und bei der Verwendung als Antiasthmatica und als antithrombotische Mittel.

Die neuen Prostaglandin-Analoga sind daher stets brauchbar, wenn die Therapie ein pharmakologisches Mittel zur Inhibierung der Blutplättchenaggregation erfordert, zur Verminderung der Haftneigung der Plättchen oder zur Beseitigung oder Verhütung der Bildung von Thromben beim Menschen und Säugetieren wie Kaninchen und Ratten. Die Verbindungen sind zum Beispiel brauchbar bei der Behandlung und Verhütung von Myocard-Infarkten, bei post-operativen Thrombosen und zur Aufrechterhaltung der Durchlässigkeit von Gefässpfropfen nach chirurgischem Eingriff. Die neuen prostaglandinartigen Verbindungen sind ferner brauchbar zur Behandlung von Krankheitszuständen wie Atherosclerose, Arteriosclerose, Blutgerinnung aufgrund von Lipämie oder anderen klinischen Zuständen, bei denen die zugrunde liegende Ätiologie mit einem Lipid-Ungleichgewicht oder Hyperlipidämie verbunden ist. Für die genannten Zwecke können die vorliegenden Prostaglandine systemisch verabreicht werden, zum Beispiel intravenös, subcutan, intramuskulär oder in Form steriler Implantate zur verlängerten Wirkung. Die überraschend verlängerte orale Wirkung dieser Verbindungen lässt die orale Verabreichung jedoch zum bevorzugten Verabreichungsweg werden.

Die vorliegend beschriebenen Verbindungen sind auch brauchbar bei der Behandlung von Asthma, wobei sie zum Beispiel als Bronchiendilatoren oder Inhibitoren von Mediatoren (wie zum Beispiel SRS-A und Histamin) wirken, die von durch einen Antigen/Antikörper-Komplex aktivierten Zellen freigesetzt werden. Diese Verbindungen bekämpfen daher Krämpfe und erleichtern das Atmen bei Krankheiten wie Bronchialasthma, Bronchitis, Bronchiektase, Pneumonie und Ephysem. Für die genannten Zwecke können die

Verbindungen in verschiedenen Dosierungsformen gegeben werden, vorzugsweise jedoch oral in Form von Tabletten, Kapseln oder Flüssigkeiten oder durch Inhalation in Form von Aerosolen oder Lösungen für Vernebelungsgeräte, oder durch Schnupfen in Form von Pulver. Man gibt z.B. Dosen von etwa 0,01 bis 5 mg/kg Körpergewicht ein- bis viermal täglich, wobei die genaue Menge von Alter, Gewicht und Zustand des Patienten und der Häufigkeit und Art der Verabreichung abhängt. Für den genannten Zweck können die Verbindungen gegebenenfalls mit anderen Antiasthmatica kombiniert werden, zum Beispiel mit Sympathomimetika, (Isoproterenol, Phenylephrin, Epinephrin usw.), Xanthinderivaten (Theophyllin und Aminophyllin) und Corticosteroiden (ACTH und Prednisolon). Bezüglich der Verwendung dieser Verbindungen vergleiche die US-PS 3 644 638.

Die vorliegenden Verbindungen sind auch brauchbar anstelle von Oxytocin zur Einleitung der Wehen beim Menschen und bei tragenden weiblichen Tieren, einschliesslich Kühen, Schafen und Schweinen, und zwar bei oder nahe dem Geburtszeitpunkt, oder bei tragenden Tieren bei intrauterinem Tod des Fötus von etwa 20 Wochen vor dem Geburtszeitpunkt an. Zu diesem Zweck kann die Verbindung intravenös in einer Dosis von 0,01 bis 50 µg/kg Körpergewicht pro Minute bis oder nahezu bis zur Beendigung der zweiten Wehenstufe infundiert werden, das heisst der Ausstossung des Fötus. Die Verbindungen sind besonders brauchbar ein oder mehrere Wochen nach dem Geburtszeitpunkt, wenn die natürlichen Wehen nicht begonnen haben, oder 12 bis 16 Stunden nach dem Reißen der Membran und fehlendem Einsatz der natürlichen Wehen. Eine andere Art der Verabreichung ist insbesondere die orale Verabreichung, die bei diesen Verbindungen bevorzugt wird.

Die neuen Verbindungen eignen sich auch zur Steuerung des Empfängniszyklus beim Menschen und menstruierenden weiblichen Säugetieren. Unter menstruierenden weiblichen Säugetieren werden Tiere verstanden, die die zur Menstruation erforderliche Reife besitzen und noch nicht so alt sind, dass die reguläre Menstruation aufgehört hat. Für den genannten Zweck kann das Prostaglandin oral in einer Menge von 0,01 bis etwa 20 mg/kg Körpergewicht verabreicht werden, zweckmässig während eines Zeitraums, der etwa zum Zeitpunkt der Ovulation beginnt und etwa zum Zeitpunkt der Menses oder direkt vorher endet. Die Verabreichung kann auch intravaginal und intrauterin erfolgen. Auch kann die Ausstossung eines Embryo oder Fötus durch ähnliche Verabreichung der Verbindung während des ersten oder zweiten Trimesters der normalen Tragzeit oder Schwangerschaft bewirkt werden.

Schliesslich eignen sich diese Verbindungen bei Haustieren als Mittel zum Abort (insbesondere bei zur Schlachtung vorgesehenen Färsen), zur Feststellung des Östrus und zur Regulierung oder Synchronisierung des Östrus. Die für diese Behandlung geeigneten Haustiere sind Pferde, Rindvieh, Schafe und Schweine. Die Regulierung oder Synchronisierung des Östrus erlauben eine wirksamere Beeinflussung von Empfängnis und Wehen, indem sie ermöglichen, dass alle weiblichen Tiere in kurzen, vorbestimmten Zeiträumen brünstig sind, wodurch zum Beispiel die künstliche Besamung erleichtert wird. Diese Synchronisierung führt zu einem höheren Prozentanteil an Lebendgeburten als bei natürlichem Ablauf. Die Verbindung kann injiziert oder in einer Futterration in Mengen von 0,1 bis 100 mg pro Tier verabreicht werden und sie kann mit anderen Mitteln wie Steroiden kombiniert werden. Die Dosierungsschemata hängen von der behandelten Tierart ab. Beispielsweise kehren Stuten bei Verabreichung des Prostaglandins 5 bis 8 Tage nach der Ovulation zum Östrus zurück. Rindvieh wird z.B. in regelmässigen Abständen während eines Dreiwochen-Zeit-

raums behandelt, wobei alle Tiere gleichzeitig zum Östrus gebracht werden.

In dem folgenden Beispiel wurden die Infrarot-Absorptionsspektren mit einem Spektrophotometer Perkin-Elmer Modell 421 aufgenommen. Falls nichts anderes angegeben, wurden unverdünnte Proben verwendet. Die Ultraviolett-spektren wurden mit einem Spektrophotometer Cary Modell 15 aufgenommen. Die kernmagnetischen Resonanzspektren wurden mit einem Spektrophotometer Varian A-60, A-60D oder T-60 in Deuteriochloroformlösung mit Tetramethylsilan als innerem Standard (feld abwärts) aufgenommen. Die Massenspektren wurden mit einem doppelt fokussierenden hochauflösenden Massenspektrometer CEG Modell 110B oder einem Gaschromatograph/Massenspektrometer LKB Modell 9000 aufgenommen. Falls nichts anderes angegeben, wurden Trimethylsilylderivate verwendet.

Das Lösungsmittelsystem A-IX, das bei der Dünnschichtenchromatographie verwendet wurde, besteht aus Ethylacetat/Essigsäure/2,2,4-Trimethylpentan/Wasser im Verhältnis 90:20:50:100 [siehe M. Hamberg und B. Samuelsson, J. Biol. Chem. 241, 257 (1956)]. Unter Skellysolle B (SSB) wird ein Gemisch isomerer Hexane verstanden. Unter Silicagel-Chromatographie werden die Eluierung, das Sammeln der Fraktionen und Vereinigen derjenigen Fraktionen verstanden, die gemäss Dünnschichtenchromatogramm das reine Produkt frei von Ausgangsmaterial und Verunreinigungen enthalten.

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

Präparat

16-Phenyl-17,18,19,20-tetranor-PGF₂ und dessen Bis-(tetrahydropyranyläther)

A. Eine 57%ige Natriumhydrid-Dispersion in Mineralöl (6,56 g Natriumhydrid) in 500 ml Tetrahydrofuran wird auf 0°C abgekühlt, dann wird im Verlauf von 30 Min. eine Lösung von 2-Oxo-3-phenylpropylphosphonsäuredimethylester in 80 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Das Gemisch wird 1 Std. bei 25°C gerührt und dann auf 0°C abgekühlt. Zu der abgekühlten Lösung werden 42,7 g 3α-Benzoyloxy-5α-hydroxy-2β-carboxaldehyd-1α-cyclopentanessigsäure-γ-lacton in 300 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Das Gemisch wird 3 Std. bei 25°C gerührt und dann mit 15 ml Essigsäure versetzt. Nach dem Abdunsten des Tetrahydrofuran-Lösungsmittels durch Rotationsverdampfung wird der Rückstand mit Wasser verdünnt und mit Methylenchlorid extrahiert. Der Extrakt wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei vermindertem Druck eingedunstet. Das Rohprodukt wird aus Ethylacetat kristallisiert, dabei werden 33,7 g 3α-Benzoyloxy-5α-hydroxy-2β-(3-oxo-4-phenyl-trans-1-butenyl)-1α-cyclopentanessigsäure-γ-lacton vom F. 126 bis 128°C erhalten.

B. Zu einer Suspension von 60,5 g Zinkchlorid in 350 ml 1,2-Dimethoxyethan, die bei Raumtemperatur gehalten wird, werden unter Rühren 16,7 g Natriumborhydrid zugegeben. Das Gemisch wird dann 18 Std. bei 25°C gerührt und auf 0°C abgekühlt. Die kalte Lösung wird mit 43,7 g des Reaktionsprodukts gemäss Teil A in 350 ml Dimethoxyethan versetzt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und noch 1 Std. gerührt. Dann wird wieder auf 0°C abgekühlt und anschliessend werden 200 ml 1molare wässrige Natriumbisulfatlösung unter Rühren zugegetropft. Unter Rühren wird das Gemisch sodann in Eis

und gesättigte Natriumchloridlösung gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetatextrakte werden mit gesättigter Natriumchloridlösung und wässriger Natriumbicarbonatlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Beim Eindampfen bei vermindertem Druck erhält man das rohe 3 α -Benboyloxy-5 α -hydroxy-2 β -[(3RS)-3-hydroxy-4-phenyl-trans-1-butenyl]-1 α -cyclopentanessigsäure- γ -lacton. Durch Chromatographieren an 3,1 g mit 40% Ethylacetat in Hexan gepacktem Silicagel erhält man die reinen 3S- und 3R-Isomeren.

C. Zu einer Lösung von 20 g des (3R)-3-Hydroxy-Isomeren gemäss Teil B in 230 ml Methanol werden unter Rühren 7,1 g Kaliumcarbonat zugegeben. Das resultierende Gemisch wird 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt und dann wird das Methanol bei vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird mit Eiswasser verdünnt und mit verdünnter Kaliumbisulfatlösung angesäuert. Die Ethylacetatextrakte werden mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt, wobei man das rohe 3 α ,5 α -Dihydroxy-2 β -(3 α -hydroxy-4-phenyl-trans-1-butenyl)-1 α -cyclopentanessigsäure- γ -lacton erhält. Beim Chromatographieren mit 80 bis 100% Ethylacetat in Skellysolve B wird das reine Lactondiol gewonnen.

D. Eine Lösung von 12,7 g des Reaktionsprodukts gemäss Teil C und 310 ml Methylenchlorid wird mit 930 mg Pyridinhydrochlorid und 68 ml frisch destilliertem Dihydropyran versetzt. Die resultierende Lösung wird in Stickstoffatmosphäre bei Raumtemperatur 18 Std. gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch mit 400 ml Ethylacetat verdünnt, auf 0°C abgekühlt und mit 100 ml wässriger Natriumbicarbonatlösung behandelt. Wässrige und organische Phase werden getrennt und die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und bei vermindertem Druck eingengt. Man erhält 18,59 g 3 α ,5 α -Dihydroxy-2 β -(3 α -hydroxy-4-phenyl-trans-1-butenyl)-1 α -cyclopentanessigsäure- γ -lacton-bis-(tetrahydropyranyläther) als farbloses Öl. Dieses Material wird im folgenden Teil E ohne weitere Reinigung eingesetzt.

E. Eine Lösung von 18,5 g des Reaktionsprodukts gemäss Teil D in 200 ml Toluol wird in Stickstoffatmosphäre auf -78°C abgekühlt. Dann werden 155 ml einer 0,56molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid und Toluol im Verlauf von 30 Min. zugetropft, worauf noch 30 Min. bei -78°C gerührt wird. Zum resultierenden Gemisch werden 45 ml Wasser und 70 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird dann mit weiteren 300 ml Toluol verdünnt und auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Dann wird noch 2 Std. bei 25°C gerührt. Anschliessend wird das Gemisch durch Diatomeenerde filtriert. Die Feststoffe werden mit Benzol und Ethylacetat gewaschen und das vereinigte Filtrat wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei vermindertem Druck eingengt, wobei man den rohen 3 α ,5 α -Dihydroxy-2 β -(3 α -hydroxy-4-phenyl-trans-1-butenyl)-1 α -cyclopentanacetaldehyd- γ -lactol-bis-(tetrahydropyranyläther) erhält; $R_f = 0,55$ (Dünnschichtenchromatogramm an Silicagel in Ethylacetat).

F. Eine 50%ige Natriumhydrid-Dispersion in Mineralöl (11,63 g Natriumhydrid) in 400 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxid wird in Stickstoff 90 Min. bei 60 bis 65°C gerührt. Die resultierende Lösung wird auf 15 bis 20°C abgekühlt und mit 53,7 g 4-Carboxybutyltriphenylphosphoniumbromid versetzt. Dann wird 45 Min. bei Raumtemperatur gerührt, worauf das Reaktionsgemisch auf 15°C abgekühlt und mit 18 g des Reaktionsprodukts gemäss Teil F in 200 ml Dimethylsulfoxid versetzt wird. Dieses Gemisch

wird 2 Std. bei 25°C gerührt und anschliessend in ein Gemisch aus 500 ml wässriger Ammoniumchloridlösung, Eis, Wasser (500 ml) und Diethyläther (800 ml) gegossen. Die Diethylätherextrakte (3 bis 500 ml-Extrakte) werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und bei vermindertem Druck eingengt. Das so erhaltene Produkt wird an 2 kg mit Säure gewaschen und mit 20% Ethylacetat und Hexan gepacktem Silicagel chromatographiert. Beim Eluieren mit 40 bis 60% Ethylacetat in Hexan werden 18,59 g reiner 16-Phenyl-17,18,19,20-tetranor-PGF_{2 α} -11,15-bis-(tetrahydropyranyläther) erhalten.

G. Eine Lösung von 2 g des Reaktionsprodukts gemäss Teil F in 50 ml Aceton wird auf -20°C abgekühlt, dann werden 1,5 ml Jones-Reagens zugetropft. Nach 10 Min. bei -20°C wird 1 ml Isopropanol zugegeben und das Gemisch wird noch 15 Min. bei -20°C gerührt. Dann wird das resultierende Gemisch mit 500 ml kaltem Wasser verdünnt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die Extrakte werden mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und bei vermindertem Druck eingengt, wobei man den 16-Phenyl-17,18,19,20-tetranor-PGF₂-bis-(tetrahydropyranyläther) erhält.

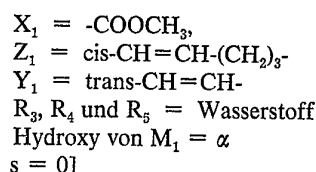
Der in obigem Absatz beschriebene Tetrahydropyranyläther kann wie folgt zum Diol hydrolysiert werden:

Der 16-Phenyl-17,18,19,20-tetranor-PGF₂-bis-(tetrahydropyranyläther) wird in 9 ml Tetrahydrofuran gelöst und die Lösung wird mit 16 ml Essigsäure und 30 ml Wasser verdünnt. Dann wird 2 Std. bei 40°C in Stickstoffatmosphäre gerührt und anschliessend mit 300 ml Wasser verdünnt. Das verdünnte Gemisch wird lyophilisiert und der Rückstand wird an 300 g mit Säure gewaschenem und mit 60% Ethylacetat und Hexan gepacktem Silicagel chromatographiert. Beim Eluieren mit 60 bis 80% Ethylacetat in Hexan erhält man 300 mg reines 16-Phenyl-17,18,19,20-tetranor-PGE₂, das beim Umkristallisieren aus Ethylacetat/Hexan 207 mg Produkt vom F. 88 bis 89°C ergibt; Infrarot-Absorption bei 3480, 3000, 1735, 1715, 1605, 1495, 1265, 1255, 1190, 1095. 990 und 705 cm⁻¹. Peaks im Massenspektrum bei 354, 336, 318 und 281.

Beispiel

9-Deoxy-9-methylen-16-phenyl-17,18,19,20-tetranor-PGF₂-methylester

[Formel I:



und die betreffende freie Säure.

A. 16-Phenyl-17,18,19,20-tetranor-PGE₂-bis-(tetrahydropyranyläther)-Herstellung siehe Präparat, Teil G- in 100 ml Acetonitril wird mit 12 ml Methyliodid und 6 ml N,N-Diisopropylethylamin versetzt. Das resultierende Gemisch wird 4 Std. bei Raumtemperatur gerührt und dann in Eis und gesättigte Natriumchloridlösung gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser, verdünnter Natriumbisulfatlösung, wässriger Natriumbicarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat und Einengen bei vermindertem Druck erhält man den rohen 16-Phenyl-17,18,19,20-tetranor-PGE₂-methylester-bis-(tetrahydropyranyläther).

B. Zu einer Lösung von 2,0 g Methylphenyl-N-methylsulfoximin in 45 ml Tetrahydrofuran von 0°C werden unter

Rühren 4 ml 2,94molares Methylmagnesiumchlorid (in Tetrahydrofuran) zugegeben. Die Zugabe erfolgt im Verlauf von 5 bis 10 Minuten, und nach weiteren 15 Min. bei 0°C wird die resultierende Sulfoximinlösung auf -78°C abgekühlt und zu einer ebenfalls bei -78°C befindlichen Lösung von 4,1 g des Reaktionsprodukts gemäss Teil A in 25 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Nachdem die Zugabe im Verlauf von 10 Min. beendet ist, wird das Reaktionsgemisch 3 Std. bei -78°C gerührt. Dann wird eine weitere Portion des Sulfoximinanion wie oben hergestellt und zum Reaktionsgemisch zugegeben, bis die dünnschichtenchromatographische Analyse anzeigt, dass die Umsetzung beendet ist. Dann wird das Reaktionsgemisch in 160 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung und Eis gegossen und mit Diethylether extrahiert. Die Diethyletherextrakte werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und bei vermindertem Druck eingengt, wobei man ein Rohprodukt erhält.

Dieses Rohprodukt wird in 250 ml Tetrahydrofuran, 40 ml Wasser und 40 ml Essigsäure gelöst. Das Gemisch wird dann mit gemäss Teil C hergestelltem Aluminiumamalgam behandelt. Die resultierende graue Suspension wird in einem Wasserbad von 15 bis 20°C 1½ Std. gerührt und dann durch eine Schicht aus Diatomeenerde filtriert. Der Filterkuchen wird mit Tetrahydrofuran gewaschen und die vereinigten Filtrate werden bei vermindertem Druck eingengt. Der so erhaltene Rückstand wird mit gesättigter Natriumchloridlösung verdünnt und mit 40% Ethylacetat und Hexan extrahiert. Die Extrakte werden mit gesättigter Natriumchloridlösung, Natriumphosphatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Einengen bei vermindertem Druck erhält man den rohen 9-Deoxy-9-methylen-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-PGF₂-methylester-bis(tetrahydropyranyl-äther).

C. Das in Teil B verwendete Aluminiumamalgam wurde hergestellt aus Aluminium-Metallpulver von 0,84 mm Teilchengrösse, das zweimal mit je 40 ml Diethylether und zweimal mit 40 ml Methanol gewaschen wurde. Das gewaschene Aluminiummetall wurde mit 8,7 g Quecksilber (II)-chlorid in 400 ml Wasser versetzt. Diese Suspension wird etwa 45 Sek. bewegt und dann abdekantiert. Das resultierende Amalgam wird nacheinander mit Methanol und Diethylether gewaschen und sofort verwendet.

D. Das rohe Reaktionsprodukt gemäss Teil B wird in 15 ml Tetrahydrofuran gelöst, die Lösung wird mit 30 ml Wasser und 75 ml Essigsäure verdünnt und 2½ Std. bei 40°C gerührt. Das resultierende Gemisch wird in gesättigte Natriumchloridlösung gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetatextrakte werden mit verdünnter Natriumphosphatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Beim Einengen bei vermindertem Druck erhält man 4,0 g der rohen Titelverbindung. Dieses Rohprodukt wird an 400 g mit 20% Ethylacetat und Hexan gepacktem Silicagel chromatographiert. Beim Eluieren mit 40 bis 70% Ethylacetat in Hexan werden 1,01 g reiner 9-Deoxy-9-methylen-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-PGF₂-methylester erhalten, IR-Absorptionen bei 3550, 3050, 1745, 1660, 1440, 1080, 1030, 970, 885, 750 und 700 cm⁻¹. Das Massenspektrum des Trimethylsilylderivats zeigt einen hohen Auflösungsspeak bei 513, 2856 (entmethyliertes Molekülion) und weitere Peaks bei 528 (Molekülion), 497, 437, 407, 347, 257 und 91.

NMR-Absorptionen bei 7,22, 5,70-5,20, 5,0-4,8, 4,5-4,0, 3,85-3,45 und 3,15 δ.

E. Eine Lösung von 908 mg des Reaktionsprodukts gemäss Teil D (Methylester) in 20 ml Methanol wird mit 10 ml wässriger 2n-Natriumhydroxidlösung behandelt. Die resul-

tierende Lösung wird 4½ Std. bei 25°C gerührt, dann wird das Reaktionsgemisch auf 0°C abgekühlt. Beim Verdünnen mit Eiswasser und Ansäuern mit verdünnter Natriumbisulfatlösung unter anschliessender Extraktion mit Ethylacetat erhält man das rohe 9-Deoxy-9-methylen-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-PGF₂. Dieses Rohprodukt wird an 200 g mit Säure gewaschenem und in 30% Aceton und Hexan gepacktem Silicagel chromatographiert. Beim Eluieren mit 40% Aceton und Hexan werden 829 g der reinen Titelsäure erhalten, IR-Absorptionen bei 3400, 1720, 1660, 1240, 1050, 975, 890, 750 und 700 cm⁻¹, NMR-Absorptionen bei 7,35-7,10, 5,6-5,10, 5,0-4,75 und 4,45-3,45 δ. Das Massenspektrum des Trimethylsilylderivats zeigt ein Molekülion bei 585 und einen hohen Auflösungsspeak bei 571, 3095 (de-methyliertes Molekülion), weitere Peaks bei 495, 481, 405, 315, 243 und 91.

Nach dem Verfahren des Präparates und des Beispiels sowie den Verfahren der US-PS 4 060 534 werden die verschiedenen anderen, vorliegend beschriebenen 16-Phenyl-9-deoxy-9-methylen-PGF-artigen Verbindungen erhalten.

Insbesondere erhält man nach dem Verfahren des obigen Beispiels bei Verwendung der verschiedenen, in der US-PS 4 060 534 beschriebenen 9-Deoxy-9-methylen-PGF-artigen Säuren die entsprechenden p-substituierten Phenylester mit folgenden Abwandlungen der Seitenkette:

- 16-Methyl-,
- 16,16-Dimethyl-,
- 16-Fluor-,
- 16,16-Difluor-,
- 17-Phenyl-18,19,20-trinor-,
- 17-(m-Trifluormethylphenyl)-18,19,20-trinor-,
- 17-(m-Chlorphenyl)-18,19,20-trinor-,
- 17-(p-Fluorphenyl)-18,19,20-trinor-,
- 16-Methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-,
- 16,16-Dimethyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-,
- 16-Fluor-17-phenyl-18,19,20-trinor-,
- 16,16-Difluor-17-phenyl-18,19,20-trinor-,
- 16-Phenyl-17,18,19,20-tetranor-,
- 16-(m-Trifluormethylphenyl)-17,18,19,20-tetranor-,
- 16-(m-Chlorphenyl)-17,18,19,20-tetranor-,
- 16-(p-Fluorphenyl)-17,18,19,20-tetranor-,
- 16-Phenyl-18,19,20-trinor-,
- 16-Methyl-16-phenyl-18,19,20-trinor-,
- 16-Phenoxy-17,18,19,20-tetranor-,
- 16-(m-Trifluormethylphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-,
- 16-(m-Chlorphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-,
- 16-(p-Fluorphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-,
- 16-Phenoxy-18,19,20-trinor-,
- 16-Methyl-16-phenoxy-18,19,20-trinor-,
- 13,14-Didehydro-,
- 16-Methyl-13,14-didehydro-,
- 16,16-Dimethyl-13,14-didehydro-,
- 16-Fluor-13,14-didehydro-,
- 16,16-Difluor-13,14-didehydro-,
- 17-Phenyl-18,19,20-trinor-13,14-didehydro-,
- 17-(m-Trifluormethylphenyl)-18,19,20-trinor-13,14-didehydro-,
- 17-(m-Chlorphenyl)-18,19,20-trinor-13,14-didehydro-,
- 17-(p-Fluorphenyl)-18,19,20-trinor-13,14-didehydro-,
- 16-Methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-didehydro-,
- 16,16-Dimethyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-didehydro-,
- 16-Fluor-17-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-didehydro-,
- 16,16-Difluor-17-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-didehydro-,
- 16-Phenyl-17,18,19,20-tetranor-13,14-didehydro-,
- 16-(m-Trifluormethylphenyl)-17,18,19,20-tetranor-13,14-didehydro-,
- 16-(m-Chlorphenyl)-17,18,19,20-tetranor-13,14-didehydro-,
- 16-Phenyl-18,19,20-trinor-13,14-didehydro-,

- 16-Methyl-16-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-didehydro-,
16-Phenoxy-17,18,19,20-tetranor-13,14-didehydro-,
16-(m-Trifluormethylphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-13,14-
-didehydro-,
16-(m-Chlorphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-13,14-didehydro-,
16-Phenoxy-18,19,20-trinor-13,14-didehydro-,
16-Methyl-16-phenoxy-18,19,20-trinor-13,14-didehydro-,
13,14-Dihydro-,
16-Methyl-13,4-dihydro-,
16,16-Dimethyl-13,14-dihydro-,
16-Fluor-13,14-dihydro-,
16,16-Difluor-13,14-dihydro-,
17-Phenyl-18,19,20-trinor-13,14-dihydro-,
17-(m-Trifluormethylphenyl)-18,19,20-trinor-13,14-dihydro-,
17-(m-Chlorphenyl)-18,19,20-trinor-13,14-dihydro-,
17-(p-Fluorphenyl)-18,19,20-trinor-13,14-dihydro-,
16-Methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-dihydro-,
16,16-Dimethyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-dihydro-,
16-Fluor-17-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-dihydro-,
16,16-Difluor-17-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-dihydro-,
16-Phenyl-17,18,19,20-tetranor-13,14-dihydro-,
16-(m-Trifluormethylphenyl)-17,18,19,20-tetranor-13,14-di-
hydro-,
16-(m-Chlorphenyl)-17,18,19,20-tetranor-13,14-dihydro-,
16-(p-Fluorphenyl)-17,18,19,20-tetranor-13,14-dihydro-,
16-Phenyl-18,19,20-trinor-13,14-dihydro-,
16-Methyl-16-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-dihydro-,
16-Phenoxy-17,18,19,20-tetranor-13,14-dihydro-,
16-(m-Trifluormethylphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-13,14-
-Dihydro-,
16-(m-Chlorphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-13,14-dihydro-,
16-(p-Fluorphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-13,14-dihydro-,
16-Phenoxy-18,19,20-trinor-13,14-dihydro-,
16-Methyl-16-phenoxy-18,19,20-trinor-13,14-dihydro-,
2,2-Difluor-,
2,2-Difluor-16-methyl-,
2,2-Difluor-16,16-dimethyl-,
2,2-Difluor-16-fluor-,
2,2-Difluor-16,16-difluor-,
2,2-Difluor-17-phenyl-18,19,20-trinor-,
2,2-Difluor-17-(m-trifluormethylphenyl)-18,19,20-trinor-,
2,2-Difluor-17-(m-chlorphenyl)-18,19,20-trinor-,
2,2-Difluor-17-(p-fluorphenyl)-18,19,20-trinor-,
2,2-Difluor-16-methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-,
2,2-Difluor-16,16-dimethyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-,
2,2-Difluor-16-fluor-17-phenyl-18,19,20-trinor-,
2,2-Difluor-16,16-difluor-17-phenyl-18,19,20-trinor-,
2,2-Difluor-16-phenyl-17,18,19,20-tetranor-,
2,2-Difluor-16-(m-trifluormethylphenyl)-17,18,19,20-tetra-
nor-,
2,2-Difluor-16-(m-chlorphenyl)-17,18,19,20-tetranor-,
2,2-Difluor-16-(p-fluorphenyl)-17,18,19,20-tetranor-,
2,2-Difluor-16-phenyl-18,19,20-trinor-,
2,2-Difluor-16-methyl-16-phenyl-18,19,20-trinor-,
2,2-Difluor-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-,
2,2-Difluor-16-(m-trifluormethylphenoxy)-17,18,19,20-
-tetranor-,
2,2-Difluor-16-(m-chlorphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-,
2,2-Difluor-16-(p-fluorphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-,
2,2-Difluor-16-phenoxy-18,19,20-trinor-,
2,2-Difluor-16-methyl-16-phenoxy-18,19,20-trinor-,
2,2-Difluor-16-methyl-13,14-didehydro-,
2,2-Difluor-16,16-dimethyl-13,14-didehydro-,
2,2-Difluor-16-fluor-13,14-didehydro-,
2,2-Difluor-16,16-difluor-13,14-didehydro-,
2,2-Difluor-17-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-didehydro-,
2,2-Difluor-17-(m-trifluormethylphenyl)-18,19,20-trinor-
-13,14-didehydro-,
2,2-Difluor-17-(m-chlorphenyl)-18,19,20-trinor-13,14-dide-
hydro-,
2,2-Difluor-17-(p-fluorphenyl)-18,19,20-trinor-13,14-dide-
hydro-,
2,2-Difluor-16-methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-di-
hydro-,
2,2-Difluor-16,16-dimethyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-
-dihydro-,
2,2,16-Trifluor-17-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-dihydro-,
2,2,16,16-Tetrafluor-17-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-di-
hydro-,
2,2-Difluor-16-phenyl-17,18,19,20-tetranor-13,14-dihydro-,
2,2-Difluor-16-(m-trifluormethylphenyl)-17,18,19,20-tetranor-
-13,14-dihydro-,
2,2-Difluor-16-(m-chlorphenyl)-17,18,19,20-tetranor-13,14-
-dihydro-,
2,2-Difluor-16-(p-fluorphenyl)-17,18,19,20-tetranor-13,14-
-dihydro-,
2,2-Difluor-16-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-dihydro-,
2,2-Difluor-16-methyl-16-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-di-
hydro-,
2,2-Difluor-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-13,14-dihydro-,
2,2-Difluor-16-(m-trifluormethylphenyl)-17,18,19,20-tetra-
nor-13,14-dihydro-,
2,2-Difluor-16-(m-chlorphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-13,14-
-dihydro-,
2,2-Difluor-16-(p-fluorphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-13,14-
-dihydro-,
2,2-Difluor-16-phenoxy-18,19,20-trinor-13,14-dihydro-,
2,2-Difluor-16-methyl-16-phenoxy-18,19,20-trinor-13,14-
-dihydro-,
3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-4,5,6-trinor-,
3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-4,5,6-trinor-16-methyl-,

- 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-4,5,6-trinor-16,16-dimethyl-,
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-4,5,6-trinor-16-fluor-,
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-4,5,6-trinor-16,16-difluor-,
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-17-phenyl-4,5,6,18,19,20-hexa-
 nor-,
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-17-(m-trifluormethylphenyl)-
 -4,5,6,18,19,20-hexanor-,
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-17-(m-chlorophenyl)-4,5,6,18,19,-
 20-hexanor-,
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-17-(p-fluorophenyl)-4,5,6,18,19,20-
 -hexanor-,
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16-methyl-17-phenyl-4,5,6,18,-
 19,20-hexanor-,
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16,16-dimethyl-17-phenyl-4,5,-
 6,18,19,20-hexanor-,
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16-fluor-17-phenyl-4,5,6,18,19,
 20-hexanor-,
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16,16-difluor-17-phenyl-4,5,6,-
 18,19,20-hexanor-,
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16-phenyl-4,5,6,17,18,19,20-
 -heptanor-,
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16-(m-trifluormethylphenyl)-
 -4,5,6,17,18,19,20-heptanor-,
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16-(m-chlorophenyl)-4,5,6,17,18,-
 19,20-heptanor-,
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-4,5,6-trinor-16-(p-fluorophenyl)-
 -4,5,6,17,18,19,20-heptanor-,
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16-phenyl-4,5,6,18,19,20-hexa-
 nor-,
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16-methyl-16-phenyl-4,5,6,18,-
 19,20-hexanor-,
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16-phenoxy-4,5,6,17,18,19,20-
 -heptanor-,
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16-(m-trifluormethylphenoxy)-
 -4,5,6,17,18,19,20-heptanor-,
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16-(m-chlorophenoxy)-4,5,6,17,-
 18,19,20-heptanor-,
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16-(p-fluorophenoxy)-4,5,6,17,18,-
 19,20-heptanor-,
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16-phenoxy-4,5,6,18,19,20-
 -hexanor-,
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16-methyl-16-phenoxy-4,5,6,-
 18,19,20-hexanor-,
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-4,5,6-trinor-13,14-didehydro-,
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-4,5,6-trinor-16-methyl-13,14-di-
 dehydro-,
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-4,5,6-trinor-16,16-dimethyl-
 -13,14-didehydro-,
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-4,5,6-trinor-16-fluor-13,14-di-
 dehydro-,
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-4,5,6-trinor-16,16-difluor-13,14-
 -didehydro-,
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-17-phenyl-4,5,6,18,19,20-hexa-
 nor-13,14-didehydro-,
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-17-(m-trifluormethylphenyl)-
 -4,5,6,18,19,20-hexanor-13,14-didehydro-,
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-17-(m-chlorophenyl)-4,5,6,18,19,-
 20-hexanor-13,14-didehydro-,
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-17-(p-fluorophenyl)-4,5,6,18,19,-
 20-hexanor-13,14-didehydro-,
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16-methyl-17-phenyl-4,5,6,18,-
 19,20-hexanor-13,14-didehydro-,
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16,16-dimethyl-17-phenyl-
 -4,5,6,18,19,20-hexanor-13,14-didehydro-,
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16-fluor-17-phenyl-4,5,6,18,19,-
 20-hexanor-13,14-didehydro-,
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16,16-difluor-17-phenyl-4,5,6,-
 18,19,20-hexanor-13,14-didehydro-,
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16-phenyl-4,5,6,17,18,19,20-
 -heptanor-13,14-didehydro-,
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16-(m-trifluormethylphenyl)-
 -4,5,6,17,18,19,20-heptanor-13,14-didehydro-,
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16-(m-chlorophenyl)-4,5,6,17,18,-
 19,20-heptanor-13,14-didehydro-,
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16-methyl-16-phenyl-4,5,6,18,-
 19,20-hexanor-13,14-didehydro-,
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16-phenoxy-4,5,6,17,18,19,20-
 -heptanor-13,14-didehydro-,
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16-(m-trifluormethylphenoxy)-
 -4,5,6,17,18,19,20-heptanor-13,14-didehydro-,
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16-(m-chlorophenoxy)-4,5,6,17,-
 18,19,20-heptanor-13,14-didehydro-,
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16-(p-fluorophenoxy)-4,5,6,17,-
 18,19,20-heptanor-13,14-didehydro-,
 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16-phenoxy-4,5,6,18,19,20-
 -hexanor-13,14-didehydro-,

- 5-Oxa-16-methyl-,
 5-Oxa-16,16-dimethyl-,
 5-Oxa-16-fluor-,
 5-Oxa-16,16-difluor-,
 5-Oxa-17-phenyl-18,19,20-trinor-,
 5-Oxa-17-(m-trifluormethylphenyl)-18,19,20-trinor-,
 5-Oxa-17-(m-chlorophenyl)-18,19,20-trinor-,
 5-Oxa-17-(p-fluorophenyl)-18,19,20-trinor-,
 5-Oxa-16-methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-,
 5-Oxa-16,16-dimethyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-,
 5-Oxa-16-fluor-17-phenyl-18,19,20-trinor-,
 5-Oxa-16,16-difluor-17-phenyl-18,19,20-trinor-,
 5-Oxo-16-phenyl-17,18,19,20-tetranor-,
 5-Oxa-16-(m-trifluormethylphenyl)-17,18,19,20-tetranor-,
 5-Oxa-16-(m-chlorophenyl)-17,18,19,20-tetranor-,
 5-Oxa-16-(p-fluorophenyl)-17,18,19,20-tetranor-,
 5-Oxa-16-phenyl-18,19,20-trinor-,
 5-Oxa-16-methyl-16-phenyl-18,19,20-trinor-,
 5-Oxa-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-,
 5-Oxa-16-(m-trifluormethylphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-,
 5-Oxa-16-(m-chlorophenoxy)-17,18,19,20-tetranor-,
 5-Oxa-16-(p-fluorophenoxy)-17,18,19,20-tetranor-,
 5-Oxa-16-phenoxy-18,19,20-trinor-,
 5-Oxa-16-methyl-16-phenoxy-18,19,20-trinor-,
 5-Oxa-13,14-didehydro-,
 5-Oxa-16-methyl-13,14-didehydro-,
 5-Oxa-16,16-dimethyl-13,14-didehydro-,
 5-Oxa-16-fluor-13,14-didehydro-,
 5-Oxa-16,16-difluor-13,14-didehydro-,
 5-Oxa-17-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-didehydro-,
 5-Oxa-17-(m-trifluormethylphenyl)-18,19,20-trinor-13,14-didehydro-,
 5-Oxa-17-(m-chlorophenyl)-18,19,20-trinor-13,14-didehydro-,
 5-Oxa-17-(p-fluorophenyl)-18,19,20-trinor-13,14-didehydro-,
 5-Oxa-16-methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-didehydro-,
 5-Oxa-16,16-dimethyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-didehydro-,
 5-Oxa-16-fluor-17-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-didehydro-,
 5-Oxa-16,16-difluor-17-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-didehydro-,
 5-Oxa-16-phenyl-17,18,19,20-tetranor-13,14-didehydro-,
 5-Oxa-16-(m-trifluormethylphenyl)-17,18,19,20-tetranor-13,14-didehydro-,
 5-Oxa-16-(m-chlorophenyl)-17,18,19,20-tetranor-13,14-didehydro-,
 5-Oxa-16-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-didehydro-,
 5-Oxa-16-methyl-16-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-didehydro-,
 5-Oxa-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-13,14-didehydro-,
 5-Oxa-16-(m-trifluormethylphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-13,14-didehydro-,
 5-Oxa-16-(m-chlorophenoxy)-17,18,19,20-tetranor-13,14-didehydro-,
 5-Oxa-16-(p-fluorophenoxy)-17,18,19,20-tetranor-13,14-didehydro-,
 5-Oxa-16-phenoxy-18,19,20-trinor-13,14-didehydro-,
 5-Oxa-16-methyl-16-phenoxy-18,19,20-trinor-13,14-didehydro-.

- 3,7-Inter-m-phenylen-3-oxa-16-methyl-16-phenoxy-4,5,6,-
18,19,20-hexanor-13,14-dihydro-,
3,7-Inter-m-phenylen-4,5,6-trinor,
3,7-Inter-m-phenylen-4,5,6-trinor-16-methyl-,
3,7-Inter-m-phenylen-4,5,6-trinor-16,16-dimethyl-,
3,7-Inter-m-phenylen-4,5,6-trinor-16-fluor-,
3,7-Inter-m-phenylen-4,5,6-trinor-16,16-difluor-,
3,7-Inter-m-phenylen-17-phenyl-4,5,6,18,19,20-hexanor-,
3,7-Inter-m-phenylen-17-(m-trifluormethylphenyl)-4,5,6,18,-
19,20-hexanor-,
3,7-Inter-m-phenylen-17-(m-chlorophenyl)-4,5,6,18,19,20-
-hexanor-,
3,7-Inter-m-phenylen-17-(p-fluorophenyl)-4,5,6,18,19,20-
-hexanor-,
3,7-Inter-m-phenylen-16-methyl-17-phenyl-4,5,6,18,19,20-
-hexanor-,
3,7-Inter-m-phenylen-16,16-dimethyl-17-phenyl-4,5,6,18,-
19,20-hexanor-,
3,7-Inter-m-phenylen-16-fluor-17-phenyl-4,5,6,18,19,20-
-hexanor-,
3,7-Inter-m-phenylen-16,16-difluor-17-phenyl-4,5,6,18,19,20-
-hexanor-,
3,7-Inter-m-phenylen-16-phenyl-17-phenyl-4,5,6,17,18,18,20-
-heptanor-,
3,7-Inter-m-phenylen-16-(m-trifluormethylphenyl)-4,5,6,17-
18,19,20-heptanor-,
3,7-Inter-m-phenylen-16-(m-chlorophenyl)-4,5,6,17,18,19,20-
-heptanor-,
3,7-Inter-m-phenylen-16-(p-fluorophenyl)-4,5,6,17,18,19,20-
-heptanor-,
3,7-Inter-m-phenylen-16-phenyl-4,5,6,18,19,20-hexanor-,
3,7-Inter-m-phenylen-16-methyl-16-phenyl-4,5,6,18,19,20-
-hexanor-,
3,7-Inter-m-phenylen-16-phenoxy-17-phenyl-4,5,6,18,19,-
20-heptanor-,
3,7-Inter-m-phenylen-16-(m-trifluormethylphenoxy)-4,5,6,-
17,18,19,20-heptanor-,
3,7-Inter-m-phenylen-16-(m-chlorophenoxy)-4,5,6,17,18,19,20-
-heptanor-,
3,7-Inter-m-phenylen-16-(p-fluorophenoxy)-4,5,6,17,18,19,20-
-heptanor-,
3,7-Inter-m-phenylen-16-phenoxy-4,5,6,18,19,20-hexanor-,
3,7-Inter-m-phenylen-16-methyl-16-phenoxy-4,5,6,18,19,20-
-hexanor-,
3,7-Inter-m-phenylen-4,5,6-trinor-13,14-didehydro-,
3,7-Inter-m-phenylen-4,5,6-trinor-16-methyl-13,14-dide-
hydro-,
3,7-Inter-m-phenylen-4,5,6-trinor-16,16-dimethyl-13,14-di-
dehydro-,
3,7-Inter-m-phenylen-4,5,6-trinor-16-fluor-13,14-didehydro-,
3,7-Inter-m-phenylen-4,5,6-trinor-16,16-difluor-13,14-di-
dehydro-,
3,7-Inter-m-phenylen-17-phenyl-4,5,6,18,19,20-hexanor-
-13,14-didehydro-,
3,7-Inter-m-phenylen-17-(m-trifluormethylphenyl)-4,5,6,18,-
19,20-hexanor-13,14-didehydro-,
3,7-Inter-m-phenylen-17-(m-chlorophenyl)-4,5,6,18,19,20-
-hexanor-13,14-didehydro-,
3,7-Inter-m-phenylen-17-(p-fluorophenyl)-4,5,6,18,19,20-
-hexanor-13,14-didehydro-,
3,7-Inter-m-phenylen-16-methyl-17-phenyl-4,5,6,18,19,20-
-hexanor-13,14-didehydro-,
3,7-Inter-m-phenylen-16,16-dimethyl-17-phenyl-4,5,6,18,19,-
20-hexanor-13,14-didehydro-,
3,7-Inter-m-phenylen-16-fluor-17-phenyl-4,5,6,18,19,20-
-hexanor-13,14-didehydro-,
3,7-Inter-m-phenylen-16,16-difluor-17-phenyl-4,5,6,18,19,20-
-hexanor-13,14-didehydro-,
3,7-Inter-m-phenylen-16-phenyl-4,5,6,17,18,19,20-heptanor-
-13,14-dihydro-,
3,7-Inter-m-phenylen-16-(m-trifluormethylphenyl)-4,5,6,17,-
18,19,20-heptanor-13,14-dihydro-,
3,7-Inter-m-phenylen-16-(m-chlorophenyl)-4,5,6,17,18,19,20-
-heptanor-13,14-dihydro-,
3,7-Inter-m-phenylen-16-(p-fluorophenyl)-4,5,6,17,18,19,20-
-heptanor-13,14-dihydro-,
3,7-Inter-m-phenylen-16-methyl-16-phenyl-4,5,6,18,19,20-
-hexanor-13,14-dihydro-,
3,7-Inter-m-phenylen-16-phenoxy-4,5,6,17,18,19,20-hepta-
nor-13,14-dihydro-,
3,7-Inter-m-phenylen-16-(m-trifluormethylphenoxy)-4,5,6,-
17,18,19,20-heptanor-13,14-dihydro-,
3,7-Inter-m-phenylen-16-(m-chlorophenoxy)-4,5,6,17,18,19,-
20-heptanor-13,14-dihydro-,
3,7-Inter-m-phenylen-16-(p-fluorophenoxy)-4,5,6,17,18,19,
20-heptanor-13,14-dihydro-,
3,7-Inter-m-phenylen-16-phenoxy-4,5,6,18,19,20-hexanor-
-13,14-dihydro-,
3,7-Inter-m-phenylen-16-methyl-16-phenoxy-4,5,6,18,19,20-
-hexanor-13,14-dihydro-,
5-Oxa-,