



SCHWEIZERISCHE EIDGENÖSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 D 307/935

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



**PATENTSCHRIFT A5**

(11)

**637 949**

(21) Gesuchsnummer: 2060/82

(62) Teilgesuch von: 1416/77

(22) Anmeldungsdatum: 04.02.1977

(30) Priorität(en):  
04.02.1976 US 655110  
23.08.1976 US 716972  
23.08.1976 US 716960  
23.08.1976 US 716969  
23.08.1976 US 716770  
23.08.1976 US 716771  
22.09.1976 US 725548

(24) Patent erteilt: 31.08.1983

(45) Patentschrift veröffentlicht: 31.08.1983

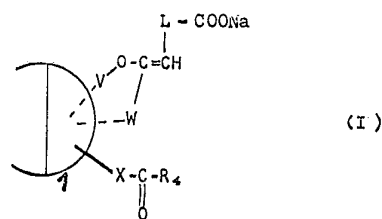
(73) Inhaber:  
The Upjohn Company, Kalamazoo/MI (US)

(72) Erfinder:  
Udo Friedrich Axen, Plainwell/MI (US)  
Ray Allen Johnson, Kalamazoo/MI (US)  
John Edward Pike, Kalamazoo/MI (US)  
Frank Harris Lincoln, Portage/MI (US)  
Robert Charles Kelly, Kalamazoo/MI (US)

(74) Vertreter:  
E. Blum & Co., Zürich

**(54) Verfahren zur Herstellung von neuen Natriumsalzen von Prostaglandinderivaten.**

(57) Natriumsalze von Prostaglandinderivaten der Formel I

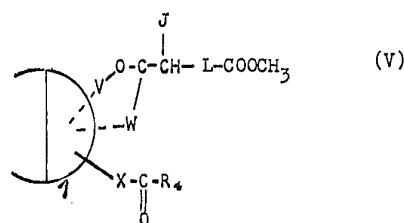


mit einem Dehydrojodierungsreagens erhältlich.

In den Natriumsalzen der Formel I und den Jodverbindungen der Formel V weisen die Substituenten die im Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung auf.

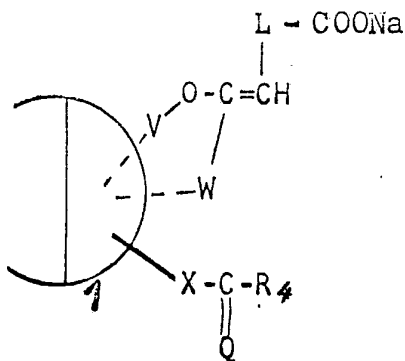
Die Natriumsalze der Formel I besitzen häufig eine längere Wirksamkeit und höhere Selektivität als bisher bekannte Prostaglandinderivate. Sie sind insbesondere aufgrund ihrer guten Löslichkeit auch zur Formulierung von pharmazeutischen Präparaten geeignet, die oral verabreicht werden können.

werden hergestellt, indem man einen entsprechenden Methylester mit einer äquivalenten Menge an Natriumhydroxid verseift. Die entsprechenden Methylester sind durch Umsetzung einer Jodverbindung der Formel V

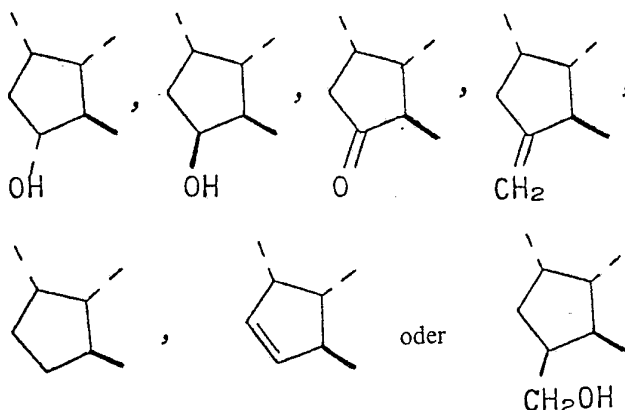


PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Natriumsalzen von Prostaglandinderivaten der Formel I



in welchen  
D<sub>1</sub> eine Gruppierung der Formeln

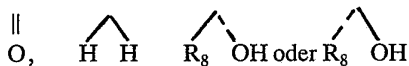


ist,  
L einen Rest der Formel

- (1)  $-(CH_2)_d-C(R_2)_2-$
- (2)  $-CH_2-O-CH_2-Y-$  oder
- (3)  $-CH_2CH=CH-$

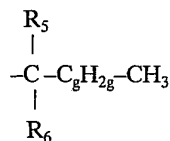
bedeutet, worin  
d 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis 5 ist, die Reste R<sub>2</sub> miteinander gleich oder voneinander verschieden sind und Wasserstoffatome, Methylgruppen oder Fluoratome bedeuten, unter der Voraussetzung, dass der eine Rest R<sub>2</sub> dann nicht die Bedeutung einer Methylgruppe aufweisen darf, wenn der andere Rest R<sub>2</sub> ein Fluoratom ist,

Y eine direkte Bindung oder eine Gruppe der Formel  $-(CH_2)_k-$  bedeutet, worin k 1 oder 2 ist,  
Q eine der folgenden Gruppierungen



ist, worin  
R<sub>8</sub> ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1-4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

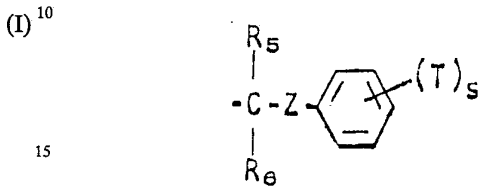
R<sub>4</sub> eine der folgenden Gruppierungen bedeutet:  
(1) eine Gruppe der Formel



in welcher die Gruppierung C<sub>g</sub>H<sub>2g</sub> einen Alkylrest mit 1-9 Kohlenstoffatomen bedeutet, der 1-5 Kohlenstoffatome in der

Kette aufweist, die sich zwischen der Gruppe der Formel  $-CR_5R_6-$  und der endständigen Methylgruppe befindet, R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> miteinander gleich oder voneinander verschieden sind und Wasserstoffatome, Alkylreste mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder Fluoratome bedeuten, unter der Voraussetzung, dass einer der Reste R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> nur dann ein Fluoratom ist, wenn der andere dieser beiden Reste ein Wasserstoffatom oder ebenfalls ein Fluoratom bedeutet,

(2) eine Gruppierung der Formel



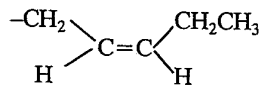
in welcher die Reste T miteinander gleich oder voneinander verschieden sind und Alkylreste mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Fluoratome, Chloratome, Trifluormethylreste oder Reste der Formel  $-OR_7$  bedeuten, worin R<sub>7</sub> ein Wasserstoffatom oder ein Alkylrest mit 1-4 Kohlenstoffatomen ist,

s = 0 oder eine ganze Zahl im Bereich von 1-3 ist, unter der Voraussetzung, dass jedoch nicht mehr als zwei der Reste T eine andere Bedeutung besitzen als diejenige von Alkylgruppen,

Z eine direkte Bindung, eine Oxagruppe der Formel  $-O-$  oder einen Alkylrest der Formel C<sub>1</sub>H<sub>2j</sub>, der 1-9 Kohlenstoffatome aufweist, darstellt, wobei jedoch 1-6 Kohlenstoffatome in der Kette zwischen der Gruppierung der Formel CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> und dem Phenylring vorliegen müssen, und

R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> die gleichen Bedeutungen aufweisen, die unter (1) genannt wurden, unter der Voraussetzung, dass jedoch keiner der beiden Reste R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> ein Fluoratom sein darf, wenn Z ein Sauerstoffatom ist; oder

(3) die Gruppierung der Formel



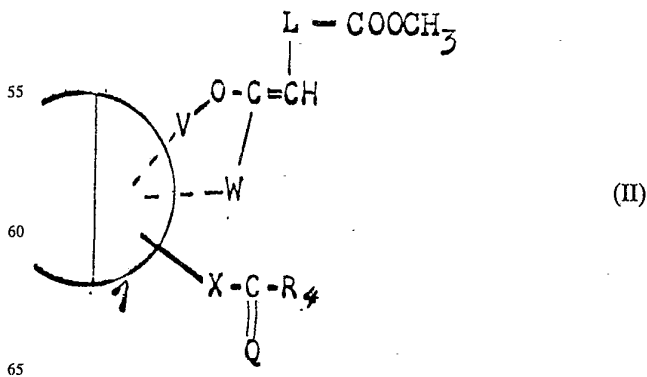
V eine direkte Bindung oder einen Rest der Formel  $-CH_2-$  darstellt,

W ein Rest der Formel  $-CH_2-$  oder  $-CH_2-CH_2-$  ist, und

X eine der folgenden Bedeutungen

- (1) trans- $CH=CH-$
- (2) cis- $CH=CH-$
- (3)  $-C\equiv C-$  oder
- (4)  $-CH_2CH_2-$ ,

aufweist, dadurch gekennzeichnet, dass man einen entsprechenden Methylester der Formel II



in welcher  
D<sub>1</sub> L, Q, V, W, X, und R<sub>4</sub> die gleiche Bedeutung aufweisen





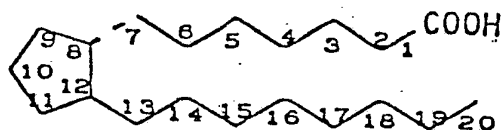
dierungsreagens in einem inerten organischen Medium, vorzugsweise in Dimethylformamid ausführt.

10. Verfahren nach einem der Patentansprüche 6–9, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung mit dem Dehydrojodierungsreagens bei einer Temperatur von 25–50 °C durchführt und bei der Isolierung des Methylresters der Formel V basische Bedingungen aufrecht erhält.

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Natriumsalze von Prostaglandinderivaten, die aufgrund ihrer Löslichkeit zur Verabreichung besonders gut geeignet sind.

Die Prostaglandine und ihre Analogen sind in der Literatur beschriebene organische Verbindungen, welche Abkömmlinge der Prostansäure sind.

Die Prostansäure weist die folgende Formel auf, in welcher auch die Nummerierung der Kohlenstoffatome angegeben ist:

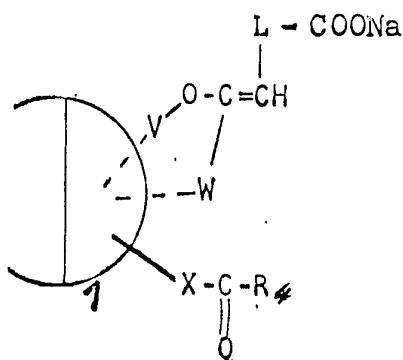


Die in der vorliegenden Beschreibung aufscheinenden Formeln geben das spezielle optisch aktive Isomer wieder, welches die gleiche absolute Konfiguration wie PGE<sub>1</sub> aus Säugetiergewebe besitzt. In den Formeln bezeichnen gestrichelte Linien zum Cyclopentanring oder zur Seitenkette Substituenten in  $\alpha$ -Konfiguration, das heisst unterhalb der Ebene des Rings oder der Seitenkette. Dick ausgezeichnete Bindungslinien bezeichnen Substituenten in  $\beta$ -Konfiguration, das heisst oberhalb der Ebene.

Zur Hintergrundinformation siehe z.B. Bergstrom et al., Pharmacol. Rev. 20, 1 (1968) und Pace-Asciak et al., Biochem. 10, 3657 (1971).

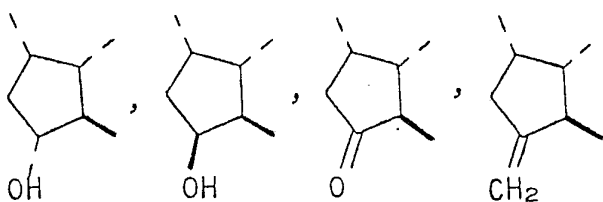
Ziel der vorliegenden Erfindung war die Bereitstellung von neuen Natriumsalzen von Prostaglandinderivaten, welche die für Prostaglandine typischen pharmakologischen Wirkungen zeigen und aufgrund ihrer guten Löslichkeit zur Verabreichung besonders geeignet sind.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung von Natriumsalzen von Prostaglandinderivaten der Formel I

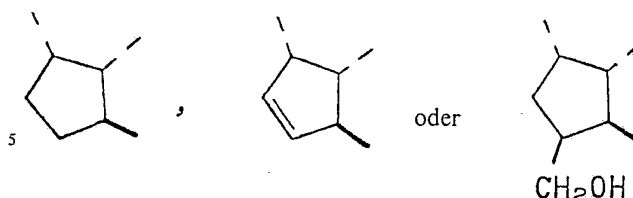


in welchen

D<sub>1</sub> eine Gruppierung der Formeln



5



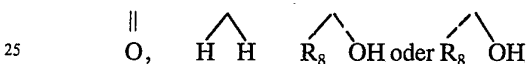
ist,

L einen Rest der Formel

- 10 (1)  $-(\text{CH}_2)_d-\text{C}(\text{R}_2)_2-$   
 (2)  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Y}-$  oder  
 (3)  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$   
 bedeutet, worin

d 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis 5 ist, die Reste R<sub>2</sub> 15 miteinander gleich oder voneinander verschieden sind und Wasserstoffatome, Methylgruppen oder Fluoratome bedeuten, unter der Voraussetzung, dass der eine Rest R<sub>2</sub> dann nicht die Bedeutung einer Methylgruppe aufweisen darf, wenn der andere Rest R<sub>2</sub> ein Fluoratom ist,

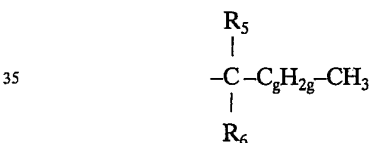
20 Y eine direkte Bindung oder eine Gruppe der Formel  $-(\text{CH}_2)_k-$  bedeutet, worin k 1 oder 2 ist,  
 Q eine der folgenden Gruppierungen



ist, worin

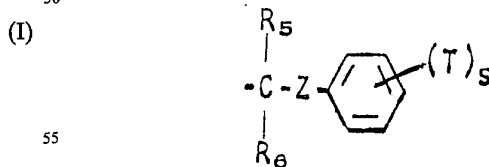
R<sub>8</sub> ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1–4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

30 R<sub>4</sub> eine der folgenden Gruppierungen bedeutet:  
 (1) eine Gruppe der Formel



in welcher die Gruppierung C<sub>g</sub>H<sub>2g</sub> einen Alkylrest mit 1–9 Kohlenstoffatomen bedeutet, der 1–5 Kohlenstoffatome in der Kette aufweist, die sich zwischen der Gruppe der Formel  $-\text{CR}_5\text{R}_6-$  und der endständigen Methylgruppe befindet, R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> miteinander gleich oder voneinander verschieden sind und Wasserstoffatome, Alkylreste mit 1–4 Kohlenstoffatomen oder 45 Fluoratome bedeuten, unter der Voraussetzung, dass einer der Reste R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> nur dann ein Fluoratom ist, wenn der andere dieser beiden Reste ein Wasserstoffatom oder ebenfalls ein Fluoratom bedeutet,

(2) eine Gruppierung der Formel



in welcher die Reste T miteinander gleich oder voneinander verschieden sind und Alkylreste mit 1–4 Kohlenstoffatomen, 60 Fluoratome, Chloratome, Trifluormethylreste oder Reste der Formel  $-\text{OR}_7$  bedeuten, worin R<sub>7</sub> ein Wasserstoffatom oder ein Alkylrest mit 1–4 Kohlenstoffatomen ist,

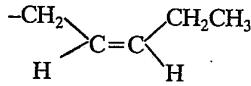
s = 0 oder eine ganze Zahl im Bereich von 1–3 ist, unter der Voraussetzung, dass jedoch nicht mehr als zwei der Reste T eine 65 andere Bedeutung besitzen als diejenige von Alkylgruppen,

Z eine direkte Bindung, eine Oxogruppe der Formel  $-\text{O}-$  oder einen Alkylrest der Formel C<sub>i</sub>H<sub>2i</sub>, der 1–9 Kohlenstoffatome aufweist, darstellt, wobei jedoch 1–6 Kohlenstoffatome

in der Kette zwischen der Gruppierung der Formel CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> und dem Phenylring vorliegen müssen, und

R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> die gleichen Bedeutungen aufweisen, die unter (1) genannt wurden, unter der Voraussetzung, dass jedoch keiner der beiden Reste R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> ein Fluoratom sein darf, wenn Z ein Sauerstoffatom ist; oder

(3) die Gruppierung der Formel

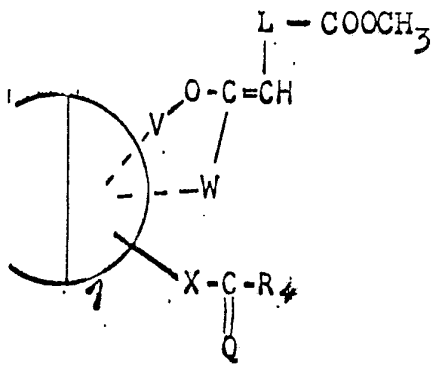


V eine direkte Bindung oder einen Rest der Formel -CH<sub>2</sub>- darstellt,

W ein Rest der Formel -CH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ist, und X eine der folgenden Bedeutungen

- (1) trans-CH=CH-
- (2) cis-CH=CH-
- (3) -C≡C- oder
- (4) -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-,

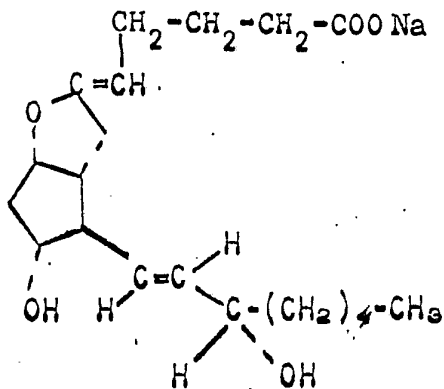
aufweist. Das erfindungsgemässe Verfahren zur Herstellung der Natriumsalze der Formel I ist dadurch gekennzeichnet, dass man einen entsprechenden Methylester der Formel II



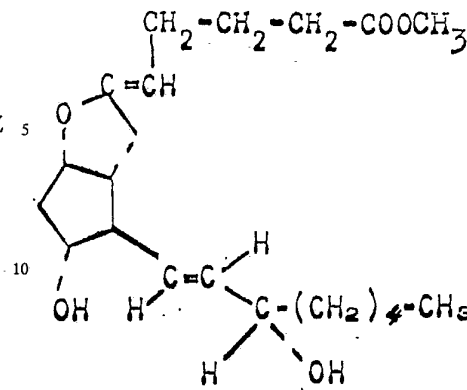
in welcher

D<sub>1</sub> L, Q, V, W, X, und R<sub>4</sub> die gleiche Bedeutung aufweisen wie in Formel I, mit einer äquivalenten Menge an Natriumhydroxid verseift.

Ein bevorzugtes, nach dem erfindungsgemässen Verfahren hergestelltes Natrium Salz der Formel I weist die folgende Formel III



auf, und dieses ist erhältlich, indem man als Methylester der Formel II einen solchen verwendet, der die folgende Formel IV



(IV)

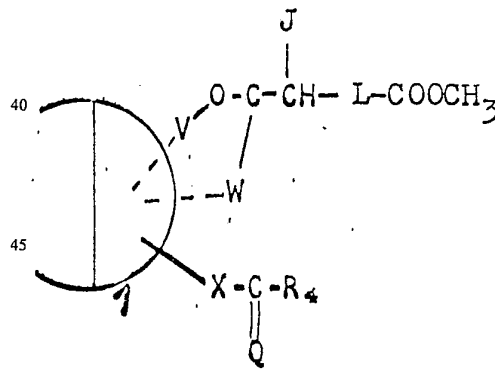
15 aufweist.

Vorzugsweise werden die Natriumsalze der Formel I, bzw. die bevorzugten Natriumsalze der Formel III in Form eines frei fließenden Pulvers hergestellt.

20 Die Verseifung des Methylesters der Formel II mit dem Natriumhydroxid wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel durchgeführt, beispielsweise in einer alkoholisch wässrigen Lösung. Nach dieser Verseifung kann man dann das Lösungsmittel und das Wasser aus dem gebildeten Natriumsalz entfernen, vorzugsweise indem man das Produkt einer Lyophilisierung unterwirft.

Die zur Durchführung des erfindungsgemässen Verfahrens als Ausgangsmaterial benötigten ungesättigten Methylester der Formel II können durch Abspaltung von Jodwasserstoff aus den 30 entsprechenden monoiodsubstituierten gesättigten Methylestern erhalten werden.

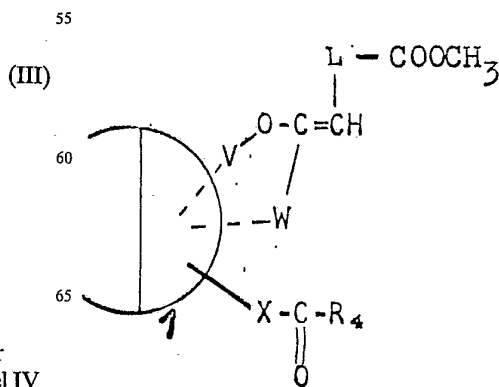
Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung der Natriumsalze von Prostaglandinderivaten der Formel I, das dadurch gekennzeichnet 35 ist, dass man eine Jodverbindung der Formel V



(V)

50 in welcher

D<sub>1</sub> L, Q, V, W, X, und R<sub>4</sub> die gleiche Bedeutung aufweisen wie in Formel I mit einem Dehydrojodierungsreagens umgesetzt und den erhaltenen Methylester der Formel II



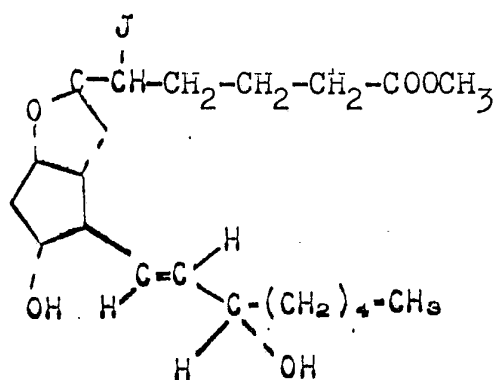
(III)

in welcher

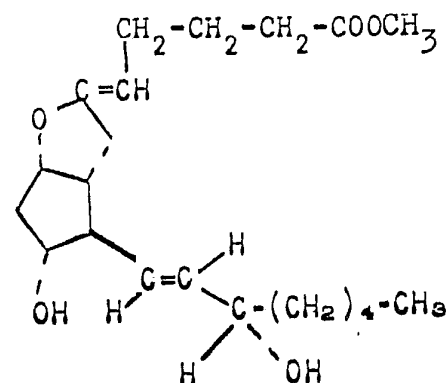
$D_1, L, Q, V, W, X,$  und  $R_4$  die gleiche Bedeutung aufweisen wie in Formel I, mit einer äquivalenten Menge an Natriumhydroxid zu den Natriumsalzen der Formel I verseift.

Bei diesem Herstellungsverfahren kann man in der ersten Verfahrensstufe als Dehydrojodierungsreagens ein tertiäres Amin, vorzugsweise 1,5-Diazabicyclo(4,3,0)nonen-5-, 1,4-Diazabicyclo(2,2,2)octan oder 1,5-Diazabicyclo(5,4,0)-undecen-5-, oder Natrium- oder Kaliumperoxid, Natrium- oder Kaliumcarbonat, Natrium- oder Kaliumhydroxid, Natrium- oder Kaliumbenzoat, Natrium- oder Kaliumacetat, Natrium- oder Kaliumtrifluoracetat, Natrium- oder Kaliumbicarbonat, Silberacetat oder Tetraalkylammoniumperoxide der Formel  $(R_{12})_4NO_2$ , worin  $R_{12}$  einen Alkylrest mit 1-4 Kohlenstoffatomen bedeutet, verwenden.

Zur Herstellung der bevorzugten Natriumsalze der weiter vorne angegebenen Formel III wird bei diesem Herstellungsverfahren als Jodverbindung der Formel V eine Verbindung der folgenden Formel VI



verwendet und diese mit einem Dehydrojodierungsreagens zu dem Methylester der Formel IV

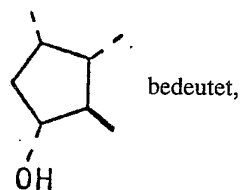


umgesetzt und dieser anschliessend unter Bildung des Natriumsalzes der Formel III verseift.

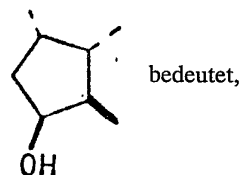
Bei diesem Herstellungsverfahren wird vorzugsweise die Umsetzung mit dem Dehydrojodierungsreagens in einem inerten organischen Medium, beispielsweise in Dimethylformamid ausgeführt. Beispielsweise kann man die Umsetzung mit dem Dehydrojodierungsreagens bei einer Temperatur von 25-50 °C durchführen und bei der Isolierung des Methylesters der Formel V ist es vorteilhaft, basische Bedingungen aufrecht zu erhalten.

Die nach dem erfindungsgemässen Verfahren hergestellten Natriumsalze der Formel I sind Prostaglandinderivate, und zwar sind sie

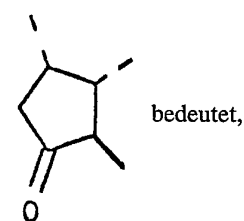
(a) PGF $\alpha$ -Verbindungen, wenn  $D_1$



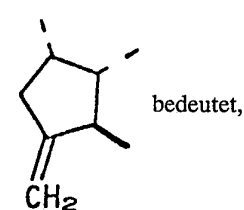
(b) 11 $\beta$ -PGF $\alpha$ -Verbindungen, wenn  $D_1$



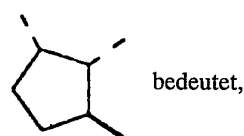
(c) 11-Deoxy-11-keto-PGF $\alpha$ -Verbindungen, wenn  $D_1$



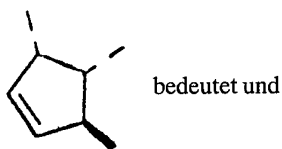
(d) 11-Deoxy-11-methylen-PGF $\alpha$ -Verbindungen, wenn  $D_1$



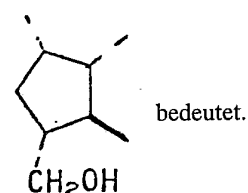
(e) 11-Deoxy-PGF $\alpha$ -Verbindungen, wenn  $D_1$



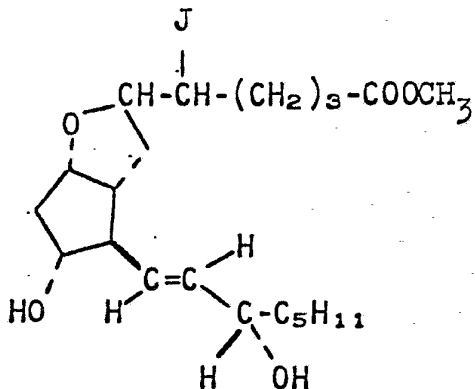
(f) 11-Deoxy-10,11-Didehydro-PGF $\alpha$ -Verbindungen, wenn  $D_1$



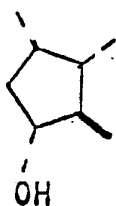
(g) 11-Deoxy-11-hydroxymethyl-PGF $\alpha$ -Verbindungen, wenn  $D_1$




Die beim zweistufigen erfindungsgemässen Verfahren zur Herstellung der bevorzugten Natriumsalze der Formel III als Ausgangsmaterial benötigten Jodverbindungen der Formel VI, welche die folgende Struktur aufweisen



sind also ein Methylester des  $\text{PGF}_{1\alpha}$ , nämlich der Verbindung, die als Methylester von 9-Deoxy-6,9-epoxy-5-jod- $\text{PGF}_{1\alpha}$  bezeichnet werden kann. Diese Jodverbindung der Formel VI fällt unter die allgemeine Formel der Jodverbindungen der Formel V, nämlich dann, wenn in den Jodverbindungen der Formel V die Gruppe der Formel



ist, L-( $\text{CH}_2$ )<sub>3</sub>- bedeutet, Q  ist, R<sub>5</sub> der n-Pentylrest ist, V eine Einfachbindung darstellt, W der Rest - $\text{CH}_2$ - ist und X trans- $\text{CH}=\text{CH}$ - bedeutet.

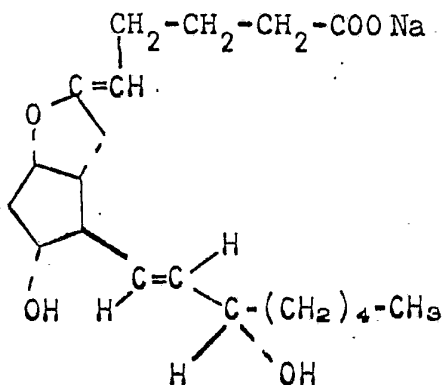
In den beim einstufigen erfindungsgemässen Verfahren als Ausgangsmaterial verwendeten und beim zweistufigen erfindungsgemässen Verfahren als Zwischenprodukt gebildeten Methylestern der Formel II muss die Gruppierung der Formel



in trans-Konfiguration, bezogen auf die W-C-Bindung vorliegen. In den Estern der Formel II und auch in den Natriumsalzen der Formel I ist W in C-8-Stellung, V in C-9-Stellung und X in C-12-Stellung an den Cyclopentanring gebunden.

Die Methylester der Formel II und auch die Natriumsalze der Formel I sind Enoläther und sie werden als  $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Derivate benannt, unabhängig von den Abwandlungen in der einen oder anderen Seitenkette, von V und W im heterozyklischen Ring oder dem Cyclopentanringssystem D<sub>1</sub> entsprechend den in der Prostaglandinchemie bekannten und üblichen Übereinkünften.

Die bevorzugten, nach dem erfindungsgemässen Verfahren hergestellten Natriumsalze der Formel III



werden dementsprechend als 9-Deoxy-6,9-epoxy- $\Delta^5$ - $\text{PGF}_{1\alpha}$  bezeichnet.

Die nach dem erfindungsgemässen Verfahren hergestellten Natriumsalze der Formel I, bzw. die bevorzugten Natriumsalze der Formel III sind äusserst wirksam hinsichtlich der Verursachung verschiedener biologischer Reaktionen. Aus diesem Grund eignen sich diese Verbindungen für pharmakologische Zwecke. Einige der biologischen Reaktionen sind: Die Inhibierung der Blutplättchen-Aggregation, die Stimulierung der glatten Muskulatur, eine systematische Blutdrucksenkung, die Inhibierung der Magensekretion und Verminderung unerwünschter gastrointestinaler Wirkungen durch systemische Verabreichung von Prostaglandinsynthetase-Inhibitoren.

Aufgrund ihrer biologischen Wirkungen sind die bekannten Prostaglandine nützlich zur Untersuchung, Verhütung, Bekämpfung oder Erleichterung zahlreicher Krankheiten und unerwünschter physiologischer Zustände bei Säugetieren und Menschen, landwirtschaftlichen Nutztieren, Haustieren und zoologischen Arten sowie Laboratoriumstieren wie z.B. Mäusen, Ratten, Kaninchen und Affen.

Diese Verbindungen sind brauchbar zur Inhibierung der Blutplättchen-Aggregation, zur Verminderung der Haftungseigenschaften der Plättchen und zur Beseitigung oder Verhütung von Thromben bei Säugetieren einschliesslich Menschen, Kaninchen und Ratten. Beispielsweise eignen sich die Verbindungen zur Behandlung und Verhütung von Myocard-Infarkten, zur Behandlung und Verhütung post-operativer Thrombosen, zum Offenhalten von implantierten Gefässen, und zur Behandlung von Krankheitszuständen wie Atherosklerose, Arteriosklerose, Blutgerinnung durch Lipämie und anderer klinischer Zustände, bei welchen die zu Grunde liegende Ätiologie mit einem Lipid-Ungleichgewicht oder Hyperlipidämie verbunden sind.

Weitere Anwendungen in vivo sind bei geriatrischen Patienten die Verhütung von zerebralen ischämischen Ausfällen und die Langzeit-Prophylaxe nach Myocard-Infarkten und Schlaganfällen. Zu diesen Zwecken werden die Verbindungen systemisch verabreicht, z.B. intravenös, subkutan, intramuskulär oder in Form steriler Implantate zur verlängerten Wirkung. Zur raschen Wirkung, insbesondere in Notsituationen, wird die intravenöse Verabreichung bevorzugt. Man verwendet Dosen von etwa 0,01 bis etwa 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag, wobei die genaue Menge von Alter, Gewicht und Zustand des Patienten oder Tieres, der Häufigkeit und Art der Verabreichung abhängt.

Beim Zusatz dieser Verbindungen zu Gesamtblut gelangt man zu Anwendungen in vitro, wie z.B. bei der Lagerung von Gesamtblut zur Verwendung in Herz/Lungen-Maschinen. Das diese Verbindungen enthaltende Blut kann auch durch Organe, z.B. Herz und Nieren, zirkuliert werden, die einem Spender entnommen wurden und zur Verpflanzung bereitstehen. Sie sind auch brauchbar zur Herstellung von an Blutplättchen reichen Konzentraten zur Verwendung bei Thrombocytopenie, Chemotherapie und Bestrahlungstherapie. Bei Anwendungen in vitro verwendet man 0,001-1,0  $\mu\text{g}/\text{ml}$  Gesamtblut.

Diese Verbindungen sind äusserst wirksame Stimulatoren der glatten Muskulatur, auch sind sie hochaktiv bei der Verstärkung anderer bekannter Stimulatoren der glatten Muskulatur, beispielsweise von Oxytocin-Mitteln wie Oxytocin und den verschiedenen Mutterkornalkaloiden einschliesslich ihrer Derivate und Analoga. Sie sind daher brauchbar anstelle von oder zusammen mit weniger als den üblichen Mengen dieser bekannten Stimulatoren, z.B. zur Erleichterung der Symptome von paralytischem Ileus oder zur Bekämpfung oder Verhütung atonischer Uterus-Blutungen nach Fehlgeburt oder Entbindung, zur Abstossung der Plazenta wie auch während des Wochenbetts. Für die letzteren Zwecke wird die Verbindung durch intravenöse Infusion direkt nach der Fehlgeburt oder Entbindung in einer Dosis von etwa 0,01 bis etwa 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  Körpergewicht pro Minute verabreicht, bis der gewünschte Effekt erzielt ist. Nachfolgende

Dosen werden während des Wochenbetts in einer Menge von 0,01 bis 2 mg/kg Körpergewicht pro Tag intravenös, subkutan oder intramuskulär injiziert oder infundiert, wobei die genaue Dosis vom Alter, Gewicht und Zustand des Patienten abhängt.

Diese Verbindungen sind auch brauchbar als hypotensive Mittel zur Herabsetzung des Blutdrucks bei Säugetieren einschliesslich Menschen. Zu diesem Zweck erfolgt die Verabreichung durch intravenöse Infusion in einer Menge von etwa 0,01 bis etwa 50 µg/kg Körpergewicht pro Minute, oder in einer oder mehreren Dosen von etwa 25 bis 500 µg/kg Körpergewicht pro Tag.

Diese Prostaglandinderivate sind auch brauchbar bei Säugtieren einschliesslich Menschen sowie bestimmten Nutztieren, z.B. Hunden und Schweinen, zur Verminderung und Steuerung übermässiger Magensaftsekretion, womit die Bildung von Magen/Darmgeschwüren vermindert oder vermieden werden und die Heilung solcher bereits vorhandener Geschwüre beschleunigt werden kann. Zu diesem Zweck werden die Verbindungen intravenös, subkutan oder intramuskulär injiziert oder infundiert, mit einer Infusionsdosis von etwa 0,1 bis etwa 20 µg/kg Körpergewicht pro Minute, oder mit einer Gesamtdosis pro Tag durch Injektion oder Infusion von etwa 0,01 bis etwa 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag verabreicht, wobei die genaue Dosis von Alter, Gewicht und Zustand des Patienten oder Tieres, der Häufigkeit und Art der Verabreichung abhängt.

Diese Verbindungen sind ferner brauchbar zur Verminderung unerwünschter gastrointestinaler Effekte, die aus der systemischen Verabreichung entzündungshemmender Prostaglandinsynthetase-Inhibitoren resultieren, und sie werden zu diesem Zweck durch gleichzeitige Verabreichung des Prostaglandins zusammen mit dem entzündungshemmenden Prostaglandinsynthetase-Inhibitor gegeben. In der US-PS 3 781 429 ist offenbart, dass die ulzerogene Wirkung von bestimmten, nicht aus Steroiden bestehenden Entzündungshemmern bei Ratten durch gleichzeitige orale Verabreichung bestimmter Prostaglandine der E- und A-Reihe einschliesslich PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGE<sub>3</sub>, 13,14-Dihydro-PGE<sub>1</sub> und der entsprechenden 11-Deoxy-PGE- und PGA-Verbindungen inhibiert wird. Die Prostaglandine sind beispielsweise brauchbar zur Verminderung der unerwünschten Effekte auf Magen und Darm, die aus der systemischen Verabreichung von Indomethacin, Phenylbutazon und Aspirin resultieren. Diese Substanzen werden in der US-PS 3 781 429 als keine Steroide darstellende Entzündungshemmer genannt. Sie sind gleichzeitig als Prostaglandinsynthetase-Inhibitoren bekannt.

Der entzündungshemmende Synthetase-Inhibitor, z.B. Indomethacin, Aspirin oder Phenylbutazon, wird in bekannter Weise verabreicht, um einen entzündlichen Zustand zu erleichtern, beispielsweise in einem beliebigen bekannten Dosierungsschema zur systemischen Verabreichung.

Das Prostaglandin wird zusammen mit dem entzündungshemmenden Prostaglandinsynthetase-Inhibitor entweder auf gleichem oder anderem Weg verabreicht. Wird beispielsweise die entzündungshemmende Substanz oral verabreicht, so kann auch das Prostaglandin oral oder aber rektal in Form von Suppositorien oder bei Frauen vaginal in Form von Suppositorien oder einer Vaginalvorrichtung zur langsamen Abgabe (siehe z.B. die US-PS 3 545 439) gegeben werden. Wird hingegen die entzündungshemmende Substanz rektal verabreicht, so verabreicht man auch das Prostaglandinderivat rektal. Das Prostaglandinderivat kann jedoch auch oral oder bei Frauen vaginal gegeben werden. Ist der Verabreichungsweg für entzündungshemmende Substanz und Prostaglandin der gleiche, so vereinigt man zweckmässig beide Substanzen in einer einzigen Dosierungsform.

Das Dosierungsschema für das Prostaglandin hängt bei dieser Behandlung von verschiedenen Faktoren ab einschliesslich Typ, Alter, Gewicht, Geschlecht und medizinischem Zustand

des Patienten, dem Dosierungsschema des entzündungshemmenden Synthetase-Inhibitors und der Empfindlichkeit des Patienten auf den Synthetase-Inhibitor bezüglich der Magen/Darmwirkung. So empfindet z.B. nicht jeder Patient, der eine entzündungshemmende Substanz benötigt, die gleichen unangenehmen gastrointestinalen Effekte. Diese ändern sich vielmehr häufig in Art und Ausmass. Es liegt daher im Erfahrungsbe-  
reich des Arztes der Tierarztes, festzustellen, ob die Verabreichung der entzündungshemmenden Substanz unerwünschte gastrointestinale Effekte beim Mensch oder Tier erzeugt und die wirksame Menge des Prostaglandins zu verschreiben, mit der diese Effekte im wesentlichen eliminiert werden können.

Diese Verbindungen sind auch brauchbar zur Behandlung von Asthma. Sie sind beispielsweise nützlich als Bronchiendilatoren oder als Inhibitoren von Mediatoren wie z.B. SRS-A und Histamin, die aus durch einen Antigen/Antikörper-Komplex aktivierten Zellen freigesetzt werden. Die Verbindungen bekämpfen daher Krämpfe und erleichtern das Atmen bei Krankheitszuständen wie Bronchialasthma, Bronchitis, Bronchiektase, Pneumonie und Emphysem. Für diese Zwecke werden die Verbindungen in verschiedenen Dosierungsformen verabreicht, z.B. oral in Form von Tabletten, Kapseln oder Flüssigkeiten, rektal in Form von Suppositorien, parenteral, subkutan oder intramuskulär, wobei intravenöse Verabreichung in Notsituationen bevorzugt wird, durch Inhalieren in Form von Aerosolen oder Lösungen für Vernebelungsgeräte oder durch Schnupfen in Form von Pulvern. Dosen von 0,01 bis 5 mg/kg Körpergewicht werden ein- bis viermal täglich angewendet, wobei die genaue Menge von Alter, Gewicht und Zustand des Patienten und der Häufigkeit und Art der Verabreichung abhängt. Für obige Zwecke werden diese Prostaglandine zweckmässig mit anderen Antiasthmatica kombiniert, beispielsweise mit Sympathomimetica (Isoproterenol, Phenylephrin, Ephedrin und dergleichen), Xanthinderivaten (Theophyllin und Aminophyllin) und Corticosteroiden (ACTH und Prednisolon).

Die wirksame Verabreichung beim Menschen erfolgt durch orale Inhalierung oder durch Aerosol-Inhalierung.

Zur Verabreichung durch orale Inhalierung mit üblichen Verneblern oder durch Sauerstoff-Aerosole empfiehlt sich die Bereitstellung des Wirkstoffs in verdünnter Lösung, vorzugsweise in Konzentrationen von etwa 1 Teil Wirkstoff zur Herstellung von etwa 100 bis 200 Gewichtsteilen Lösung. Übliche Additive zur Stabilisierung dieser Lösungen oder zur Erzeugung isotonischer Medien können verwendet werden wie z.B. Natriumchlorid, Natriumcitrat, Zitronensäure, Natriumbisulfid und dergleichen.

Zur Verabreichung in einer Treibmittel enthaltenden Dosis-einheit zum Inhalieren kann die betreffende Zubereitung den Wirkstoff in einem inerten Treibmittel (z.B. Gemisch aus Dichlordifluormethan und Dichlortetrafluoräthan) und einem co-Lösungsmittel wie Äthanol, Duftstoffen und Stabilisatoren suspendiert enthalten. Anstelle eines co-Lösungsmittels kann man auch ein Dispergiermittel wie z.B. Oleylalkohol verwenden. Geeignete Mittel für die Inhalierungstherapie sind z.B. in der US-PS 2 868 691 beschrieben.

Diese Verbindungen eignen sich auch zum Abschwellen der Nase und werden zu diesem Zweck in einer Menge von etwa 10 µg bis etwa 10 mg/ml eines pharmakologisch geeigneten flüssigen Trägers oder als Aerosol-Spray zur topischen Anwendung eingesetzt.

Die Verbindungen eignen sich auch zur Behandlung peripherer Gefässkrankheiten bei Menschen. Unter peripheren Gefässkrankheiten werden Krankheiten der Blutgefässe ausserhalb des Herzens und Krankheiten der Lymphgefässe verstanden, z.B. Erfrierungen, ischämische cerebrovasculäre Krankheiten, artheriovenöse Fisteln, ischämische Beingschwüre, Phlebitis, Venenleiden, Gangrän, das hepatorenale Syndrom, Ductus arteriosus, nicht-obstructive mesenterische Ischämie, Arteritis,

Lymphangitis und dergleichen. Hierbei handelt es sich nur um Beispiele peripherer Gefässkrankheiten. Bei diesen Krankheiten werden die erfahrungsgemässen Verbindungen oral oder parenteral durch Injektion oder Infusion direkt in eine Vene oder Arterie verabreicht, wobei intravenöse oder intra-arterielle Injektion bevorzugt wird. Die Dosen liegen im Bereich von 0,01–1,0 µg, die bei Infusion pro Stunde oder bei Injektion 1 bis 4-mal täglich gegeben werden, wobei die genaue Menge von Alter, Gewicht und Zustand des Patienten und der Häufigkeit und Art der Verabreichung abhängt. Die Behandlung wird 1 bis 5 Tage fortgesetzt, obgleich 3 Tage gewöhnlich zur Sicherstellung einer anhaltenden therapeutischen Wirkung ausreichen. Werden systemische oder Nebeneffekte beobachtet, so wird die Menge unter den Wert gesenkt, bei dem diese Nebeneffekte auftreten.

Diese Verbindungen sind daher brauchbar zur Behandlung peripherer Gefässkrankheiten in den Extremitäten bei Patienten mit Durchblutungsstörungen der Extremitäten, wobei die Behandlung zur Schmerzlinderung und beginnender Heilung von Geschwüren führt.

Eine eingehende Erörterung des Krankheitsverlaufs und der klinischen Beobachtungen bei peripheren Gefässkrankheiten und der bisher bekannten Behandlungsmethoden liefert die ZA-PS 74/0149, Derwent Farmdoc No. 58,400V. s. a. Elliott, et al., Lancet, 1975, S. 140–142.

Diese Verbindungen sind verwendbar anstelle von Oxytocin zur Einleitung der Wehen bei tragenden weiblichen Tieren wie Kühen, Schafen und Schweinen, sowie beim Menschen, bei oder nahe dem Geburtszeitpunkt, oder bei tragenden Tieren bei intrauterinem Tod des Fötus etwa 20 Wochen vor dem Geburtszeitpunkt. Zu diesem Zweck wird die Verbindung intravenös in einer Menge von 0,01 bis 50 µg/kg Körpergewicht pro Minute bis oder nahezu bis zur Beendigung der zweiten Wehenstufe, das heisst der Ausstossung des Fötus, infundiert. Die Verbindungen sind besonders dann brauchbar, wenn ein oder mehrere Wochen nach dem Geburtszeitpunkt die natürlichen Wehen noch nicht eingesetzt haben, oder 12 bis 60 Stunden nach dem Reißen der Membran, wenn die natürlichen Wehen nicht begonnen haben. Auch orale Verabreichung ist möglich. Diese Verbindungen sind ferner brauchbar zur Steuerung des Empfängniszyklus bei menstruiierenden weiblichen Säugetieren. Unter menstruiierenden weiblichen Säugetieren werden solche verstanden, die bereits die zur Menstruation erforderliche Reife haben, jedoch noch nicht so alt sind, dass die regelmässige Menstruation aufgehört hat. Zu diesem Zweck wird das Prostaglandinderivat systemisch in einer Dosis von 0,01 bis etwa 20 mg/kg Körpergewicht verabreicht, zweckmässig während des Zeitraums, der etwa mit dem Zeitpunkt der Ovulation beginnt und etwa zum Zeitpunkt der Menses oder kurz zuvor endet. Auch intravaginale und intrauterine Verabreichung sind möglich. Ferner wird durch ähnliche Verabreichung die Ausstossung eines Embryo oder Fötus während des ersten oder zweiten Drittels der normalen Tragzeit oder Schwangerschaft verursacht.

Diese Verbindungen sind ferner brauchbar zur Erzeugung einer Zervikalerweiterung bei tragenden und nicht-tragenden weiblichen Säugetieren für gynäkologische und geburtshelferische Zwecke. Bei der durch diese Verbindungen verursachten Einleitung der Wehen und beim klinischen Abort wird ebenfalls eine Zervikalerweiterung beobachtet. In Fällen von Unfruchtbarkeit dient die durch diese Verbindungen verursachte Zervikalerweiterung zur Erleichterung der Spermabewegung zum Uterus. Die durch Prostaglandine hervorgerufene Zervikalerweiterung ist auch nützlich in der operativen Gynäkologie wie z.B. bei D und C (Zervikalerweiterung und Uterus-Curettag), wo eine mechanische Erweiterung eine Perforation des Uterus, Zervikalzerrungen oder Infektionen verursachen kann. Sie ist auch vorteilhaft bei diagnostischen Verfahren, bei denen Erweiterung zur Gewebeuntersuchung erforderlich ist. In diesen Fäl-

len wird das Prostaglandinderivat lokal oder systemisch angewandt.

Das Prostaglandinderivat wird beispielsweise oral oder vaginal in Dosen von etwa 5 bis 50 mg/Behandlung an eine erwachsene Frau, mit 1 bis 5 Behandlungen innerhalb 24 Stunden, verabreicht. Auch kann die Verbindung intramuskulär oder subkutan in Mengen von etwa 1 bis 25 mg/Behandlung gegeben werden. Die genaue Menge für diese Zwecke hängt von Alter, Gewicht und Zustand des Patienten oder Tieres ab.

Die Verbindungen sind auch brauchbar bei Nutztieren als Abtreibungsmittel (insbesondere bei zur Schlachtung vorgesehenen Färsen), als Hilfsmittel zur Ermittlung der Brunst und zur Regulierung oder Synchronisierung der Brunst. Zu den Nutztieren gehören Pferde, Rinder, Schafe und Schweine. Die Regulierung oder Synchronisierung der Brunst erlaubt eine wirksamere Beeinflussung von Empfängnis und Wehen und ermöglicht dem Herdenbesitzer, dass alle weiblichen Tiere in kurzen vorbestimmten Zeiträumen gebären. Dies führt zu einem höheren Prozentanteil an Lebendgeburten als bei natürlichem Ablauf. Das Prostaglandin wird injiziert oder im Futter verabreicht in Dosen von 0,1 bis 100 mg/Tier und kann mit anderen Mitteln wie Steroiden kombiniert werden. Die Dosierungsschemen hängen von der jeweiligen Tierart ab. So erhalten beispielsweise Stuten das Prostaglandinderivat 5 bis 8 Tage nach der Ovulation und kehren zur Brunst zurück. Rindvieh wird in regelmässigen Abständen innerhalb einer 3 Wochen-Periode behandelt, damit sämtliche Tiere zur gleichen Zeit brünstig werden.

Diese Verbindungen erhöhen auch den Blutfluss in der Säugetier-Niere, wodurch Volumen und Elektrolytgehalt des Urins erhöht werden. Aus diesem Grund eignen sich die Verbindungen zur Behandlung von Nierendysfunktion, insbesondere bei Blockierung der Nierengefässschicht. Z.B. sind die Verbindungen brauchbar zur Erleichterung und Behebung von Ödemen, die beispielsweise aus grossen Oberflächenverbrennungen resultieren, und zur Behandlung von Schocks. Für diese Zwecke werden die Verbindungen vorzugsweise zunächst intravenös injiziert in einer Dosis von 10 bis 1000 µg/kg Körpergewicht, oder intravenös infundiert in einer Menge von 0,1 bis 20 µg/kg Körpergewicht pro Minute, bis der gewünschte Effekt erzielt ist. Spätere Dosen werden intravenös, intramuskulär oder subkutan injiziert oder infundiert in einer Menge von 0,05 bis 2 mg/kg Körpergewicht pro Tag.

Diese Prostaglandinderivate sind auch brauchbar zur Behandlung proliferierender Hautkrankheiten bei Menschen und Haustieren wie Psoriasis, atopische Dermatitis, nicht-spezifische Dermatitis, primäre reizende Kontaktdermatitis, allergische Kontaktdermatitis, Zellcarcinom der Haut, lamellare Ichthyose, epidermolytische Hyperkeratose, pre-maligne, durch Sonne induzierte Keratose, nicht-maligne Keratose, Akne und seborrhöische Dermatitis bei Menschen und atopische Dermatitis und Räude bei Haustieren. Diese Verbindungen erleichtern die Symptome der proliferativen Hautkrankheiten. Beispielsweise ist die Psoriasis gebessert, wenn eine schuppenfreie Psoriasis-Läsion merklich an Dicke verloren hat oder sichtbar, jedoch unvollständig oder vollständig gereinigt ist.

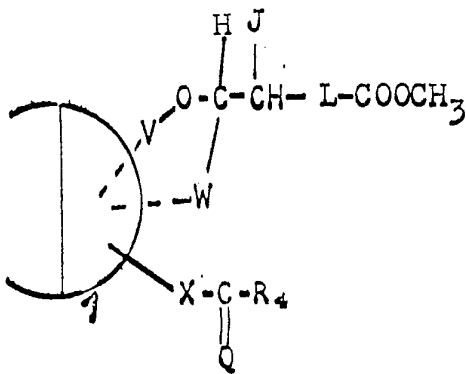
Für diese Zwecke werden die Verbindungen topisch in einen geeigneten pharmazeutischen Träger enthaltenden Zubereitungen angewandt, z.B. als Salbe, Lotion, Paste, Gel, Spray oder Aerosol, wobei man Träger wie Petrolatum, Lanolin, Polyäthylenglycole oder Alkohole verwendet. Diese Verbindungen machen als Wirkstoff etwa 0,1 bis etwa 15 Gew.-% und vorzugsweise etwa 0,5 bis etwa 2% der Zubereitung aus. Ausser der topischen Verabreichung kann injiziert werden, z.B. intradermal, intra- oder perilösional oder subkutan, wobei man entsprechende sterile Salzlösungen verwendet.

Die Verbindungen sind auch brauchbar als Entzündungshemmer zur Verhütung chronischer Entzündungen bei Säugetieren einschliesslich Schwellungen und anderen unangenehmen

Wirkungen, wobei man die Behandlungsmethoden und -mengen gemäss der US-PS 3 885 041 anwenden kann.

Die nach den erfindungsgemässen Verfahren hergestellten Natriumsalze der Formel I, bzw. die bevorzugten Natriumsalze der Formel III verursachen zahlreiche der bei den älteren Prostaglandinverbindungen bekannten biologischen Reaktionen. Sie sind beispielsweise überraschend stärker spezifisch und haben eine wesentlich längere Dauer der biologischen Wirkung. Sie besitzen den weiteren Vorteil, dass sie mit Erfolg oral, sublingual, intravaginal, buccal oder rektal verabreicht werden können, zusätzlich zu den übrigen Methoden. Jedes dieser neuen Analoga eignet sich daher anstelle der bekannten Prostaglandin- $F_{\alpha}$ -Verbindungen für mindestens einen der bei diesen Verbindungen bekannten pharmakologischen Zwecke und ist überraschend besser brauchbar, da es ein anderes und engeres Spektrum der biologischen Wirkung besitzt als das bekannte Prostaglandin. Es ist daher spezifischer in seiner Wirkung und verursacht geringere und weniger unerwünschte Nebeneffekte wie das bekannte Prostaglandin. Ferner kann man häufig wegen der verlängerten Wirkung weniger und kleinere Dosen der neuen Verbindungen zur Erzielung des gewünschten Ergebnisses anwenden.

Bei dem einstufigen erfindungsgemässen Verfahren wird der Methylester der Formel II zur Bildung des Natriumsalzes der Formel I verseift. Bei dem zweistufigen erfindungsgemässen Verfahren wird in der ersten Stufe der Methylester der Formel II hergestellt, indem man die Jodverbindung der Formel V

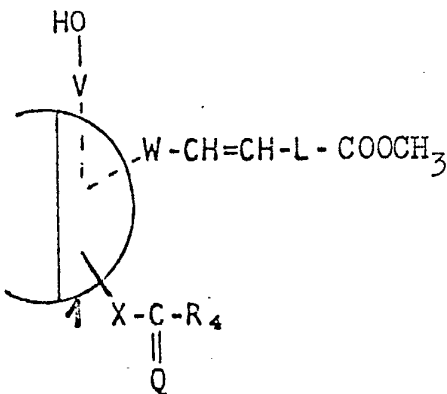


(V)

in welcher

$D_1$ , L, Q, V, W, X, und  $R_4$  die gleiche Bedeutung aufweisen wie in Formel I einer Jodwasserstoffabspaltung unterwirft, indem man diese Jodverbindung der Formel V mit einem Dehydrojodierungsreagens umsetzt.

Die als Ausgangsmaterial benötigte Jodverbindung der Formel V kann hergestellt werden, indem man eine Verbindung der folgenden Formel XIII



XIII

in welcher

$D_1$ , L, Q, V, W, X und  $R_4$  die gleiche Bedeutung aufweisen wie in Formel I, unter Bildung der Jodverbindung der Formel V jodiert und zyklisiert.

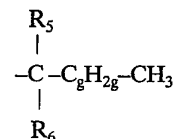
Die in diesem Verfahren benötigten Ausgangsmaterialien der Formel XIII sind entweder bereits bekannte Verbindungen oder sie sind nach bekannten Arbeitsverfahren leicht herstellbar. Es sei hiezu auf die folgenden Veröffentlichungen verwiesen:

Bezüglich  $PGF_{2\alpha}$  vergleiche die US-PS 3 706 789, bezüglich 15-Methyl- und 15-Äthyl- $PGF_{2\alpha}$ , die US-PS 3 728 382, bezüglich 16,16-Dimethyl- $PGF_{2\alpha}$  die US-PS 3 903 131; bezüglich 16,16-Difluor- $PGF_{2\alpha}$ -Verbindungen die US-PS 3 962 293 und 3 969 380; bezüglich 16-Phenoxy-17,18,19,20-tetranor- $PGF_{2\alpha}$  vergleiche Derwent Farmdoc No. 73279U; bezüglich 17-Phenyl-18,19,20-trinor- $PGF_{2\alpha}$  vergleiche Derwent Farmdoc No. 31279T; bezüglich 11-Deoxy- $PGF_{2\alpha}$  vergleiche Derwent Farmdoc No. 10695V; bezüglich  $PGD_2$  vergleiche die US-PS 3 767 813; bezüglich 2a,2b-Dihomo- $PGF_{2\alpha}$  s. Derwent Farmdoc No. 61412S und US-PS 3 852 316 und 3 974 195; bezüglich 3-Oxa- $PGF_{2\alpha}$  die US-PS 3 923 861; bezüglich 3-Oxa-17-phenyl-18,19,20-trinor- $PGF_{2\alpha}$  die US-PS 931 289; bezüglich substituierter Phenacylester s. Derwent Farmdoc No. 16828X; bezüglich substituierter Phenylester s. US-PS 3 890 372; bezüglich C-1-Alkoholen, das heisst 2-Decarboxy-2-hydroxymethyl-Verbindungen s. US-PS 3 636 120; bezüglich C-2-Tetrazoylderivaten s. US-PSS 3 883 513 und 3 932 389; bezüglich  $\Delta^2$ - $PGF_{2\alpha}$  vergleiche Derwent Farmdoc No. 46497W und DOS 2 460 285; bezüglich 5,6-cis- $PGF_{2\alpha}$  s. US-PS 3 759 978; 2,2-Dimethyl- $PGF_{2\alpha}$ -Analogen s. Derwent Farmdoc No. 59,033T und DOS 2 209 039; bezüglich 9-Deoxy-9-hydroxymethyl- $PGF_{2\alpha}$  s. US-PS 3 950 363; bezüglich 11- $\beta$ - $PGF_{2\alpha}$ -Verbindungen s. US-PS 3 890 371; bezüglich 11-Deoxy- $PGF_{2\alpha}$  s. Derwent Farmdoc No. 10695V; bezüglich 11-Deoxy-11-hydroxymethyl- $PGF_{2\alpha}$  s. US-PSS 3 931 282 und 3 950 363; bezüglich 16-Methylen- $PGF_{2\alpha}$  s. Derwent Farmdoc No. 19594W und DOS 2 440 919; bezüglich 17,18-Didehydro- $PGF_{2\alpha}$ -Verbindungen s. US-PS 3 920 726; bezüglich 3-(oder 4-Oxa-17,18-didehydro- $PGF_{2\alpha}$ -Verbindungen s. US-PS 3 920 723; bezüglich 15-Oxo- $PGF_{2\alpha}$  s. US-PS 3 728 382; bezüglich 15-Deoxy- $PGF_{2\alpha}$  s. Derwent Farmdoc No. 9239W; bezüglich 13,14-cis-Verbindungen s. US-PS 3 932 479; bezüglich 11-Deoxy-15-deoxy- $PGF_{2\alpha}$  s. Derwent Farmdoc No. 5694U; bezüglich  $\omega$ -Homo- $PGF_{2\alpha}$ -Verbindungen s. Derwent Farmdoc No. 4728W; und bezüglich 2,2-Difluor- $PGF_{2\alpha}$ -Verbindungen s. Derwent Farmdoc No. 67438R.

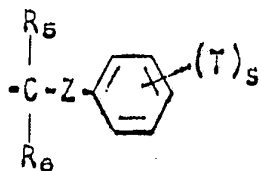
Das Ausgangsmaterial der Formel XIII wird dann einer Jodierung und Zyklisierung unterworfen, um das Ausgangsprodukt der Formel V zu erhalten. Man kann zur Durchführung der Jodierung und Zyklisierung entweder ein wässriges System, das Jod, Kaliumjodid und ein Alkalicarbonat oder -bicarbonat enthält, oder ein organisches Lösungsmittelsystem wie Methylenchlorid, das Jod in Gegenwart eines Alkalimetallcarbonats enthält, verwenden. Die Umsetzung kann bei Temperaturen unterhalb 25 °C und vorzugsweise bei etwa 0 bis 5 °C während 10 bis 20 Stunden durchgeführt werden. Dann wird zweckmässigerweise die Reaktion mit Natriumsulfit und Natriumcarbonat gestoppt und die Verbindung der Formel V wird aus dem Reaktionsgemisch isoliert.

Bezüglich der Substituenten, die in den Ausgangsmaterialien der Formel XIII, V und II auftreten können und auch bezüglich der Substituenten, die in den Natriumsalzen der Formel I zu finden sind, seien die folgenden Beispiele gegeben:

Der Rest  $R_8$  kann unter anderem die Bedeutung eines Alkylrestes mit 1-4 Kohlenstoffatomen aufweisen und in Gruppierungen der Formel



bzw. der Formel



können ferner die Reste  $R_5$  und  $R_6$  ebenfalls Alkylreste mit 1–4 Kohlenstoffatomen sein und auch Substituenten T im Phenylkern der zuletzt genannten Struktur können die Bedeutung von Alkylresten mit 1–4 Kohlenstoffatomen bzw. Alkoxyresten mit 1–4 Kohlenstoffatomen aufweisen. Als Beispiele für derartige Alkylreste bzw. den Alkylteil der Alkoxygruppe seien die folgenden genannt:

Methylreste, Äthylreste, Propylreste und Butylreste.

Wie bereits weiter vorne erwähnt wurde, weist in der zuletzt genannten Struktur der Phenylrest 0, 1, 2 oder 3 Substituenten T auf, wobei diese miteinander gleich oder voneinander verschieden sind und Alkylreste mit 1–4 Kohlenstoffatomen, Fluoratome, Chloratome, Trifluormethylreste oder Reste der Formel  $-OR_7$  bedeuten, worin  $R_7$  ein Wasserstoff oder ein Alkylrest mit 1–4 Kohlenstoffatomen ist, wobei jedoch nicht mehr als 2 der Reste T eine andere Bedeutung besitzen dürfen als diejenige von Alkylgruppen mit 1–4 Kohlenstoffatomen. Beispiele für derartige substituierte Phenylreste sind die folgenden:

ein unsubstituierter Phenylrest, p-Chlorphenyl-, m-Chlorphenyl-, o-Chlorphenyl-, 2,4-Dichlorphenyl-, p-Tolyl-, m-Tolyl-, o-Tolyl-, p-Äthylphenyl-, p-tert-Butylphenyl-, 2,5-Dimethylphenyl, 4-Chlor-2-methylphenyl- und 2,4-Dichlor-3-methylphenylrest.

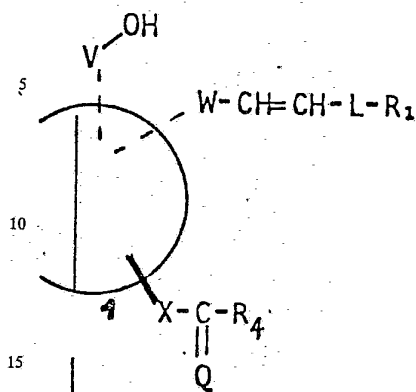
Die Methylester der Formel XIII, V, bzw. II können aus den entsprechenden freien Säuren nach bekannten Methoden hergestellt werden. Beispielsweise kann man die entsprechenden freien Säuren durch Umsetzung mit Diazomethan in die entsprechenden Methylester überführen. Die Veresterung mit Diazomethan erfolgt zweckmässigerweise indem man eine Lösung des Diazomethanes in einem geeigneten inerten Lösungsmittel, vorzugsweise in Diäthyläther, mit der Säure umsetzt, die zweckmässig im gleichen oder einem anderen inerten Verdünnungsmittel vorliegt. Nach beendeter Veresterung kann man das Lösungsmittel abdunsten und den Ester in konventioneller Weise reinigen, vorzugsweise durch Chromatographieren. Bevorzugt sollte der Kontakt der Säure mit dem Diazomethan nicht länger als zur Bewirkung der Veresterung erforderlich sein, insbesondere etwa 1 bis 10 Minuten, um unerwünschte Molekülveränderungen zu vermeiden.

Ein weiteres Verfahren zur Veresterung der Carboxylgruppe unter Bildung des entsprechenden Methylesters besteht in der Umwandlung der freien Säure in das Silbersalz, gefolgt von einer Umsetzung dieses Salzes mit Methyljodid. Die Silbersalze können nach konventionellen Methoden hergestellt werden, z.B. indem man die Säure in kaltem verdünnten wässrigem Ammoniak löst, überschüssiges Ammoniak bei vermindertem Druck abdunstet und dann die stöchiometrische Menge Silbernitrat zusetzt.

In dem nachfolgenden Reaktionsschema wird die Herstellung der beim erfindungsgemässen Verfahren benötigten Ausgangsmaterialien der Formel II erläutert. In diesem Reaktionsschema bedeutet  $R_1$  die Gruppierung  $-\text{COOCH}_3$ .

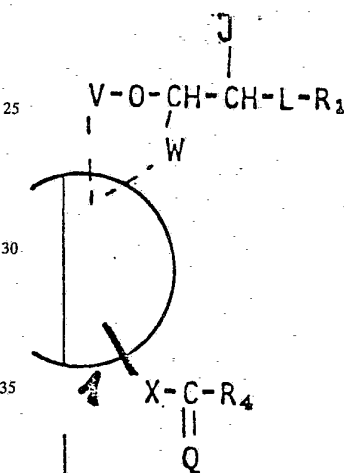
12

Schema



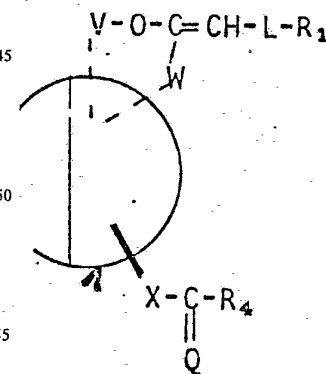
XIII

(a)



V

(b)



II

In dem vorangegangenen Reaktionsschema haben die Symbole  $D_1$ , L, Q,  $R_4$ , V, W und X die gleiche Bedeutung, wie in den Natriumsalzen der Formel I.

In der Stufe (a) des vorangegangenen Reaktionsschemas werden die Verbindungen der Formel XIII einer Jodierung und Zyklisierung unterworfen, wobei man die Jodverbindungen der Formel V erhält. Bevorzugte Arbeitsweisen und Materialien zur Durchführung dieser Jodierung und Zyklisierung wurden weiter vorne bereits erläutert.

In der Stufe (b) des Reaktionsschemas wird dann die Jodverbindung der Formel V durch Umsetzung mit einem Dehy-



dungsgemässen Verfahrens als Ausgangsmaterialien benötigt werden und ferner wird auch die Verseifung dieser Methylester der Formel II nach dem erfindungsgemässen Verfahren unter Bildung der erwünschten Natriumsalze der Formel I erläutert.

In diesen Beispielen wurden die Infrarot-Absorptionsspektren mit einem Spektrophotometer Perkin-Elmer Modell 421 aufgenommen. Falls nichts anderes angegeben, wurden unverdünnte Proben verwendet. Die NMR-Spektren wurden mit einem Spektrophotometer Varian A-60, A-60D oder T-60 in Deutorochloroformlösungen mit Tetramethylsilan als innerem Standard aufgenommen. Die Massenspektren wurden mit einem doppelt fokussierenden hochauflösenden Massenspektrometer Varian Modell MAT CH7 oder CEC Modell 110B oder einem Gaschromatograph/Massenspektrometer LKB Modell 9000 (Ionisationsspannung 22 oder 70 ev) aufgenommen.

Unter «Skellysolve B» wird ein Gemisch isomerer Hexane verstanden. «Florisil» ist ein Magnesiumsilikat für chromatographische Zwecke, Hersteller Floridin Co; s. Fieser et al., «Reagents for Organic Synthesis» S. 393 John Wiley and Sons, Inc., New York, N.Y. (1967).

Unter dem Ausdruck Silikagelchromatographie wird die Eluierung, das Auffangen der Fraktionen und Vereinigen derjenigen Fraktionen verstanden, die gemäss Dünnschichtenchromatogramm das gewünschte Produkt frei von Ausgangsmaterial und Verunreinigungen enthalten. Ferner wird unter «Einengen» das Konzentrieren bei vermindertem Druck, vorzugsweise von weniger als 50 mm, und bei einer Temperatur unterhalb 35 °C verstanden.

#### Beispiel 1

Herstellung von 11-Deoxy-10,11-didehydro-PGF<sub>2α</sub>-Methylester und dessen 9β-Epimer; und 11-Deoxy-10,11-didehydro-PGF<sub>2α</sub> und dessen 9β-Epimer. Anhand dieses Beispiels wird die Herstellung eines Ausgangsmaterials der Formel XIII des vorangegangenen Reaktionsschemas erläutert:

Ein Gemisch aus 1,74 g PGA<sub>2</sub>-Methylester und 12 ml Tetrahydrofuran wird bei -78 °C mit 24 ml einer 10%igen Diisobutylaluminiumhydridlösung in Toluol behandelt. Nach einstündigem Rühren bei -78 °C werden 100 ml eines 1:1-Gemischs aus Tetrahydrofuran und gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung zugegeben und es wird auf etwa 25 °C erwärmt. Das Gemisch wird mit Natriumbisulfat angesäuert und mit Äthylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumbisulfatlösung, Natriumcarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt, wobei man 1,8 g Produkt erhält. Dieses Rohprodukt wird einer Säulenchromatographie unterworfen, wobei man die Titelverbindungen in folgender Reihenfolge erhält:

11-Deoxy-10,11-didehydro-9β-  
11-Deoxy-10,11-didehydro-PGF<sub>2α</sub>-methylester, PGF<sub>2α</sub>-methylester,  
11-Deoxy-10,11-didehydro-PGF<sub>2α</sub> und  
11-Deoxy-10,11-didehydro-9β-PGF<sub>2α</sub>.

#### Beispiel 2

Herstellung des 9-Deoxy-6,9-epoxy-5-jod-PGF<sub>1α</sub>-Methylesters.

Die im Titel genannte Verbindung entspricht der Jodverbindung der Formel V, die als Ausgangsmaterial beim zweistufigen erfindungsgemässen Verfahren eingesetzt wird und es sei in diesem Zusammenhang auch auf die Verbindung der entsprechenden Formel V im weiter vorne angegebenen Reaktionsschema verwiesen.

In dieser Formel V bedeutet, wie bereits erwähnt wurde, R<sub>1</sub> eine Gruppierung der Formel -COOCH<sub>3</sub> und die weiteren Substituenten haben die folgende Bedeutung:

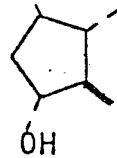
14

L = -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-R<sub>4</sub> = n-Pentyl

V = Valenzbindung

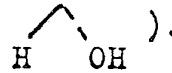
W = -CH<sub>2</sub>-

5 X = trans-CH=CH,

D<sub>1</sub> =

10

Q =



15

Die in diesem Beispiel beschriebene Jodierung und Zyklisierung ist die Stufe (a) des weiter vorne angegebenen Reaktionsschemas.

Eine Suspension aus 2,0 g des entsprechenden PGF<sub>2α</sub>-Methylesters, der unter die Formel XIII des vorangegangenen Reaktionsschemas fällt, wird in Form des 11,15-Bis-tetrahydropyranyläthers in 23 ml Wasser mit 0,7 g Natriumbicarbonat behandelt und in einem Eisbad abgekühlt. Zur resultierenden Lösung werden 1,93 Kaliumjodid und 2,82 g Jod zugegeben und es wird 16 Stunden bei etwa 0 °C gerührt. Dann wird eine Lösung von 1,66 g Natriumsulfit und 0,76 g Natriumcarbonat in 10 ml Wasser zugegeben. Nach wenigen Minuten wird das Gemisch mit Chloroform extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt, wobei man hauptsächlich den Bis-tetrahydropyranyläther der Titelverbindung in Form eines Öls erhält (2,2 g). Die Hydrolyse dieses Äthers in einem Gemisch aus Essigsäure/Wasser/Tetrahydrofuran (20:10:3) ergibt hauptsächlich die Titelverbindung, die durch Silikagelchromatographie weiter gereinigt wird; R<sub>f</sub> 0,20 (Dünnschichtenchromatogramm an Silikagel in Aceton/Methylenchlorid 30:70). Die Peaks im Massenspektrum liegen für die Verbindung v (Trimethylsilylderivat) bei 638, 623, 607, 567, 548, 511 und 477.

Wiederholt man das Verfahren von Beispiel 2, jedoch unter Ersatz des Ausgangsmaterials der Formel XIII durch folgende Verbindungen XIII oder ihre C-11-Äther, so erhält man die entsprechenden Jodverbindungen I:

15-Methyl-PGF<sub>2α</sub>  
15-Äthyl-PGF<sub>2α</sub>  
16,16-Dimethyl-PGF<sub>2α</sub>  
16,16-Difluor-PGF<sub>2α</sub>  
16-Phenoxy-17,18,19,20-tetranor-PGF<sub>2α</sub>  
17-Phenyl-18,19,20-trinor-PGF<sub>2α</sub>  
11-Deoxy-PGF<sub>2α</sub>  
2a,2b-Dihomo-PGF<sub>2α</sub>  
3-Oxa-PGF<sub>2α</sub>  
3-Oxa-17-phenyl-17,19,20-trinor-PGF<sub>2α</sub>.

55

#### Beispiel 3

Herstellung des 9-Deoxy-6,9-Δ<sup>5</sup>-PGF<sub>1α</sub>-Methylesters.

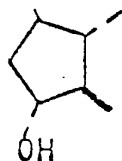
Die im Titel genannte Verbindung stellt einen beim einstufigen erfindungsgemässen Verfahren als Ausgangsmaterial einsetzbaren Methylester, bzw. beim zweistufigen erfindungsgemässen Verfahren in der ersten Stufe hergestellten Methylester der Formel II dar.

Das hier beschriebene Dehydrojodierungsverfahren stellt die Stufe (b) des vorangegangenen Reaktionsschemas dar, wobei in dem Produkt der Formel II R<sub>1</sub> die Gruppierung der Formel COOCH<sub>3</sub> ist. Die weitere Bedeutung der Symbole ist die folgende:

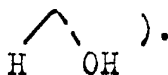
L = -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-R<sub>4</sub> = n-Pentyl

V = Valenzbindung  
 W =  $-\text{CH}_2-$   
 X =  $\text{trans-CH=CH}$ ,

D<sub>1</sub> =



Q =



Ein Gemisch aus 0,25 g der nach dem Verfahren gemäss Beispiel 2 hergestellten Jodverbindung der Formel V, 0,25 ml 1,5-Diazabicyclo [4.3.0]-nonen-5 und 15 ml Benzol wird bei etwa 25 °C 72 Stunden stehen gelassen und dann 4 Stunden auf 45 °C erwärmt. Das resultierende Gemisch wird abgekühlt und mit Eiswasser und wenig Diäthyläther vermischt, die Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt, wobei man die Titelverbindung in Form eines Öls erhält (0,20 g). Beim Kristallisieren aus kaltem (− 10 °C) Hexan werden 0,14 g Produkt erhalten, das bei etwa 25 °C erweicht;

R<sub>f</sub> 0,51 (Dünnschichtenchromatogramm an Silikagel in Äthylacetat); NMR-Peaks bei 5,5, 4,57, 3,8–4,3, 3,62, 3,53 und 0,9δ; IR-Absorptionen bei 1755 und 1720  $\text{cm}^{-1}$ , Peaks im Massenspektrum (Trimethylsilylderivat) bei 495, 479, 439, 423.2724, 349, 199 und 173.

Wiederholt man das Verfahren des obigen Beispiels, jedoch unter Ersatz von 1,5-Diazabicyclo-[4.3.0]nonen-5 durch 1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undecen-5, unter Verwendung von 0,75 ml 1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undecen-5 auf 0,5 g der Jodverbindung, so erhält man 0,44 g Produkt.

#### Beispiel 4

Herstellung des 9-Deoxy-6,9-epoxy- $\Delta^5$ -PGF<sub>1 $\alpha$</sub> -Methylesters.

Die im Titel genannte Verbindung ist identisch mit dem gemäss Beispiel 3 hergestellten Methylester.

Anhand dieses Beispiels wird eine andere Ausführungsart der Dehydrojodierung des entsprechenden Ausgangsmaterials der Formel V beschrieben.

Ein Gemisch aus 1,0 g der Jodverbindung der Formel V, die nach dem Verfahren gemäss Beispiel 2 erhalten wurde, sowie aus 1,0 ml 1,5 Diazabicyclo [4.3.0]nonen-5 und 60 ml Benzol wird 20 Stunden auf etwa 42 °C erwärmt. Dann werden 0,5 ml 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]nonen-5 zugegeben und es wird noch weitere 6 Stunden erwärmt. Das Gemisch wird 60 Stunden bei etwa 25 °C stehengelassen und dann erneut auf 40 bis 50 °C erwärmt. Dann wird das Reaktionsgemisch abgekühlt, mit Eiswasser im Gemisch mit wenigen Tropfen Triäthylamin gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet, wobei man 0,9 g der Titelverbindung in Form eines Öls erhält. Das Produkt wird in 8 ml Diäthyläther gelöst und aus kaltem (− 10 °C) Hexan, das eine Spur Triäthylamin enthält, kristallisiert, wobei man 0,46 g Kristalle erhält, die bei 25 °C breiig werden. Weitere Kristallfraktionen (0,33 g) werden vereinigt und an einer mit Triäthylamin vorbehandelten Florisil-Säule chromatographisch gereinigt unter Verwendung von Hexan/Äthylacetat/Triäthylamin (75:25:0,5), wobei mit 0,25% Triäthylamin enthaltendem Äthylacetat (50–75%)-Hexan eluiert wird. Dabei erhält man 0,21 g der Titelverbindung, die beim Abkühlen kristallisiert.

#### Beispiel 5

Herstellung des 9-Deoxy-6,9-epoxy- $\Delta^5$ -PGF<sub>1 $\alpha$</sub> -Methylesters.

Der im Titel genannte Methylester ist wiederum mit dem

gemäss Beispiel 3 hergestellten Methylester identisch.

Anhand dieses Beispiels wird eine weitere Ausführungsart des im Reaktionsschema beschriebenen Schrittes (b) erläutert, also der Dehydrojodierung des entsprechenden Ausgangsmaterials der Formel V unter Bildung des Esters der Formel II.

Ein Gemisch aus 0,213 g des nach dem Verfahren gemäss Beispiel 2 hergestellten 9-Deoxy-6,9-epoxy-5-jod-PGF<sub>1 $\alpha$</sub> -methylesters der Formel V in 3 ml Dimethylformamid wird mit einer frischen Lösung von 0,45 g Kaliumperoxid in 10 ml Dimethylformamid, die 0,75 g Dicyclohexyl-18-crown-6 enthält, in einem Eisbad behandelt. Nach etwa 30 Minuten wird das Reaktionsgemisch in Eiswasser gegossen und mit Diäthyläther extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt, wobei man die Titelverbindung erhält, die den gleichen R<sub>f</sub>-Wert im Dünnschichtenchromatogramm wie das Produkt von Beispiel 3 ergibt.

Das obige Produkt wird einer Säulenchromatographie an mit Triäthylamin (5%)-Methylenchlorid vorbehandeltem Florisil unterworfen. Das Produkt wird mit Äthylacetat/Hexan/Triäthylamin (50:50:0,1) eluiert, wobei man 0,076 g der Titelverbindung vom R<sub>f</sub> 0,45 erhält (Dünnschichtenchromatogramm an Silikagel in Äthylacetat/Methylenchlorid 3:7 unter Verwendung von mit Triäthylamin (5%)-Methylenchlorid vorbehandelten Platten).

Wiederholt man das Verfahren von Beispiel 5, jedoch unter Ersatz des Kaliumperoxids durch Natriumperoxid, Tetramethylammoniumperoxid, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumbenzoat, Kaliumbenzoat, Natriumacetat, Kaliumacetat, Natriumtrifluoracetat, Kaliumtrifluoracetat, Natriumbicarbonat, Kaliumbicarbonat und Silberacetat, so wird ebenfalls die Titelverbindung erhalten.

#### Beispiel 6

Herstellung des 9-Deoxy-6,9-epoxy- $\Delta^5$ -PGF<sub>1 $\alpha$</sub> -Natrium-salzes.

Anhand dieses Beispiels wird das erfindungsgemässe Ver-seifungsverfahren näher erläutert, und zwar wurde der nach dem Verfahren gemäss Beispiel 3 hergestellte Methylester der Formel II unter Bildung des gewünschten Endproduktes der Formel I verseift.

Ein Gemisch aus 0,30 g 9-Deoxy-6,9-epoxy- $\Delta^5$ -PGF<sub>1 $\alpha$</sub> -methylester und 5 ml Methanol wird mit 9 ml 0,01n-Natriumhydroxidlösung behandelt und 72 Stunden bei etwa 25 °C gerührt. Die Lösung wird dann mit 5 ml Wasser verdünnt, auf etwa − 75 °C gefroren und über Nacht lyophilisiert. Man erhält die Titelverbindung als weisses freifliessendes Pulver.

Das obige Verfahren wird mit grösseren Mengen wiederholt. Aus 0,150 g des Enoläther-methylesters erhält man 0,155 g der Titelverbindung als weisses freifliessendes Pulver. Eine in Methanol/Wasser gelöste Probe zeigt praktisch keine Mobilität im Dünnschichtenchromatogramm an Silikagelplatten in Aceton-Methylenchlorid (3:7), verglichen mit dem Ausgangsmaterial vom R<sub>f</sub> 0,45 (Dünnschichtenchromatogramm an Silikagel in Aceton/Methylenchlorid 3:7 an mit Triäthylamin-(5%)-Methylenchlorid vorbehandelten Platten).

Wiederholt man das Verfahren gemäss den Beispielen 2, 3 und 5, jedoch unter Verwendung anderer Ausgangsmaterialien der Formel XIII, so erhält man weitere Methylester der Formel V, bzw. Methylester der Formel II. Man erhält also entsprechende 9-Deoxy-6,9-epoxy-5-jod-PGF<sub>1 $\alpha$</sub> -, 9-Deoxy-6,9-epoxy- $\Delta^5$ -PGF<sub>1 $\alpha$</sub> -Verbindungen, und zwar mit den folgenden Merkmalen:

- 16-Methyl-,
- 16,16-Dimethyl-,
- 16-Fluor-,
- 16,16-Difluor-,
- 17-Phenyl-18,19,20-trinor-,

17-(m-Trifluoromethylphenyl)-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-Phenoxy-17,18,19,20-tetranor-,  
 16-(m-Trifluoromethylphenoxy)-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-Trifluoromethylphenyl)-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-Phenoxy-17,18,19,20-tetranor-13,14-didehydro-,  
 16-(m-Trifluoromethylphenoxy)-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-13,14-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-Trifluoromethylphenyl)-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-Phenoxy-17,18,19,20-tetranor-13,14-dihydro-,  
 16-(m-Trifluoromethylphenoxy)-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-trifluoromethylphenyl)-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-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-,  
 2,2-Difluor-16-(m-trifluoromethylphenoxy)-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-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-16,16-difluor-13,14-didehydro-,  
 2,2-Difluor-17-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-didehydro-,  
 2,2-Difluor-17-(m-trifluoromethylphenyl)-18,19,20-trinor-13,14-didehydro-,  
 2,2-Difluor-17-(m-chlorphenyl)-18,19,20-trinor-13,14-didehydro-,  
 2,2-Difluor-17-(p-fluorphenyl)-18,19,20-trinor-13,14-didehydro-,  
 2,2-Difluor-16-methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-didehydro-,  
 2,2-Difluor-16,16-dimethyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-didehydro-,  
 2,2,16-Trifluor-17-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-didehydro-,  
 2,2,16,16-Tetrafluor-17-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-didehydro-,  
 2,2-Difluor-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-13,14-didehydro-,  
 2,2-Difluor-16-(m-trifluoromethylphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-13,14-didehydro-,  
 2,2-Difluor-16-(m-chlorphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-13,14-didehydro-,  
 2,2-Difluor-16-phenoxy-18,19,20-trinor-13,14-didehydro-,  
 2,2-Difluor-16-methyl-16-phenoxy-18,19,20-trinor-13,14-didehydro-,  
 2,2-Difluor-13,14-dihydro-,  
 2,2-Difluor-16-methyl-13,14-dihydro-,  
 2,2-Difluor-16,16-dimethyl-13,14-dihydro-,  
 2,2,16-Trifluor-13,14-dihydro-,  
 2,2,16,16-Tetrafluor-13,14-dihydro-,  
 2,2-Difluor-17-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-dihydro-,  
 2,2-Difluor-17-(m-trifluoromethylphenyl)-18,19,20-trinor-13,14-dihydro-,  
 2,2-Difluor-17-(m-chlorphenyl)-18,19,20-trinor-13,14-dihydro-,  
 2,2-Difluor-17-(p-fluorphenyl)-18,19,20-trinor-13,14-dihydro-,  
 2,2-Difluor-16-methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-dihydro-,  
 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-dihydro-,  
 2,2-Difluor-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-13,14-dihydro-,  
 2,2-Difluor-16-(m-trifluoromethylphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-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-,  
 16-Methyl-cis-13-,  
 16,16-Dimethyl-cis-13-,  
 16-Fluor-cis-13-,  
 16,16-Difluor-cis-13-,  
 17-Phenyl-18,19,20-trinor-cis-13-,  
 17-(m-Trifluoromethylphenyl)-18,19,20-trinor-cis-13-,  
 17-(m-Chlorphenyl)-18,19,20-trinor-cis-13-,



3-Oxa-16-methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-dihydro-trans-14,15-didehydro-,  
 3-Oxa-16,16-dimethyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-dihydro-trans-14,15-didehydro-,  
 3-Oxa-16-fluor-17-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-dihydro-trans-14,15-didehydro-,  
 3-Oxa-16,16-difluor-17-phenyl-18,19,20-trinor-13,14-dihydro-trans-14,15-didehydro-,  
 3-Oxa-16-phenoxy-17,18,19,20-tetranor-13,14-dihydro-trans-14,15-didehydro-,  
 3-Oxa-16-(m-trifluormethylphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-13,14-dihydro-trans-14,15-didehydro-,  
 3-Oxa-16-(m-chlorphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-13,14-dihydro-trans-14,15-didehydro-,  
 3-Oxa-16-(p-fluorphenoxy)-17,18,19,20-tetranor-13,14-dihydro-trans-14,15-didehydro-,  
 3-Oxa-16-phenoxy-18,19,20-trinor-13,14-dihydro-trans-14,15-didehydro-,  
 3-Oxa-16-methyl-16-phenoxy-18,19,20-trinor-13,14-dihydro-trans-14,15-didehydro-,

Als Beispiele für weitere Methylester der Formel V, bzw. der Formel II seien die folgenden

9-Deoxy-6,9-epoxy-5-jod-PGF<sub>1α</sub>-Verbindungen und

9-Deoxy-6,9-epoxy-Δ<sup>5</sup>-PGF<sub>1α</sub>-Verbindungen genannt.  
 2,3-Didehydro-,  
 2,2-Dimethyl-,  
 2a,2b-Dihomo-,  
 5 4-Oxa-4a-homo-,  
 7a-Homo-,  
 11-Deoxy-10,11-didehydro-,  
 11β-,  
 11-Keto-,  
 10 11-Deoxy-,  
 11-Deoxy-11-methylen-,  
 11-Deoxy-11-hydroxymethyl-,  
 15β-,  
 15-Keto-,  
 15 15-Deoxy-,  
 15-Methyl-15(S)-,  
 15-Methyl-15(R)- und  
 17,18-Didehydro-,

20 Die Verseifung der entsprechenden Methylester der Formel II nach dem Verfahren des Beispiels 6 liefert dann die entsprechenden Natriumsalze der Formel I.