



MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES

N° 885.660

Classif. Internat. : C 07 C / C 07 D

Mis en lecture le : 10-04-1981

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention ;

Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle ;

Vu le procès-verbal dressé le 10 octobre 1978 à 15 h. 50

au Service de la Propriété industrielle ;

ARRÊTE :

Article 1. — *Il est délivré à la Sté dite : THE UNIVERSITY OF CHICAGO, 5801 Ellis Avenue, Chicago, Illinois, (Etats-Unis d'Amérique)*

repr. par le Bureau Gevers S.A. à Bruxelles,

un brevet d'invention pour : Composés de prostaglandines et de prostacyclines, leur préparation et leur utilisation,

qu'elle déclare avoir fait l'objet de demandes de brevet déposées aux Etats-Unis d'Amérique le 10 octobre 1979, n° 83.398 et le 31 décembre 1979, n° 108.525 au nom de J. Fried dont elle est l'ayant cause.

Article 2. — *Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.*

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention (mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 10 avril 1981

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE :

Le Directeur

L. SALPETEUR

M E M O I R E D E S C R I P T I F
déposé à l'appui d'une demande de
BREVET D'INVENTION

au nom de:

THE UNIVERSITY OF CHICAGO

pour:

"Composés de prostaglandines et de prostacyclines, leur
préparation et leur utilisation"

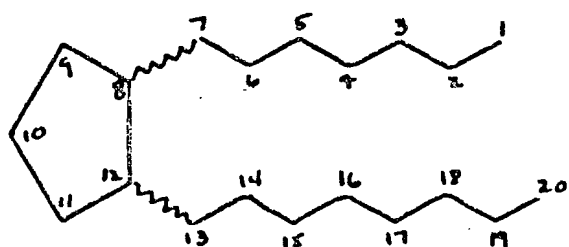
Priorité de deux demandes de brevet aux Etats-Unis d'Amérique
déposées les 10 octobre 1979, sous le n° 83.398 et

31 décembre 1979, sous le n° 108.525 *au nom de J. Fried.*

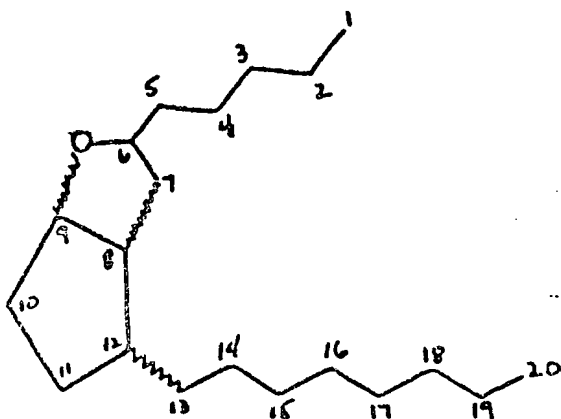
000000

La présente invention est relative à la préparation de composés de prostaglandines et de prostacyclines actifs du point de vue pharmacologique , qui présentent une structure chimique selon laquelle ils sont substitués par du fluor dans l'une quelconque ou plusieurs des positions suivantes sur la molécule : 4,4; 7,7; 10,10; et 5.

D'une manière générale, les composés de prostaglandines et de prostacyclines sont des composés organiques possédant des structures chimiques générales qui peuvent être caractérisées comme possédant les formules structurales de base suivantes dérivées de l'acide prostanoïque :



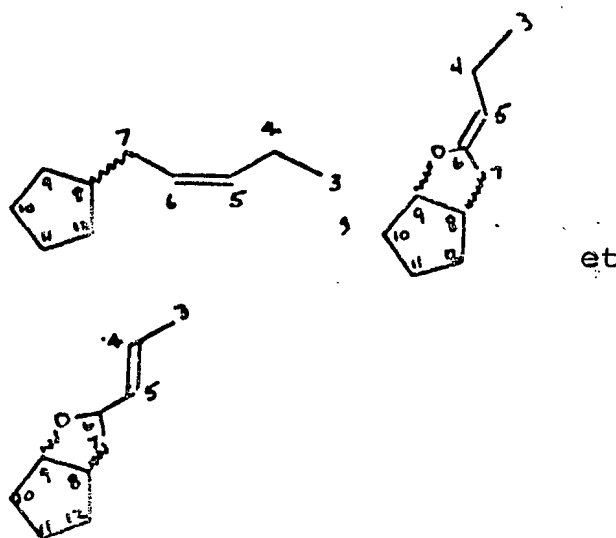
Prostaglandine



Prostacycline

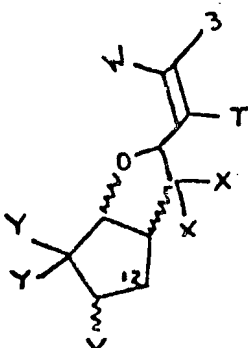
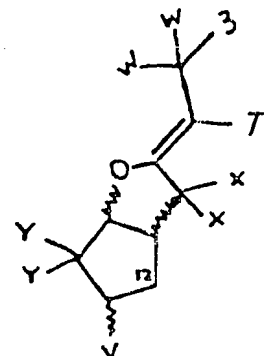
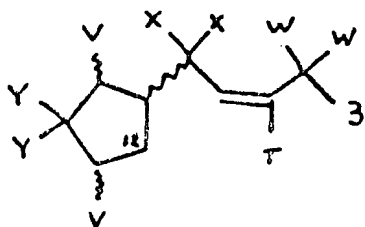
Il y a un grand nombre de substituants et de modifications qui peuvent être incorporés dans les structures chimiques générales de ces composés pour obtenir une multitude de composés de prostaglandines et de prostacyclines spécifiques, ainsi que le savent bien les spécialistes de la technique. Par exemple, on peut se référer aux brevets des Etats-Unis d'Amérique suivants: 4.124.599; 4.158.667; 4.174.441; 4.198.430; 4.211.706; 4.211.173; et 4.211.714, brevets dont la description est incorporée dans le cadre de la présente invention à titre de références. On peut se référer également aux pages 1019-1020 de l'Index Merck, 9e édition.

Les composés de la présente invention peuvent être caractérisés d'une manière générale comme étant des composés de prostaglandines et de prostacyclines dont les structures chimiques allant des positions C_4 à C_{12} de la molécule peuvent être représentées par les formules suivantes:



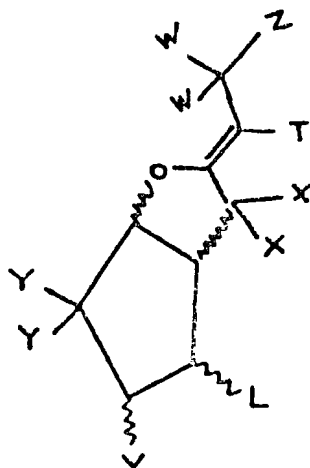
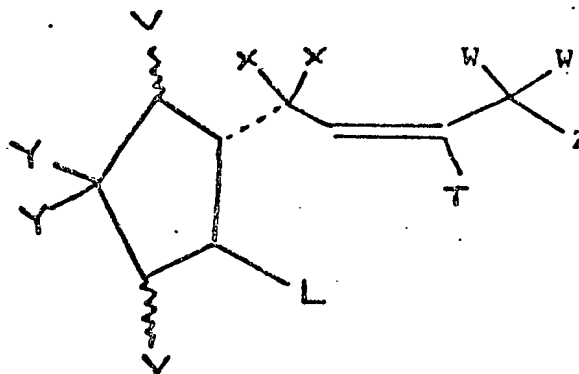
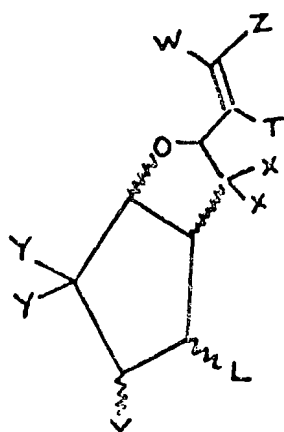
Les positions restantes de la molécule des composés de prostaglandines et de prostacyclines respectifs de la présente invention , peuvent être formées de ces substituants , comme le savent bien les spécialistes de la technique , comme on le verra plus en détail ci-après.

D'une manière plus particulière , un objectif spécifique de la présente invention consiste à préparer des composés de prostaglandines et de prostacyclines intéressants possédant des configurations structurales chimiques allant des positions en C_4 à C_{12} , qui peuvent être représentées par les formules suivantes:



dans lesquelles Y,X,T et W peuvent être H ou F, pour autant qu'au moins l'un des Y,X,T et W représente F, V pouvant représenter un radical H, OH, acyloxy ou alcoxy.

D'une manière plus particulière, la présente invention est relative à la production de composés de prostaglandines et de prostacyclines ayant les structures chimiques générales suivantes:



dans lesquelles Y,T,W et X peuvent représenter chacun H ou F, pour autant qu'au moins l'un des Y,T,W et Y représente F.

L peut représenter une chaîne latérale quelconque qui est connue dans la technique comme faisant partie et comme pou-

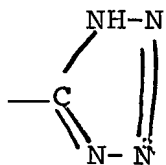
vant être incorporée dans le composé de prostaglandine ou de prostacycline respectif impliqué, par exemple, les chaînes latérales qui sont décrites dans le brevet belge n°851.122 et dans les brevets des Etats-Unis d'Amérique n°4.110.532, n° 4.158.667, n° 4.191.824, n° 4.124.598 et n° 4.174.441, et qui sont susceptibles d'être incorporées dans les composés susmentionnés, ces brevets étant donnés à titre de références.

Z peut également représenter une chaîne latérale quelconque qui est connue comme faisant partie et comme pouvant être incorporée dans le composé de prostaglandine ou de prostacycline respectif impliqué, par exemple les chaînes latérales qui sont décrites dans le brevet belge n°851.122, et dans les brevets des Etats-Unis d'Amérique n°4.110.532, n° 4.124.599, n° 4.158.667, n° 4.191.824 et n° 4.174.441, comme étant susceptibles d'être incorporées dans les composés susmentionnés, ces brevets étant donnés ici à titre de références.

V peut également représenter un substituant quelconque qui est connu dans la technique par les spécialistes comme étant présent en ces positions dans des composés de prostaglandines et de prostacyclines, ainsi que cela est bien connu et décrit dans diverses publications de la technique antérieure, par exemple comme dans le brevet belge n°851.122, et les brevets des Etats-Unis d'Amérique n° 4.110.532, n°4.124.500, n° 4.158.667, n° 4.191.824 et n° 4. 154.441, dont les descriptions sont données ici à titre de références.

D'une manière plus spécifique, entrent dans le cadre de la présente invention, les composés répondant aux structures

susmentionnées dans lesquelles V représente de l'hydrogène , de l'hydroxy, de l'acyloxy , un alcoxy inférieur , un hydroxy alkyle inférieur , ou de l'oxo ; Z représente un groupe $-Z_1-E$, dans lequel Z_1 représente $(CH_2)_g-CH_2-CH_2-$, $-(CH_2)_g-O-CH_2-$, $-(CH_2)_g-CH_2-CF_2$, ou trans- $(CH_2)_g-CH=CH$, où g est égal à 0,1 ou 2, et E représente un radical $-COOX_1$, où X_1 représente de l'hydrogène, un radical alkyle, cycloalkyle, aralkyle , phényle, phényle substitué par chloro ou alkyle, un cation de métal alcalin ou un cation d'ammonium substitué ; un groupe CH_2OH ; un groupe



; ou bien un groupe $-CH_2NL_2L_3$, où L_2 et L_3 représentent de l'hydrogène , un alkyle ou $-COOX_1$, où X_1 est tel que défini précédemment ; un groupe $-COL_4$, dans lequel L_4 représente :

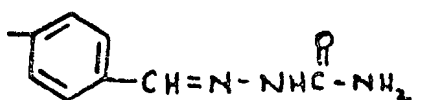
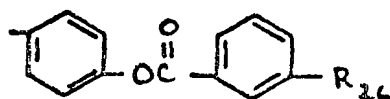
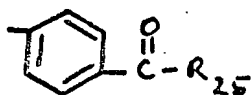
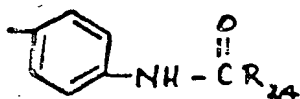
a) un radical amino de la formule $-NR_{21}R_{22}$, dans laquelle R_{21} et R_{22} représentent de l'hydrogène, un alkyle de 1 à 12 atomes de carbone inclusivement, un aralkyle de 7 à 12 atomes de carbone inclusivement , du phényle, un phényle substitué par 1,2 ou 3 substituants chloro ou alkyle de 1 à 3 atomes de carbone inclusivement , ou bien un phényle substitué par un hydroxycarbonyle ou alcoxycarbonyle de 1 à 4 atomes de carbone inclusivement;

b) un radical carbonylamino de la formule $-NR_{23}COR_{21}$, dans laquelle R_{23} représente de l'hydrogène ou un alkyle de 1 à 4 atomes de carbone et R_{21} est tel que défini précédemment ; ou bien

c) un radical sulfonylamino de la formule $-NR_{23}SO_2R_{21}$, dans laquelle R_{21} et R_{23} sont tels que définis précédemment ; ou bien un groupement $-COOL_5$, dans lequel L_5 représente un phé-

9

nyle p-substitué choisi parmi les groupements suivants:

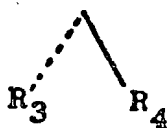
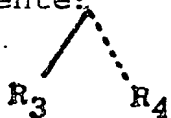


où R_{24} représente un radical méthyle, phényle, acétamidophényle, benzamidophényle ou $-NH_2$; R_{25} représente un radical méthyle, phényle, $-NH_2$, ou méthoxy; et R_{26} représente de l'hydrogène ou de l'acétamido ; et L représente un groupement $A-\begin{pmatrix} C \\ || \\ Q_{1n} \end{pmatrix} -R_7$,

dans lequel n est égal à 1 ou 2, A représente :

trans-CH=CH-, cis-CH=CH-, $-CH_2-CH_2-$, $-C\equiv C-$, ou trans-CH-C(halogène)-; et

$||_{Q_1}$ représente:

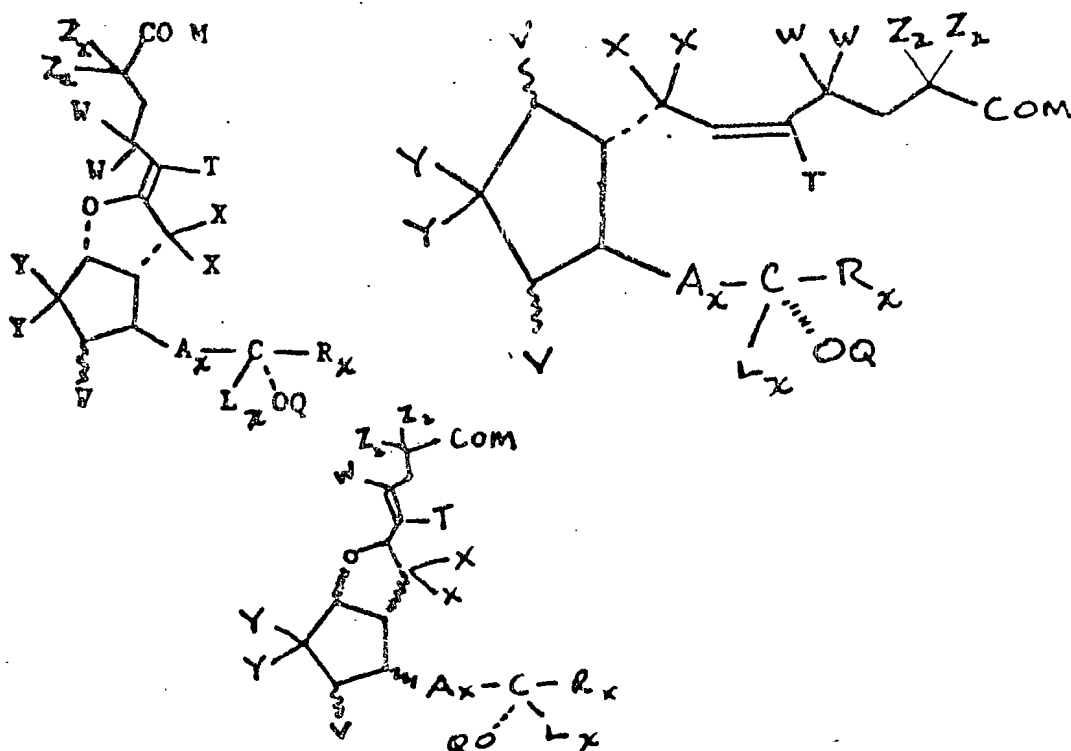


ou un mélange de



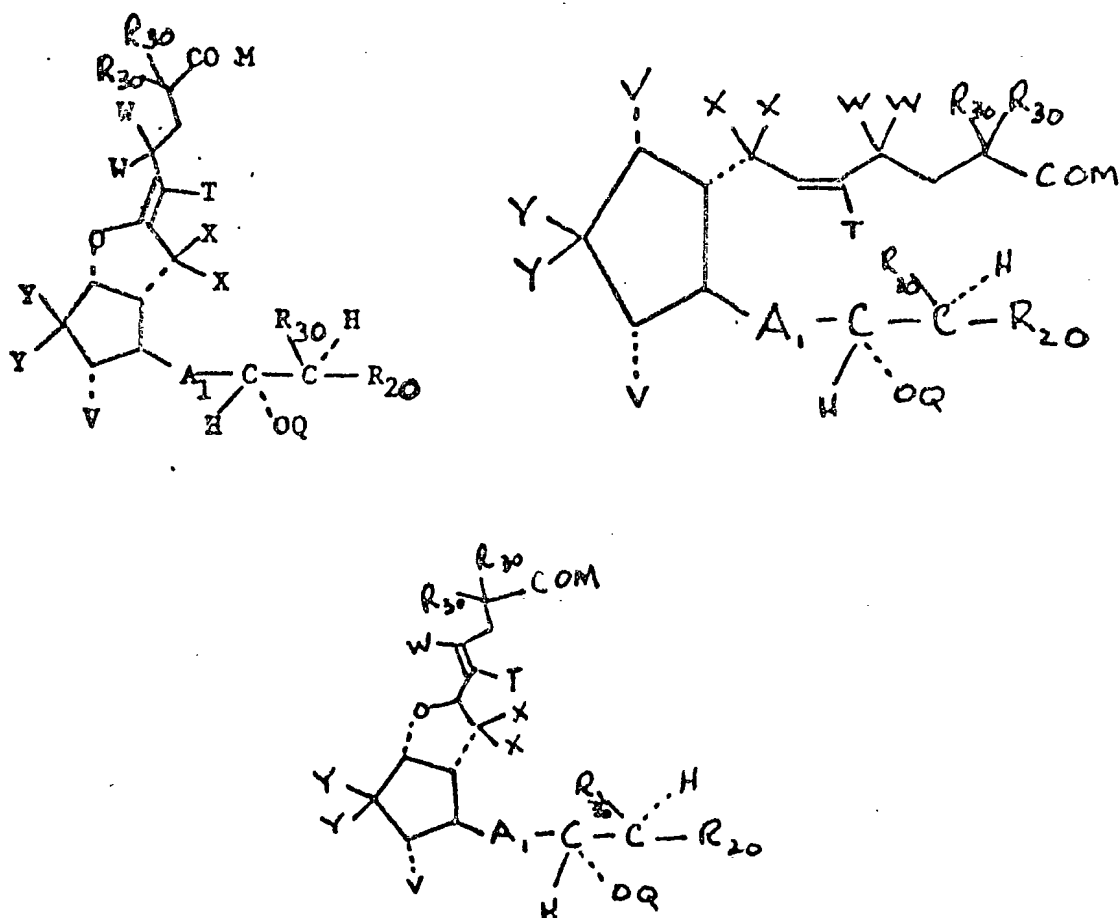
et de





dans lesquelles Y, X, T et W peuvent représenter H ou F , pour au-
 tant qu'au moins l'un des Y, X, T et W représente F ; chaque V repré-
 sente H, OH , ou bien un radical acyloxy ou alcoxy ; Z_2 représente
 H ou F ; A_x représente $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$ ou $-C\equiv C-$; Q représente
 H ou un radical acyle ou alkyle; L_x représente H ou un radical
 alkyle ; R_x représente un radical alkyle, alcényle, aralkyle ,
 alkyle substitué ou aralkyle substitué ; m représente OR_1 , où
 R_1 représente H, un radical alkyle ou aralkyle , ou bien un cation
 de métal alcalin ou un cation d'ammonium substitué , ou bien n'importe
 quel autre substituant qui est connu des spécialiste de la tech-
 nique comme étant présent ou comme pouvant être incorporé dans ces
 composés de prostaglandines ou de prostacyclines.

D'une manière tout à fait spécifique , la présente inven-
 tion est relative à la production et à l'utilisation de composés
 répondant aux formules:



dans lesquelles A représente $-\text{CH}=\text{CH}-$ ou $-\text{C}\equiv\text{C}-$; R_{30} représente F ou H ; R_{20} représente un radical alkyle inférieur , alcényle inférieure , alkyle ou aralkyle substitué ; M , Q , V, W , X, Y et T sont tels que définis précédemment.

Suivant la forme de réalisation la plus préférée de la présente invention, A_1 représente $\text{C}\equiv\text{C}$; Y,W,X et T représentent H ou F; Q représente H; R_{30} représente H ou F; R_{20} représente un radical alkyle inférieur ; V représente H ou OH ; et M représente OR_1 , où R_1 représente un radical alkyle inférieur ou un métal alcalin, par exemple le sodium.

Les composés de la présente invention sont des composés actifs du point de vue physiologique qui présentent une activité similaire à la prostacycline . C'est ainsi que l'on peut utiliser les produits de la présente invention pour abaisser une pression sanguine élevée et pour augmenter la circulation sanguine périphérique. Par conséquent, les produits de la présente invention peuvent être utilisés dans le traitement de l'hypertension ou pour remédier aux problèmes circulatoires .

De plus, les composés de la présente invention empêchent l'agrégation des plaquettes sanguines , en éliminant par conséquent l'un des facteurs contribuant à la formation des plaques athérosclérotiques . Par conséquent, les produits de la présente invention peuvent être utilisés d'une manière prophylactique chez les patients ayant tendance à contracter des infarctus coronaires. De plus, on peut utiliser les produits de la présente invention en hémodialyse et au cours d'opérations chirurgicales à coeur ouvert dans lesquelles il est important d'empêcher l'agrégation des plaquettes , entravant ainsi la circulation du sang à travers les tampons filtrants.

De plus, certains des produits de la présente invention entraînent une diminution du corps jaune , et on peut par conséquent les utiliser pour une synchronisation de l'oestrus chez les animaux domestiques, de manière à réaliser une plus grande économie dans la pratique de l'insémination artificielle , ou bien comme agents permettant l'infécondité chez la femme . Etant protégés d'une inactivation métabolique , ces composés peuvent être administrés par la voie orale ou intraveineuse , contrairement aux prostaglandines naturelles correspondantes.

9

De plus, on a constaté que certains des produits de la présente invention étaient résistants à l'action de l'enzyme d'inactivation majeure des prostaglandines, à savoir la 15-hydroxyprostaglandine déshydrogénase. Cette incapacité d'être détruite dans le corps a l'effet de prolonger ou d'accroître l'action de ces substances comparativement aux prostaglandines d'origine naturelle.

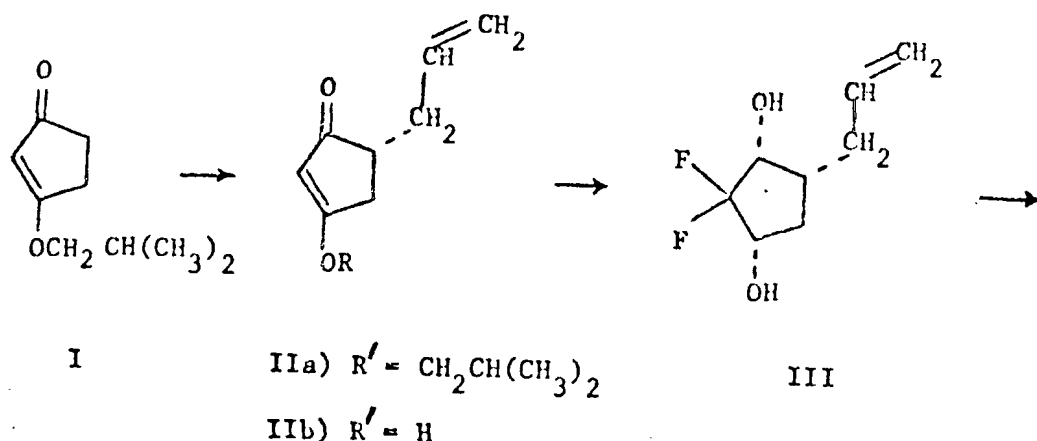
De plus, et ceci est peut être l'une des propriétés les plus importantes des produits de la présente invention, on mentionnera la stabilité chimique considérable qui est communiquée à ces composés, par la présence des substituants de fluor aux positions 4,4 ; 7,7 ; 10,10 ; ou 5. A la suite de cette stabilité chimique fortement accrue, les produits de la présente invention conservent leur activité biologique beaucoup plus longtemps que dans le cas des prostacyclines d'origine naturelle.

Les composés actifs du point de vue pharmacologique de la présente invention peuvent être administrés à l'animal ou au patient à traiter, de n'importe quelle manière connue et appropriée du spécialiste de la technique, le dosage et la concentration des produits finals étant ajustés à l'état du patient et aux propriétés du composé respectif que l'on utilise. Le spécialiste peut préparer les produits finals sous la forme de compositions et d'unités posologiques telles qu'on les utilise ordinairement pour ce type d'applications, suivant la voie d'administration choisie pour la composition finale, par exemple par un dosage et des voies d'administration finales, parentérale, orale ou topique.

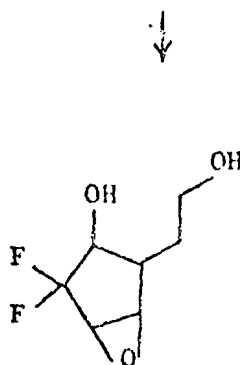
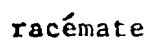
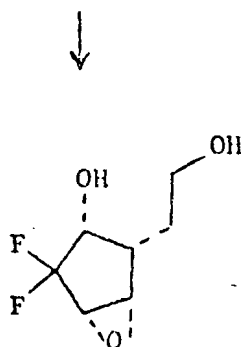
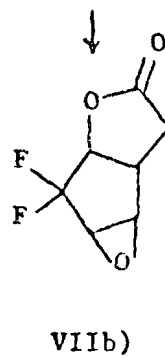
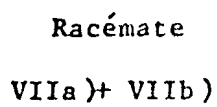
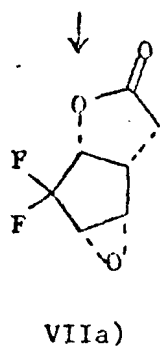
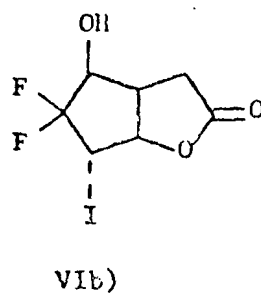
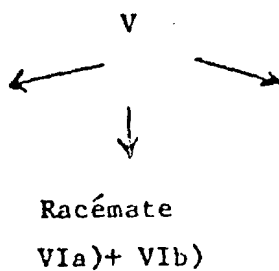
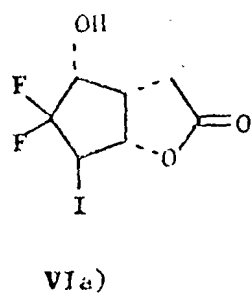
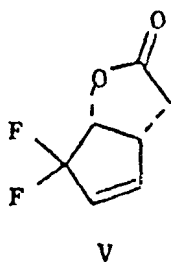
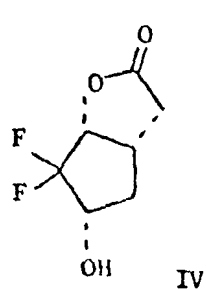
On notera, dans la pratique de la présente invention, que dans la préparation des différents composés obtenus de cette

façon, lorsque l'on obtient un composé ayant des groupes hydroxy libres, celui-ci peut être traité ultérieurement suivant les méthodes bien connues en pratique, de manière à obtenir les composés acylés respectifs de celui-ci. C'est ainsi que l'on peut traiter un composé de la présente invention ayant des groupes hydroxy libres avec un agent d'acylation approprié, par exemple un agent dérivant des acides carboxyliques hydrocarbonés comportant 12 atomes de carbone ou moins, de manière à obtenir les dérivés acyloxy désirés, ainsi que cela est bien connu du spécialiste de la technique.

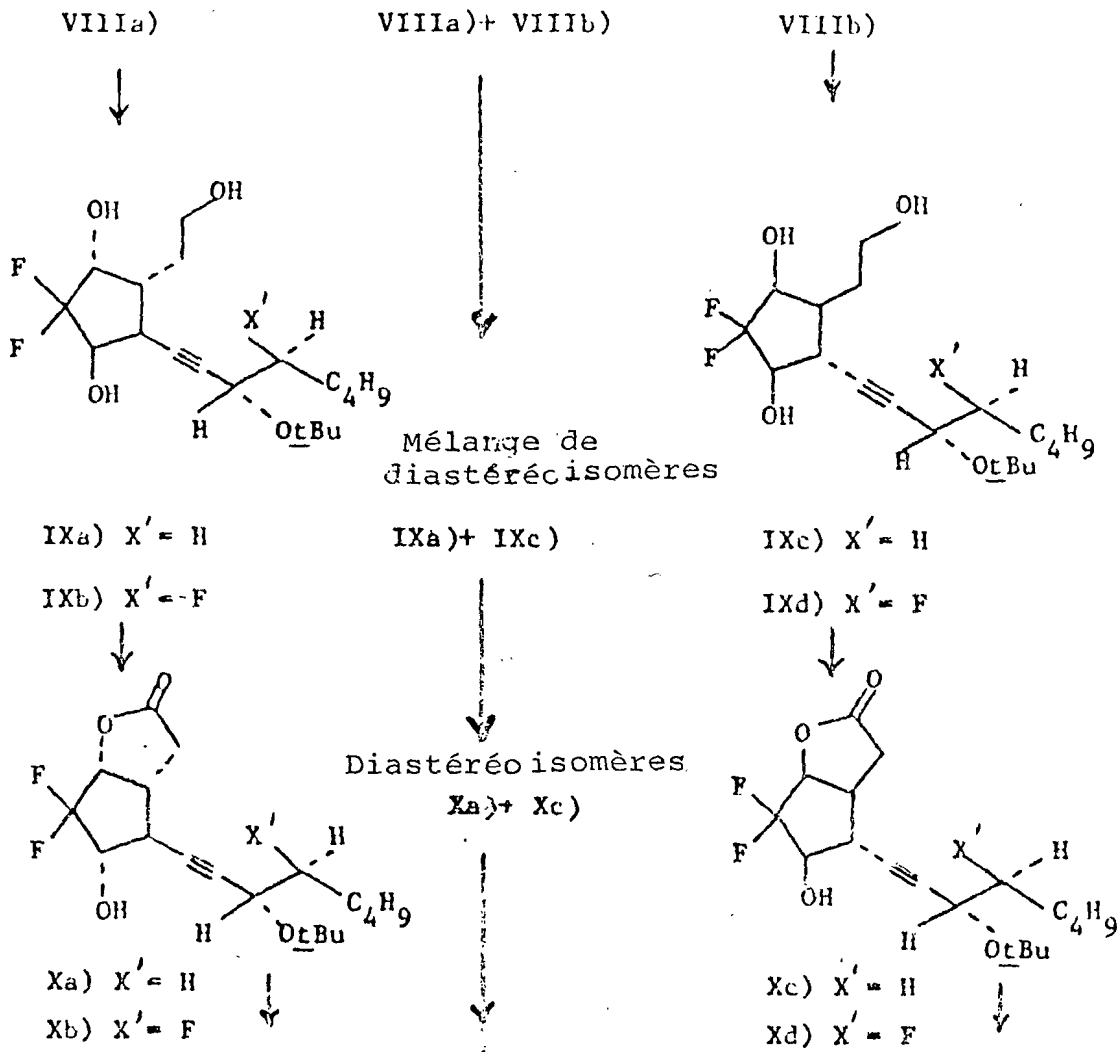
On prépare les produits de la présente invention par les procédés de la présente invention, qui comportent un certain nombre d'étapes commençant avec la cyclopentane-1,3-dione comme matière de départ. Les étapes impliquées dans les procédés de la présente invention peuvent être représentés d'une manière générale par la séquence suivante de structures chimiques, dans lesquelles R', X' et N' sont tels que définis ci-après:

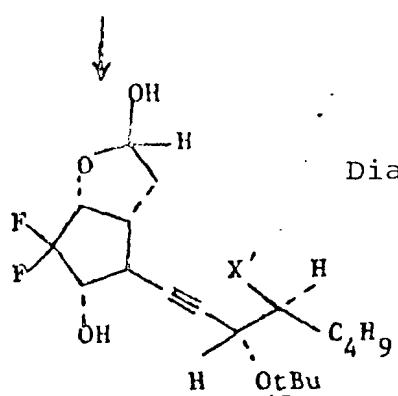


005550



1

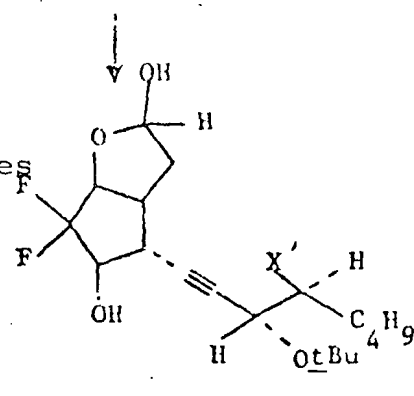




XIa) $X' = H$

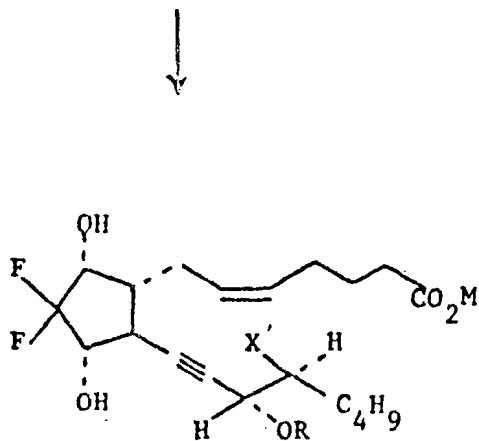
XIb) $X' = F$

Diastéréoisomères
XIa) + XIc)

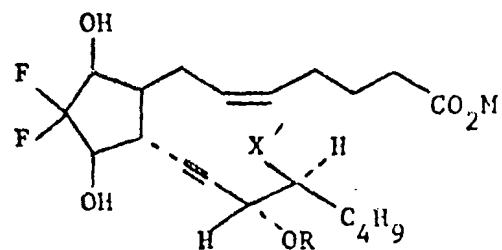


XIc) $X' = H$

XId) $X' = F$



Diastéréoisomères
XIIa) + XIIg)
XIIc) + XIIi)



XIIa) $X' = H, M = H, R = tBu$

b) $X' = F, M = H, R = tBu$

c) $X' = H, M = H, R = H$

d) $X' = F, M = H, R = H$

e) $X' = H, M = CH_3, R = H$

f) $X' = F, M = CH_3, R = H$

XIIg) $X' = N, M = H, R = tBu$

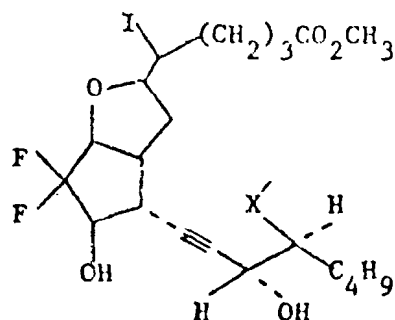
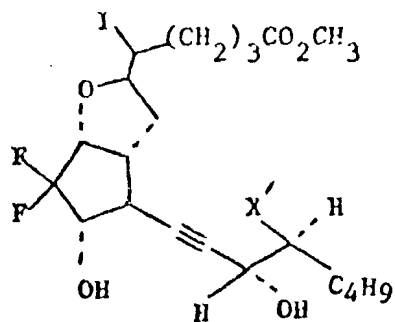
h) $X' = F, M = H, R = tBu$

i) $X' = H, M = H, R = H$

j) $X' = F, M = H, R = H$

k) $X' = H, M = CH_3, R = H$

l) $X' = F, M = CH_3, R = H$



Diastéréoisomères

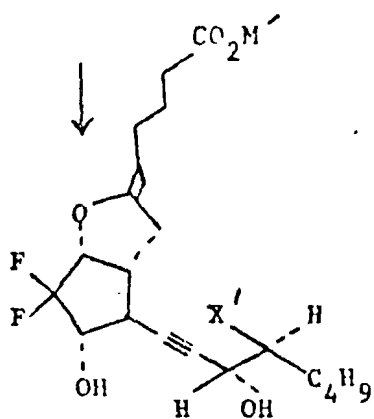
XIIIa) + XIIIc)

XIIIa) X' = H

b) X' = F

XIIIc) X' = H

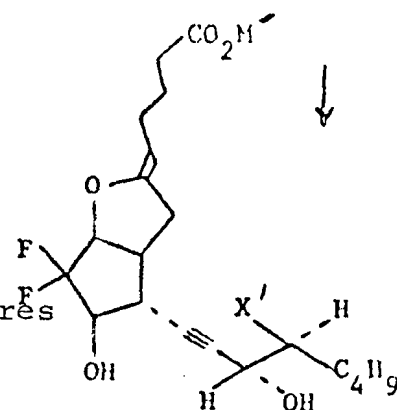
d) X' = F



Diastéréoisomères

XIVa) + XIVe)

XIVb) + XIVf)



XIVa) X' = H, M' = CH₃

b) X' = H, M' = Na

c) X' = F, M' = CH₃

d) X' = F, M' = Na

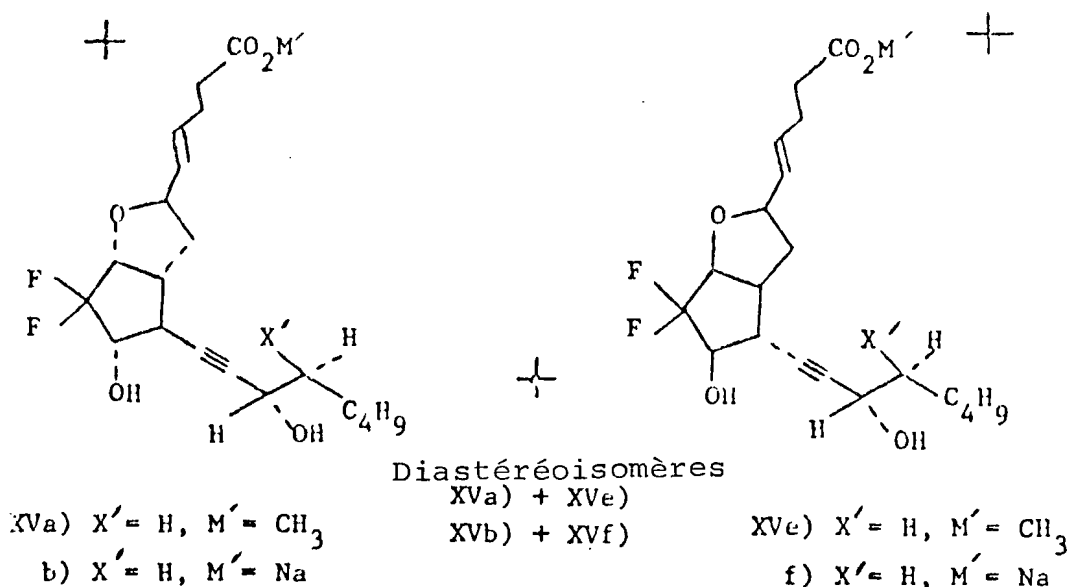
XIVe) X' = H, M' = CH₃

f) X' = H, M' = Na

g) X' = F, M' = CH₃

h) X' = F, M' = Na

7



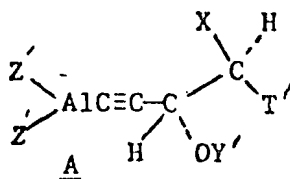
Dans la première étape du procédé de la présente invention, on convertit la cyclopentane-1,3-dione en l'éther isobutylique avec de l'isobutanol et un acide fort, tel que l'acide p-toluènesulfonique. On peut ensuite traiter l'énol éther racémique résultant suivant la présente invention, avec du bromure d'allyle en présence d'une base forte, telle que le diisopropylamide de lithium, de manière à obtenir le dérivé allylique, que l'on hydrolyse avec un acide minéral, tel que HCl, le produit d'hydrolyse (IIb) étant traité avec du fluorure de perchlore en présence de bicarbonate de potassium. Le dérivé difluoro intermédiaire résultant de cette réaction n'est pas isolé mais est immédiatement réduit avec un agent de réduction à base d'hydrure, tel que le tri-sec-butylborohydrure de potassium de manière à former le difluoro diol (III). Ce composé est soumis à une ozo-

nolyse suivie d'un clivage par réduction de l'ozonide , l'agent de réduction étant , par exemple, constitué par le sulfure diméthylque . L'aldéhyde résultant , qui se cyclise instantanément en l'hémiacétal , n'est pas isolé mais est immédiatement oxydé avec de l'iode en présence de carbonate de sodium pour former la lactone (IV) . Cette lactone peut ensuite être déshydratée avec de l'anhydride trifluorométhane sulfonique dans de la pyridine à température élevée , de manière à obtenir la lactone insaturée (V) .

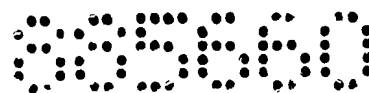
A ce stade, on peut soit traiter le composé racémique V soit le dédoubler en ses antipodes optiques. Quelleque soit la voie choisie, les réactions en elles-mêmes et les conditions précises sous lesquelles elles sont réalisées, sont identiques pour la totalité de la séquence jusqu'à ce que l'on obtienne les produits finals de la présente invention.

Le dédoublement de la lactone (V) implique une hydrolyse de celle-ci avec une base , telle que de l'hydroxyde de potassium, par la réaction du sel résultant avec des sels cristallins donnant de l' α -(1-naphtyl)-éthylamine optiquement actifs, qui sont recristallisés à une rotation spécifique constante et traités ensuite avec une base pour les décomposer et pour séparer l' α -(1-naphtyl)-éthylamine par extraction avec de l'éther. Les sels optiquement actifs résultants sont ensuite convertis directement en les iodo lactones (VI) et (VIb) par traitement avec de l'iode et du KOH dilué. Sur le côté gauche du schéma réactionnel représenté ci-dessus, on a indiqué les structures de ces énantiomères correspondant dans leur configuration aux prostaglandines naturelles.

Pour obtenir ces énantiomères , il est nécessaire d'utiliser de la (R) (+)- α -(1-naphtyl)- éthylamine. S'il est souhaitable d'obtenir leurs antipodes optiques , on doit alors utiliser la (S) (-)- α -(1-naphtyl)-éthylamine . Les iodo lactones résultantes peuvent ensuite être amenées par le procédé de la présente invention soit sous une forme optiquement active soit comme racémate , cette dernière alternative étant représentée au centre des schémas de formules. Les iodo lactones (VI) sont ensuite converties en les époxy lactones (VII) par traitement avec une base suivie d'un traitement par un acide doux. Une certaine quantité de l'époxy acide résultant qui n'entre pas dans le cadre de la lactonisation, est convertie en l'ester méthylique avec du diazométhane et est ensuite soumise à une chromatographie sur gel de silice, ce qui provoque la lactonisation de l'ester méthylique . Les époxy lactones (VII) sont ensuite soumises à un traitement avec de l'hydruure de lithium et d'aluminium à basse température de manière à former des diol époxydes (VIII). Ces dérivés d'époxyde sont traités avec un dérivé de dialkylalkynyl aluminium A pour former les différents dérivés acétyléniques(IX) de la présente invention:



où Z' représente un alkyle inférieur , de préférence CH₃ ou C₂H₅; X = H ou F; T' représente un radical alkyle inférieur de 3 à 6 atomes de carbone, par exemple le butyle ou le pentyle; et Y' représente un groupe de protection d'alcool , par exemple un alkyle inférieur , tel que le tert-butyle . Les triols IX résult-

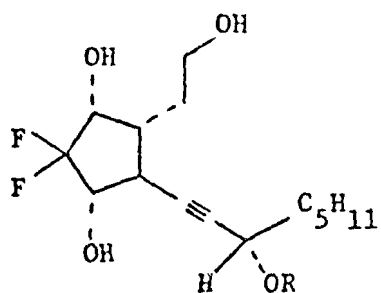


tants peuvent ensuite être oxydés avec de l'oxygène en présence d'un catalyseur de métal noble, tel que le Pt, pour former les lactones X. C'est ainsi que si dans les dérivés de dialkyl alkynyl aluminium, X représente de l'hydrogène, on forme les triols correspondants. Si X représente du fluor, on obtient les triols fluorés correspondants.

Les lactones peuvent ensuite être réduites avec un réactif d'hydruure, tel que l'hydruure de diisobutylaluminium, à basse température pour former les hémiacétals de la présente invention XI qui, lorsqu'ils sont traités avec l'ylide préparé à partir d'acide triphénylphosphonio-pentanoïque, donnent après séparation du groupe de protection de t-butyle, avec de l'acide trifluoroacétique, les 10,10-difluoro-13-déhydroprostaglandines XII de la présente invention, qui sont de nouveaux produits de la présente invention.

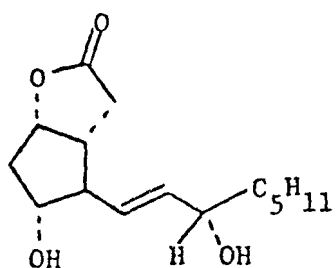
Les prostaglandines de la structure XII susmentionnées peuvent ensuite être traitées avec un diazo-alcane, tel que CH_2N_2 , et les dérivés d'esters résultants peuvent être cyclisés par traitement avec un halogène ou un halogénoimide, tel que l'iode, et du bicarbonate de sodium pour former les iodo éthers XIII. Le traitement avec une base, telle que, par exemple, le diazabicyclo[5,4,0]undéc-5-ène conduit à la formation des prostaglandines XIV et de leurs Δ^4 -isomères XV sous la forme de leurs esters, qui forment des produits finals physiologiquement actifs de la présente invention. D'autres produits actifs du point de vue physiologique sont formés par hydrolyse des esters avec de l'hydroxyde de sodium, ce qui donne lieu respectivement aux sels de sodium correspondants XIV et XV:

7

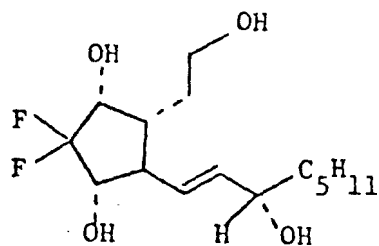


IXa) R = tBu

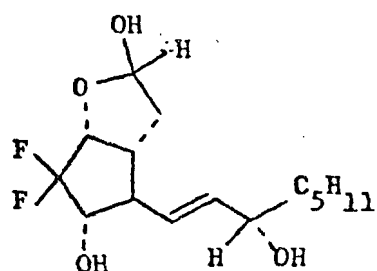
c) R = H



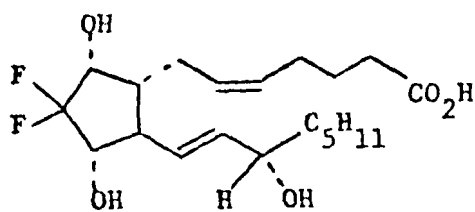
XVII



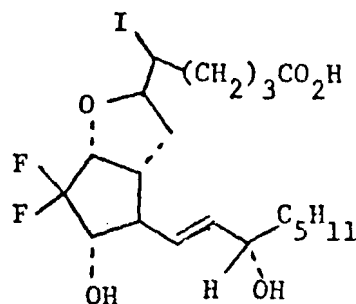
XVI



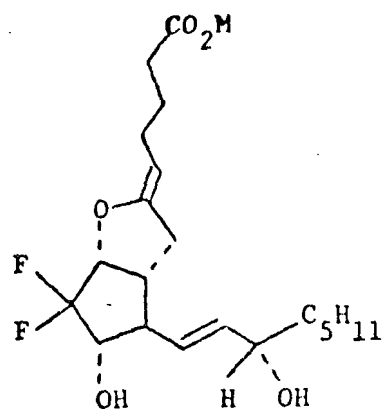
XVIII



XIX



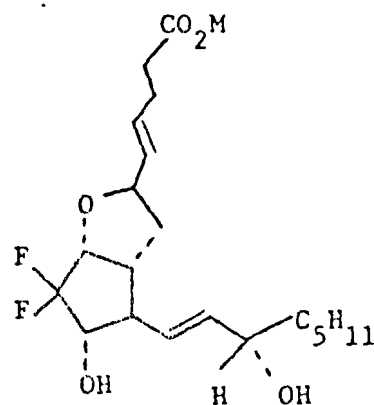
XX



XXI M = H

XXIa) M = Na

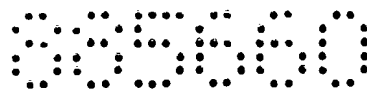
+



XXII M = H

XXIIa) M = Na

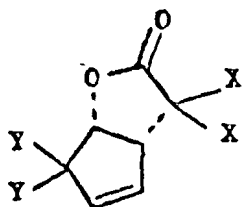
7



Un autre but de la présente invention consiste en la production des 10,10-difluoroprostaglandines et des 10,10-difluoroprostacyclines présentant une double liaison trans à la place de la liaison acétylénique présente dans les composés susmentionnés. La synthèse de ces composés commence avec les triol-t-butyl éthers de la formule IX. La séparation du groupe de protection de t-butyle avec de l'acide trifluoroacétique et de l'anisole donne lieu au tétrol de la formule IXc, dans lequel la triple liaison peut à présent être réduite avec de l'hydrure de lithium et d'aluminium pour former l'alcool allylique de la formule XVI. On peut à présent traiter le composé de la formule XVI de la manière décrite précédemment pour la séquence des composés IX à XV, les conditions étant très similaires à celles données pour les séries de réactions susmentionnées. De cette manière, on obtient ces autres produits pharmacologiquement actifs finals de la présente invention répondant aux formules XXI et XXII.

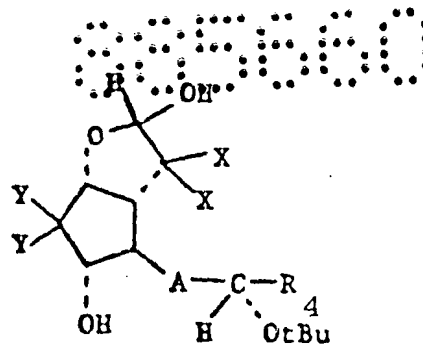
La préparation de certains des composés finals additionnels de la présente invention comprend un certain nombre d'étapes commençant avec une lactone non saturée (composé 1) comme matière de départ. Les étapes du procédé de la présente invention peuvent être représentées par le Schéma suivant. Les valeurs de Y, X, W, T, A, R et M sont telles que définies précédemment, sauf indication contraire:

7



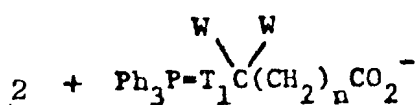
1

- A. Y = F; X = H
B. Y = H; X = F
C. Y = X = F

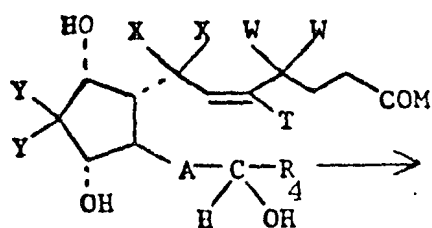


2

- A. Y = F; X = H
B. Y = H; X = F
C. Y = X = F



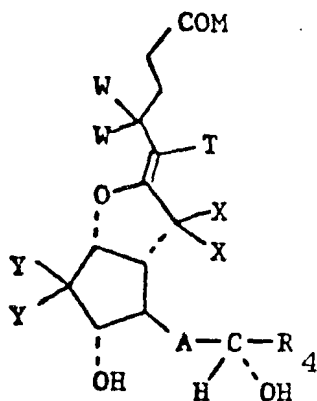
3



4

- A. $\text{T}_1 = \text{CH}$; W = H
B. $\text{T}_1 = \text{CF}$; W = F
C. $\text{T}_1 = \text{CF}$; W = H
D. $\text{T}_1 = \text{CH}$; W = F

- A. X = W = F; Y = T = H
B. Y = T = F; X = W = H
C. Y = X = F; T = W = H
D. Y = W = F; T = X = H
E. X = F; Y = W = T = H

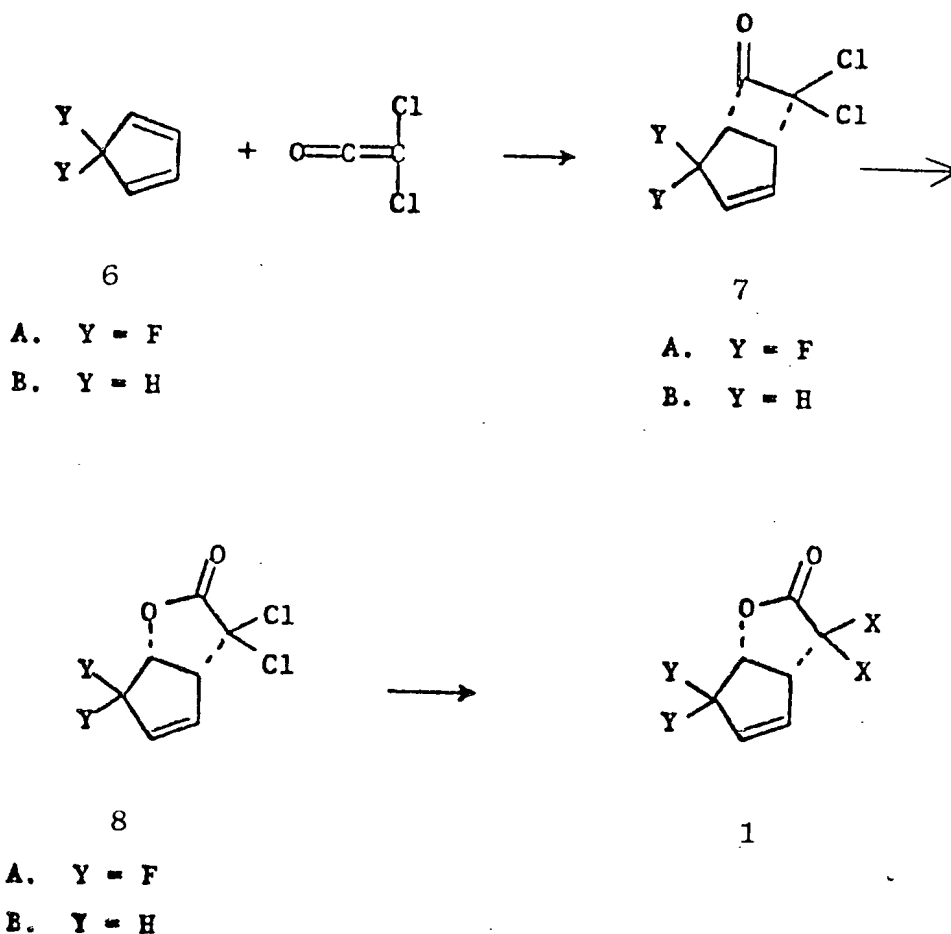


5

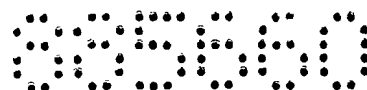
- A. X = W = F; Y = T = H
B. Y = T = F; X = W = H
C. Y = X = F; T = W = H
D. Y = W = F; T = X = H
E. X = F; Y = W = T = H

7

On peut préparer les difluoro-lactones (composés 1A) suivant les processus susmentionnés. Afin de préparer les tétrafluoro-(composés 1C) ou les difluoro-analogues (composés 1B), on peut utiliser le processus suivant:



Pour obtenir les composés 1C ou 1B de départ, on fait réagir les cyclo-pentadiènes correspondants (composés 6A ou 6B), avec une dihalo cétone suivant les processus décrits par L.Ghosez et collaborateurs, dans Tetrahedron Letters, (1966), page 135, de manière à obtenir les composés 7 correspondants. Ces composés 7 peuvent ensuite être à nouveau traités suivant E.J.Corey et collaborateurs, Tetrahedron Letters (1970), page 307, pour former les composés 8, et être mis en réaction avec

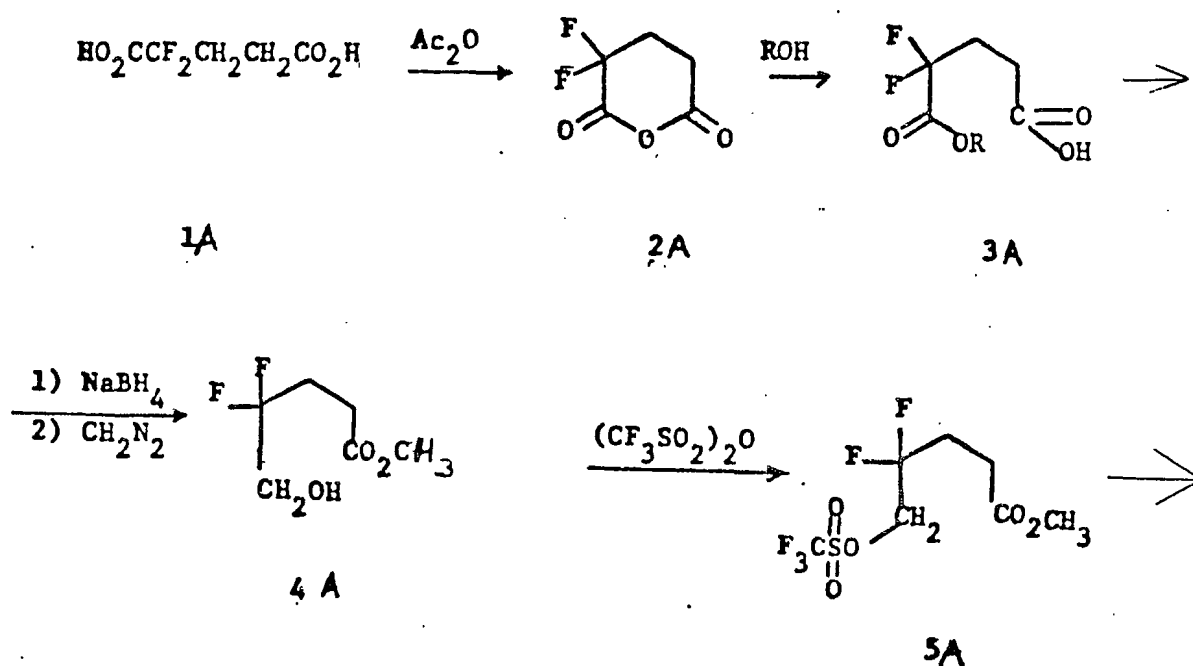


un sel de fluorure , par exemple, KF ou SbF_3 , comme décrit par E.Gryszkilwicz-Trochinowsky et collaborateurs , dans Rec.Trav.Chim. Pays-Bas, Volume 66 (1947), page 413, de manière à obtenir les matières de départ formées de lactones insaturées correspondantes désirées (composés 1).

De plus, on peut également traiter les lactones insaturées (composés 1) suivant les processus décrits par Fried et collaborateurs, J.Am.Chem.Soc., 1972, volume 94, page 4.342-4.343, et par Fried. et collaborateurs , J.Med.Chem., 1973, volume 16, page 429, de manière à obtenir les composés 2 correspondants.

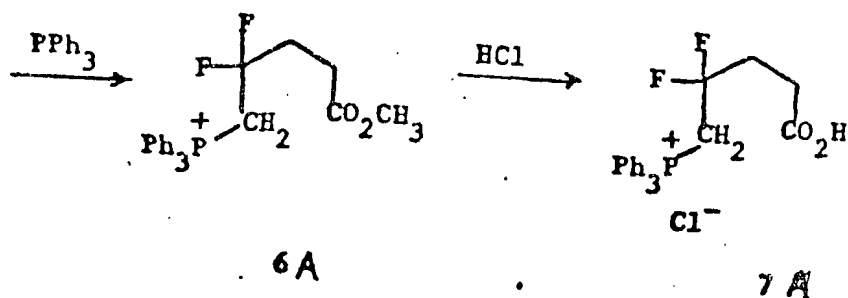
On peut ensuite traiter les composés 2 suivant les processus décrits ici , et on peut les traiter avec un acide triphénylphosphonioalcanoïque substitué (composés 3) de manière à obtenir les composés de prostaglandines (PGF) correspondants (composés 4).

Afin de préparer les réactifs d'acide triphénylphosphonioalcanoïque requis (composés 3), on peut utiliser le processus suivant:



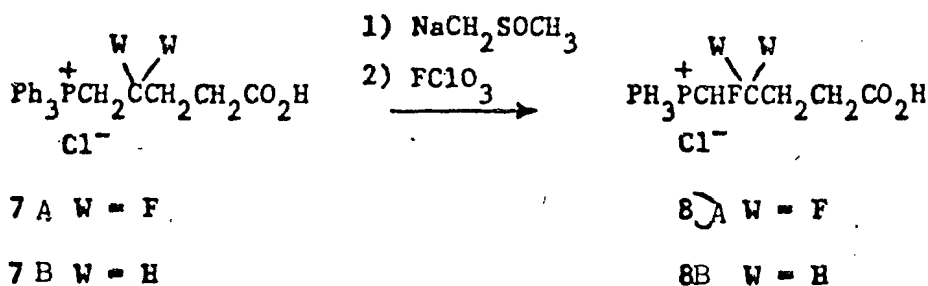
7

000000



Le difluoro acide 1A connu sera converti en l'anhydride 2A avec de l'anhydride acétique et l'anhydride sera ouvert sélectivement avec un alcool , par exemple le méthanol, pour former l'ester monométhylique 3A . Ce dernier sera réduit avec un borohydrure , par exemple le NaBH_4 , en l'acide d'alcool 4A.

Le composé 4A peut ensuite être traité avec $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$ et de la pyridine pour obtenir le trifluorométhylsulfonate 5A qui peut être converti en le dérivé triphénylphosphonio avec de la triphénylphosphine. Ce dernier sera hydrolysé avec de l'acide pour former les sels de phosphonio acide 7A, qui peuvent être utilisés pour la synthèse des composés 4. De plus, les autres réactifs phénylphosphonio que l'on peut utiliser dans la pratique de la présente invention pour former les produits finals substitués par 5-fluoro, peuvent être préparés d'après le processus suivant :



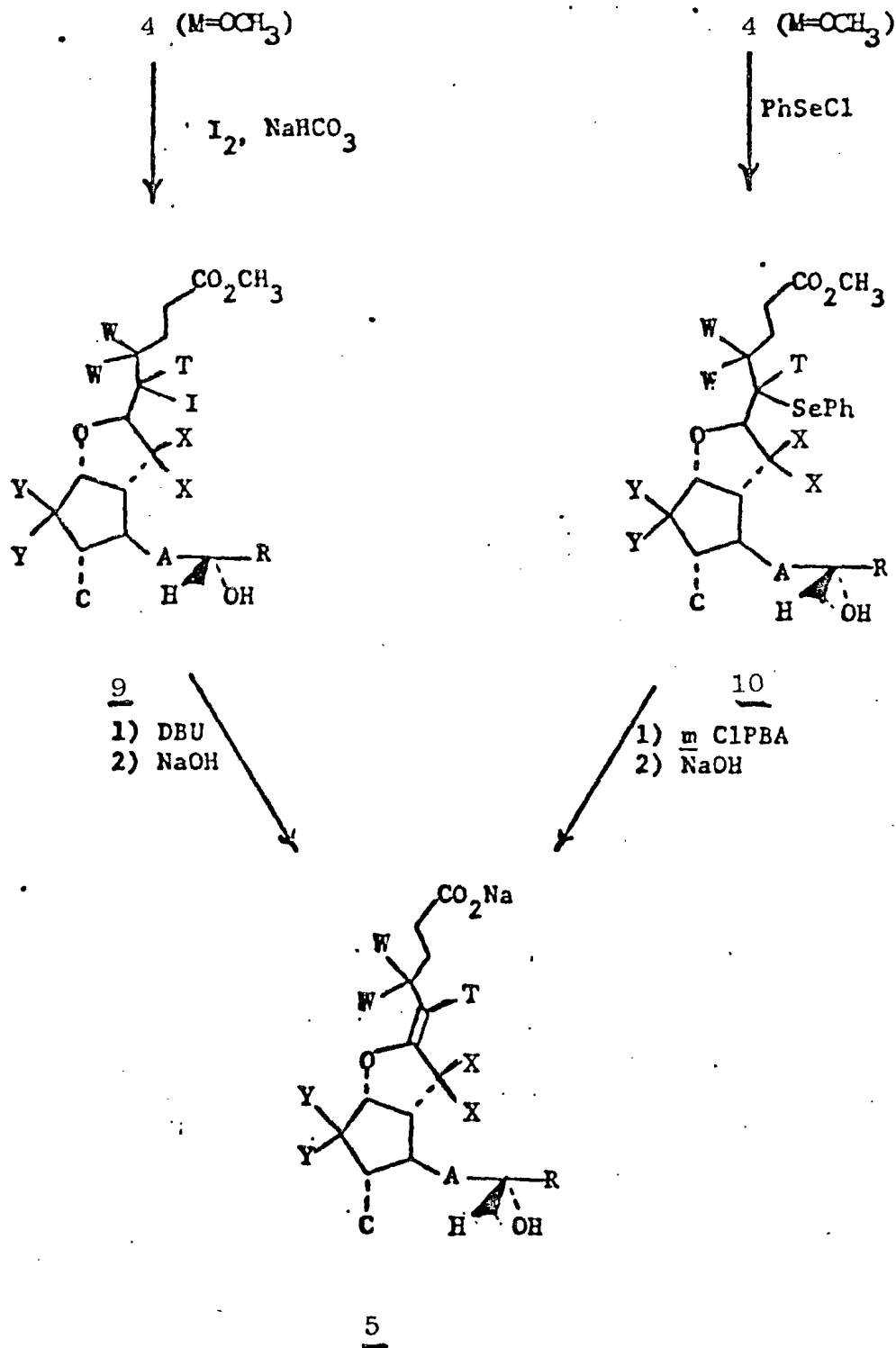
1

000000

Le difluorophosphonio acide 7A ou son analogue hydrogéné 7B, est traité avec du diméthyl sodium et du FCIO_3 pour former les dérivés 5-fluoro correspondants 8A et 8B, qui peuvent être utilisés pour la synthèse d'encore d'autres composés 4.

Les composés de prostaglandines résultants 4 peuvent ensuite être à nouveau traités suivant le procédé de la présente invention pour obtenir les composés de prostacyclines désirés de la présente invention. C'est ainsi que l'on peut traiter les composés de prostaglandines de la façon suivante:

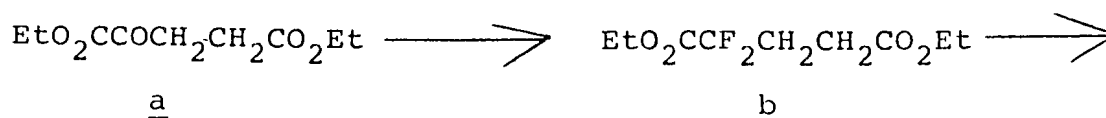
-30 -

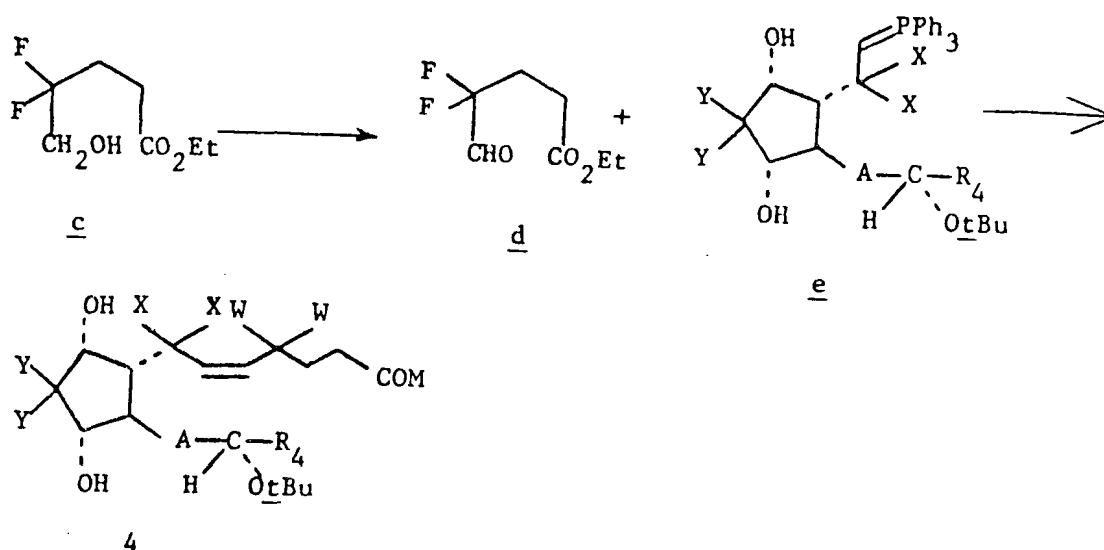


Les composés 4 seront ensuite à nouveau traités avec I_2 ou un composé halogéné actif, tel que le N-bromosuccinimide ou la N-bromodiméthylhydantoïne, de manière à obtenir les composés 9, ordinairement sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères qui seront séparés. Le produit majeur sera traité avec une base, par exemple le DBU, comme on le verra ci-après, cette réaction étant suivie d'une hydrolyse alcaline pour obtenir les produits finals, à savoir les sels sodiques de 5-fluoro; de 4,4-, 7,7-difluoro; de 4,4,5-, 7,7-5-, 10,10,5-trifluoro; de 4,4,7,7-, 7,7,10,10-, 4,4,10,10-hexafluoro et de 4,4,7,7,10,10-heptafluoroprostacyclines 5.

Les composés 4 seront à nouveau traités comme décrit par Nicolaou et collaborateurs (J.Am.Chem.Soc., 1978, 100, 2567) de la façon suivante: le traitement des composés 4 avec $PhSeCl$ donne les composés 10, qui seront oxydés avec de l'acide m-chloroparbenzoïque en les sélén oxydes avec une élimination simultanée d'acide sélénieux pour former, après hydrolyse alcaline, les composés 5.

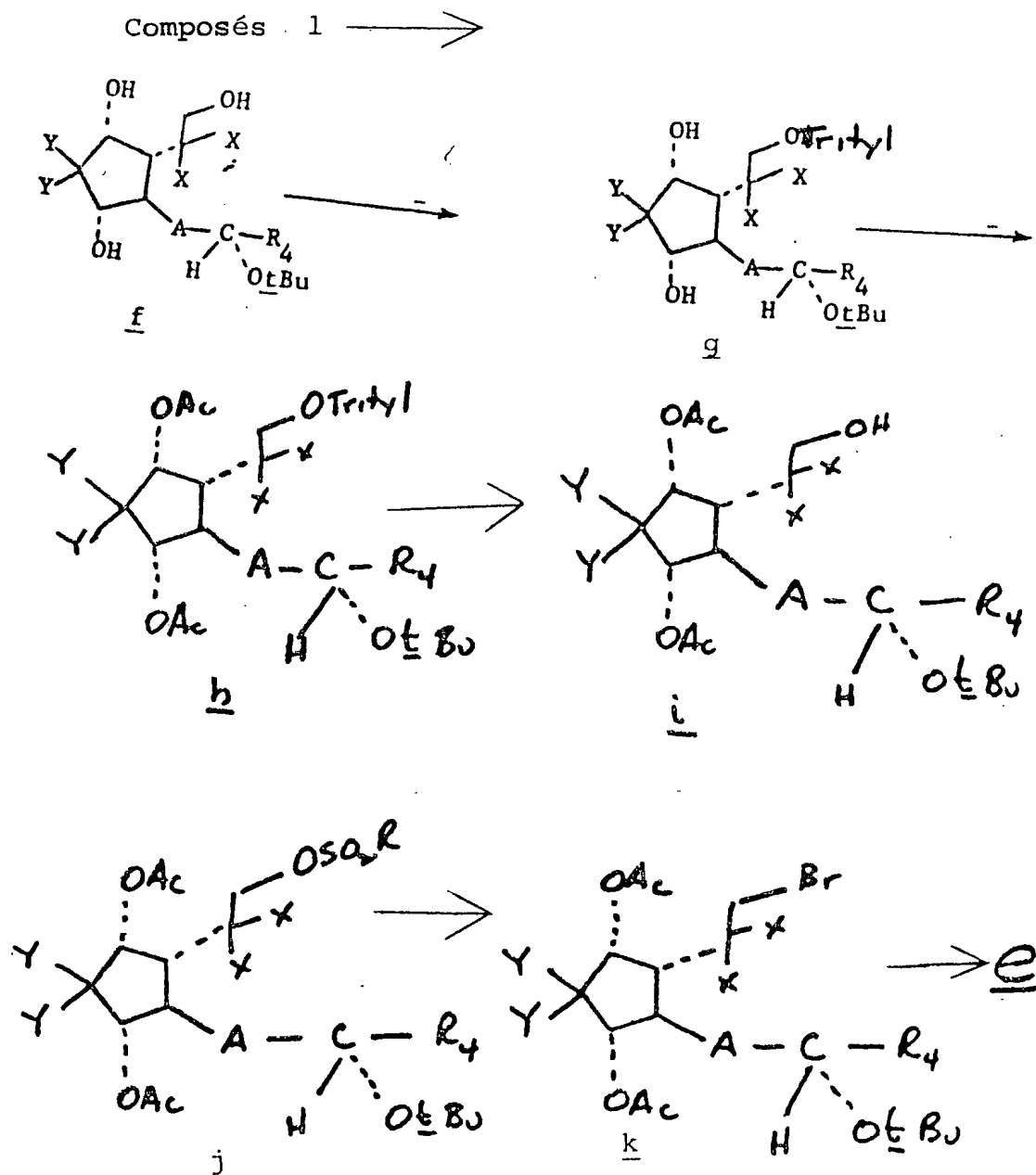
En plus de ce qui précède, la présente invention comprend également un autre procédé pour la préparation des intermédiaires de prostglandines (composés 4) de la présente invention. Cet autre procédé comprend un certain nombre d'étapes et peut être représenté par la représentation schématique suivante:



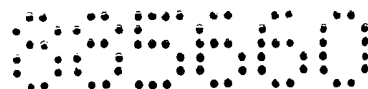


Suivant cet autre procédé , on convertit du 2-cétoglutarate diéthylique (composé a) en le 2,2-difluoro-glutarate diéthylique (composé b) par traitement avec du SF_4 dans du chlorure de méthylène . Le composé b est ensuite réduit sélectivement avec un borohydrure , par exemple le borohydrure de sodium, de manière à obtenir l'acide d'alcool (composé c) , qui peut être ensuite oxydé , par exemple, par la méthode de Moffatt-Pfitzner en utilisant un mélange de DMSO et de chlorure d'oxalyle de manière à obtenir l'ester d'aldéhyde (composé d) . Le composé d est ensuite converti en les composés 4 par traitement avec le composé d'ylide (composé e) au moyen d'une réaction de Wittig.

Le composé d'ylide (composé e) que l'on peut utiliser dans la pratique de la variante susmentionnée , peut être préparé d'après le procédé suivant :



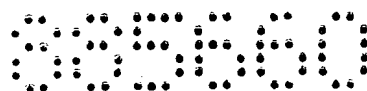
Les composés 1 sont traités d'après les processus utilisés pour la préparation des composés IXa-IXd, de manière à obtenir les dérivés substitués polyfluorés correspondants (composés f). On fait ensuite réagir les composés f avec un triaryl chlorométhane, par exemple le triphényl chlorométhane, dans de la pyridine pour former les composés d'éthers g, qui sont ensuite traités avec un agent d'acylation, tel que l'anhydride acétique, dans de la pyridine de manière à obtenir les composés de diesters h. On fait ensuite réagir le diester avec un acide organique di-



lué, par exemple de l'acide acétique à 90% , de manière à obtenir les composés d'alcools i, qui peuvent ensuite être traités avec un agent de sulfonation, par exemple le chlorure de méthane sulfonyle dans une base, telle que de la pyridine, de manière à obtenir les composés d'esters sulfonés j. On peut ensuite halogéner ces composés sulfonés j par réaction avec un halogénure métallique , par exemple du bromure de lithium, de manière à obtenir les composés de bromures correspondants k. On peut ensuite faire réagir les composés k avec une phosphine, telle que de la triphénylphosphine, de manière à obtenir les composés de phosphonium acylés désirés , qui peuvent ensuite être hydrolysés par traitement avec un acide minéral doux, tel que l'acide chlorhydrique, de manière à obtenir les composés de dihydroxyphosphonium correspondants, que l'on peut ensuite faire réagir avec une base forte, telle que du butyl lithium , de manière à obtenir le composé d'ylide désiré (composé e), que l'on peut ensuite utiliser pour obtenir les composés de prostaglandines désirés (composés 4) de la présente invention, comme indiqué ci-dessus.

En outre, on notera également que les procédés et synthèses utilisés pour préparer les composés de la présente invention, sont également applicables au traitement d'autres composés intermédiaires et matières de départ pour obtenir d'autres produits finals qui tombent dans le cadre de la présente invention. Par exemple, en ce qui concerne les nombreux substituants, les composés intermédiaires ou même en ce qui concerne les matières de départ , qui sont disponibles et qui peuvent être utilisés par les spécialistes de la technique , on se référera aux brevets des Etats-Unis d'Amérique suivants, donnés ici à titre de références :

7



brevets des Etats-Unis d'Amérique: 4.124.599; 4.158.667; 4.174.441; 4.19L.824; 4.198.230; 4.198.500; 4.202.970; 4.202.971 et 4.202.972.

Chaque fois que l'on utilise ci-après une ligne ondulée ($\sim$) dans la liaison de substituants dans les structures chimiques représentées, cela signifie que le fragment attaché peut être soit dans la configuration stéréochimique alpha soit dans la configuration stéréochimique bêta dans la molécule.

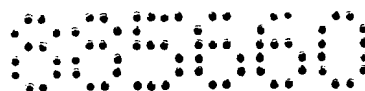
La présente invention peut en outre être illustrée par les exemples non limitatifs suivants.

Exemple 1

3-Isobutyloxy- Δ^2 -cyclopenténone (I)

Une solution de 2,65 g (27 mmoles) de cyclopentane-1,3-dione, de 25 ml d'isobutanol, de 30 ml de benzène et de 80 mg (0,42 mole) de monohydrate d'acide p-toluènesulfonique, est chauffée au reflux sous une atmosphère de N_2 dans un récipient pourvu d'un séparateur à eau de Dean Stark. Après l'heure 20 minutes, on refroidit le mélange et on évapore la plus grande partie du benzène et de l'isobutanol sous une pression réduite. On verse le résidu dans 40 ml d'eau contenant 160 mg de Na_2CO_3 et on l'extraît avec 60 ml (40 + 20 ml) de benzène. On lave la couche au benzène avec 20 ml d'eau, on la sépare, on la sèche sur Na_2SO_4 anhydre et, finalement, on l'évapore, ce qui permet d'obtenir 4,01 g (96,3%) de 3-isobutyloxy- Δ^2 -cyclopenténone (I), que l'on utilise dans la réaction suivante sans autre purification. Le composé se solidifie dans le réfrigérateur et refond à la température ambiante.

Point d'ébullition de 112°C à 3 mm de Hg.



Analyse : calculé pour $C_9H_{14}O_2$: C: 65,74; H: 5,86

Trouvé : C: 65,58; H: 5,77

Exemple 2

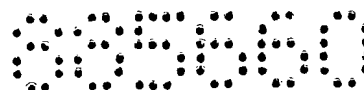
3-Isobutyloxy-5-allyl- Δ^2 -cyclopenténone (IIa).

On ajoute du n-BuLi (2,2 ml; 4,84 mmoles) à une solution bien agitée de 1,3 ml de diisopropylamine dans 20 ml de tétrahydrofurane à -20°C sous une atmosphère de N_2 . Après 5 minutes, on refroidit la solution claire jusqu'à -78°C , et l'on ajoute à celle-ci, une solution de 613 mg (3,98 mmoles) de 3-isobutyloxy- Δ^2 -cyclopenténone (I) dans 24 ml de tétrahydrofurane. L'addition se fait sur une période de 2,5 minutes et la solution résultante est de couleur jaune pâle. Après une période supplémentaire de 15 minutes à -78°C , on ajoute 1 ml de bromure d'allyle. On laisse le mélange se réchauffer jusqu'à -25°C sur une période de 20 minutes, et on le coupe avec 5 ml d'eau. Les solvants organiques sont évaporés et la couche aqueuse résiduelle est extraite avec 15 ml de benzène, la couche au benzène étant séchée sur du Na_2SO_4 anhydre, concentrée et finalement distillée à une pression de 0,16 mm de Hg (température du bain d'huile extérieur : 75°C - 85°C), ce qui permet d'obtenir 615 mg (79,6%) de 3-isobutyloxy-5-allyl- Δ^2 -cyclopenténone (2A). Une nouvelle fraction de 26 mg (3,4%) de produit (IIa) quelque peu impur est recueillie sous la forme d'une fraction à point d'ébullition supérieur (80°C à 0,1 mm de Hg).

Analyse : Calculé pour $C_{12}H_{18}O_2$; C: 74,22 ; H: 9,27

C: 73,94; H: 9,18.

7



Exemple 3

4-allylcyclopentane-1,3-dione (IIB)

On chauffe une solution homogène de 1,835 g (9,46 mmoles) de 3-isobutyloxy-5-allyl- Δ^2 -cyclopenténone (IIa) dans 85 ml de tétrahydrofuranne et 60 ml de HCl 1N, à 52°C (température du bain d'huile extérieur) pendant 2 heures. On la refroidit ensuite et on évapore le solvant organique sous une pression réduite. On dilue le résidu trouble avec de l'eau avec un volume total de 100 ml et on l'extrait avec 10 ml de benzène. On réextrait la couche aqueuse restante avec 250 ml (100 + 100 + 50 ml) d'acétate d'éthyle. On sèche la couche à l'acétate d'éthyle, on l'évapore et l'on obtient 1,173 g (89,9%) de 4-allylcyclopentane-1,3-dione (IIB). Lors d'un essai pour cristalliser le composé dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane (1/1), on obtient seulement une huile, qui se solidifie par la suite par abandon. Le point de fusion de cette matière solide est de 50,5°-60,5°C.

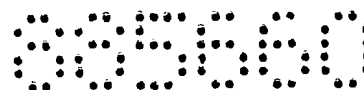
Analyse : Calculé pour $C_8H_{10}O_2$: C: 69,56; H: 7,25

Trouvé: C: 69,77; H: 7,51

Exemple 4

1,1-difluoro-2,5-dihydro-3-allyl-cyclopentane de configuration entièrement cis (III)

On fait barboter un courant de $FCIO_3$, purifié par un passage successif dans une solution de NaOH 2N, une solution de $Na_2S_2O_3$ à 5% et du méthanol, à une température de 20°C, dans une solution de 2 g (14,5 moles) de 4-allylcyclopentane-1,3-dione (IIB) dans 360 ml de méthanol contenant 3,19 g (31,9 moles) de $KHCO_3$, jusqu'à ce que le mélange de réaction devienne neutre. La réaction se poursuit avec formation d'un précipité blanc de



KClO₃. On sépare l'excès de FClO₃ en faisant barboter du N₂ dans le mélange . On ajoute du toluène (50 ml) et on évapore le méthanol sous pression réduite. On ajoute une quantité supplémentaire de 50 ml de toluène et on refroidit le mélange jusqu'à -40°C sous N₂. On ajoute du K-Selectride (220 ml d'une solution 0,5 M dans le THF) sur une période de 10 minutes tout en maintenant la température entre -40°C et - 78°C. Après une nouvelle période de 20 minutes , on ajoute 37 ml d'une solution de NaOH 3M suivis de 45 ml de H₂O₂ à 30%, cette dernière solution étant ajoutée sur une période de 20 minutes à une température de -10°C. Le mélange de réaction est ensuite saturé avec du NaCl solide et extrait avec 800 ml (650 + 150 ml) de benzène . La couche organique est lavée successivement avec 15 ml de NaOH 3M, 15 ml de HCl 4N, 10 ml de NaCl saturé et 10 ml de NaOH 3M. La couche organique est ensuite séchée et évaporée . Le résidu est placé sur 50 g de gel de silice et la colonne est lavée avec 500 ml de benzène , ce qui élue complètement le composé ajouté comme stabilisant à du tétrahydrofuranne. On lave ensuite la colonne avec une portion supplémentaire de 1 litre de benzène contenant 10% d'acétate d'éthyle et on évapore les solvants sous vide. On rechromatographie le résidu sur 350 g de gel de silice. On lave la colonne avec 4,5 litres de benzène contenant 2,5% d'acétate d'éthyle . On l'élue ensuite avec 7 litres de benzène contenant 2,5% d'acétate d'éthyle. On l'élue ensuite avec 7 litres de benzène contenant 5% d'acétate d'éthyle et on recueille 880 fractions d'un volume égal . Les fractions 211 à 450 contiennent 940 mg (36,4%) de 1,1-difluoro-2,5-dihydroxy-3-allylcyclopentane de configuration entièrement cis (III).

00560

Analyse: Calculé pour $C_8H_{12}F_2O_2$.

C: 53,93; H: 6,74; F: 21,34

Trouvé :

C: 54,12; H: 6,68; F: 20,98.

Exemple 5

1,1-difluoro-2,5-dihydroxy-3-carboxyméthylcyclopentane

2,2-lactone de configuration entièrement cis (IV).

On fait barboter un courant d'ozone dans une solution de 900 mg (5,06 mmoles) de 1,1-difluoro-2,5-dihydroxy-3-allylcyclopentane de configuration entièrement cis (III) dans 100 ml de méthanol à une température de -70°C jusqu'à ce que le mélange devienne bleu pâle. On chasse l'excès de O_3 par du N_2 et on décompose l'hydroperoxyde intermédiaire par du sulfure de diméthyle d'abord à une température de -70°C et ensuite à la température ambiante pendant la nuit. On évapore la totalité des solvants et on maintient le produit brut sous un vide élevé pendant quelque jours jusqu'à ce qu'il se solidifie. La résonance magnétique nucléaire de ce produit brut montre qu'il est formé essentiellement d'hémiacétal pur. L'hémiacétal brut obtenu ci-dessus est ensuite dissous dans 12 ml d'eau contenant 1 g de KI. On ajoute alternativement du I_2 solide (2,5634 g; 10,10 mmoles) et une solution de 4,14 g (39 mmoles) de Na_2CO_3 dans 9 ml d'eau, sous la forme de petites portions approximativement égales sur une période de 30 minutes. Après une période additionnelle de 10 minutes, on réduit l'excès de I_2 en ajoutant Na_2SO_3 , et on ajoute du HCl pour rendre la solution distinctement acide. La couche aqueuse est ensuite extraite avec 400 ml (200 + 100 + 100 ml) d'acétate d'éthyle, et on lave la couche organique avec 15 ml (10 + 5 ml) d'eau contenant un petit peu de Na_2SO_3 et de KI. La couche à l'acétate d'éthyle est séchée sur du Na_2SO_4 anhydre, évaporée

7

et, finalement, amenée sous la forme d'un mélange azéotropique avec du benzène pendant 1 1/2 heure dans un récipient pourvu d'un séparateur à eau de Dean Stark .La totalité du benzène est évaporée et le résidu brut est chromatographié sur 100 g de gel de silice. On élue la colonne avec 1 litre d'un mélange formé de 25% d'acétate d'éthyle et de 75% de benzène et avec 500 ml d'un mélange formé de 50% d'acétate d'éthyle et de 50% de benzène, et on recueille 180 fractions d'un volume égal. Les fractions 59 à 110 contiennent 660 mg (73,3%) de 1,1-difluoro-2,5-dihydroxy-3-carboxyméthylcyclopentane 2,2'-lactone de configuration entièrement cis (IV) (cristallisée dans du chloroforme ; point de fusion de 76,5°-77,5°C) .

Analyse: Calculé pour $C_7H_8F_2O_3$. C: 47,19; H: 4,49; F: 21,34

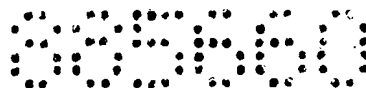
Trouvé : C: 47,15; H: 4,66; F: 20,91

Exemple 6

1,1-Difluoro-2,3-cis- 2-hydroxy-3-carboxyméthyl- Δ^4 -cyclopentène 2,2'-lactone (V)

On ajoute de l'anhydride trifluorométhanesulfonique (0,825 ml; 4,9 mmoles) au moyen d'une seringue sur une période de 3 à 4 minutes, à une solution de 610 mg (3,43 mmoles) de 1,1-difluoro-2,5-dihydroxy-3-carboxyméthylcyclopentane 2,2'-lactone entièrement cis (IV) dans 3 ml de pyridine à une température de - 10°C. On porte le mélange à la température ambiante et on évapore la majeure partie de la pyridine par un courant de N_2 . On évapore les dernières traces de pyridine avec 8 ml de benzène et on extrait le résidu avec 24 ml (3 x 8 ml) de benzène. On évapore l'extrait au benzène, on reprend le trifluorométhylsulfonate brut dans 4 ml de pyridine et on le chauffe au reflux pendant 12 minutes. On refroidit le mélange, on le verse dans 20 ml de HCl N et on l'ex-

7



trait avec 160 ml (2 x 80 ml) de benzène. On lave la couche au benzène avec 10 ml d'eau, on la sèche et on l'évapore. Le résidu est chromatographié sur 60 g de gel de silice préalablement traité avec du benzène contenant 1% de pyridine. On élue la colonne avec 2 litres de benzène contenant 0,5% de pyridine et on recueille 250 fractions d'un volume égal. Les fractions 81 à 140 contiennent 418 mg (76,2%) de 1,1-difluoro-2,3-cis-2-hydroxy-3-carboxyméthyl- Δ^4 -cyclopentène 2,2'-lactone (V) (point de fusion de 36-37°C).

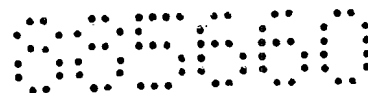
Analyse: Calculé pour $C_7H_6F_2O_2$. C: 52,50; H: 3,75; F: 23,75

Trouvé: C: 52,88; H: 4,01; F: 23,52.

Exemple 7

1,1-Difluoro-2,4-cis-dihydroxy-2,3-cis-3-carboxyméthyl-2,5-trans-5-iodocyclopentane 4,2'-lactone (VI).

On agite pendant la nuit une solution de 40 mg (0,25 mmol) de 1,1-difluoro-2,3-cis-hydroxy-3-carboxy-méthyl- Δ^4 -cyclopentène 2,2'-lactone (V) dans 1 ml de KOH méthanolique 0,5 N. L'excès de KOH est ensuite tamponné en faisant barboter du CO_2 dans la solution et on ajoute du méthanol (8 ml) et 1,874 g (7,4 mmol) de I_2 . Après une nouvelle période de 5 heures à la température ambiante, on ajoute 25 ml d'acétate d'éthyle et on évapore à sec le mélange de réaction. On dissout le résidu dans 50 ml d'acétate d'éthyle et on le lave avec 25 ml (15 + 10 ml) d'eau contenant du Na_2SO_3 . On sèche ensuite la couche organique sur du Na_2SO_4 anhydre et on l'évapore, ce qui permet d'obtenir de la 1,1-difluoro-2,4-cis-dihydroxy-2,3-cis-3-carboxyméthyl-2,5-trans-5-iodocyclopentane-4,2'-lactone (VI) dans un rendement essentiellement quantitatif (cristallisée dans du chloroforme : point de fusion de 118° -119,5°C).



Analyse : Calculé pour $C_7H_7F_2IO_3$. C: 27,63; H: 2,30;
F: 12,50; I: 41,77.

Trouvé : C: 27,53; H: 2,40;
F: 12,94; I: 42,19.

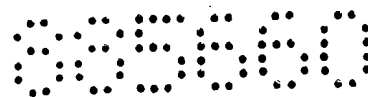
Exemple 8

(2R,3R,4S,5R)-1,1-Difluoro-2,4-dihydroxy-3-carboxyméthyl-5-iodocyclopentane 4,2'-lactone (VIa)

On agite une solution de la lactone oléfinique V sous la forme du racémate (160 mg; 1,0 mmole) dans du KOH 0,1 M/ MeOH (16 ml; 1,6 mmole) à la température ambiante pendant 16 heures. On évapore le méthanol (N_2) et on dissout le sel dans de l'eau (3 ml). On ajoute de l'acétate d'éthyle (10 ml) et on refroidit le mélange avec agitation jusqu'à 0°C. On ajoute goutte à goutte de l'acide oxalique à 10% pour abaisser le pH à 2. On sépare la couche à l'acétate d'éthyle et on extrait la couche aqueuse avec de l'acétate d'éthyle (2 x 10 ml). Les couches à l'acétate d'éthyle combinées sont séchées ($MgSO_4$) et on ajoute de la (R)-(+)- α -(1-naphtyl)éthylamine (200 μ l; 2,0 mg; 1,23 mmole). Après 16 heures à la température ambiante, on sépare le solide précipité après centrifugation. Une cristallisation dans de l'acétate d'éthyle (23-25 ml) à 70% donne un sel cristallin (135,1 mg; 38,7%). Point de fusion de 161°-162°C.

$[\alpha]_D^{25}$
 $CH_3OH = -45,34$ (c= 1,48).

On dissout ce sel (40 mg; 0,11 mmole) dans du NaOH 0,1M (5 ml; 0,5 mmole) et on extrait la solution aqueuse avec de l'éther (3 x 6 ml) pour séparer l'amine libre. On acidifie la solution aqueuse basique à pH1 avec du HCl concentré et on l'ex-



trait avec de l'éther (4 x 6 ml). Les extraits étherés combinés sont séchés (MgSO_4) et évaporés, et le résidu est dissous dans du KOH 0,1M/MeOH (4 ml; 0,4 mmole) et agité à la température ambiante (24°C) pendant 3 heures. On ajoute des morceaux de carboglace pour abaisser le pH à 8-9, cette addition étant suivie d'une addition d'iode solide en une seule portion (400 mg; 1,57 mmole; excès de 14 fois). On agite le contenu à la température ambiante (24°C) pendant 14 heures dans l'obscurité, on évapore le méthanol (N_2), on ajoute de l'acétate d'éthyle (2 ml) et on évapore (N_2). On dissout le résidu dans de l'acétate d'éthyle (8 ml) et on le lave successivement avec du Na_2SO_3 saturé, de l'eau et de la saumure. Une séparation de l'acétate d'éthyle après séchage (MgSO_4) donne l'iodolactone VIa sous la forme d'un solide collant (34,9 mg; quantitatif). On cristallise le produit brut dans du CHCl_3 (0,7-0,8 ml) à une température de 60°C en obtenant ainsi des cristaux incolores (15,5 mg; 44,5%). Point de fusion: 157°-158°C $[\alpha]_D^{25} = +76,03$ (c=0,63; CH_3OH).

Exemple 9

(2S,3S,4R,5S)-1,1-Difluoro-2,4-dihydroxy-3-carboxyméthyl-5-iodo-cyclopentane-4,2'-lactone (VIb).

En suivant le procédé de l'exemple 8 mais en substituant de la (s)-(-)- α -(naphtyl)éthylamine au (+)-énantiomère, on obtient le composé cité en rubrique (VIb).

Exemple 10

1,1-difluoro-2-hydroxy-3-carboxyméthyl-4,5-époxy-cyclopentane 2,2'-lactone sous la configuration entièrement cis (VIIa)+(VIIb).

Une solution de 29,6 mg (0,13 mmole) de 1,1-difluoro-2,4-cis-dihydroxy-2,3-cis-carboxyméthyl-2,5-trans-5-iodocyclopentane 4,2'-lactone (VI) dans 4 ml de KOH méthanolique 1N est agitée

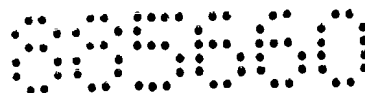
à la température ambiante pendant 20 heures. L'excès de KOH est tamponné par du CO_2 . On concentre le mélange à 2 ml, on ajoute 8 ml de benzène, et on évapore la totalité des solvants. On reprend le résidu dans 0,5 ml d'eau à 0°C et on l'acidifie avec du HClO_4 0,5N à pH 2. On extrait la solution aqueuse avec 70 ml (40 + 30 ml) d'acétate d'éthyle, on traite la couche à l'acétate d'éthyle avec du diazométhane et on évapore. Le résidu est repris dans du chloroforme, séparé de la matière insoluble et évaporé, ce qui permet d'obtenir 29,5 mg de composé brut qui est formé principalement par de l'ester méthylique de 1,1-difluoro-2-hydroxy-3-carboxyméthyl-4,5-époxy-cyclopentane sous la configuration entièrement cis. On dissout ce composé dans un petit peu de benzène et on le verse sur 9 g de gel de silice. Après 20 heures, on élue la colonne avec 100 ml de benzène. Une élution avec 200 ml supplémentaires de benzène contenant 5% d'acétate d'éthyle donne, après évaporation des solvants, 16,9 mg (73,7% de 1,1-difluoro-2-hydroxy-3-carboxyméthyl-4,5-époxy-cyclopentane 2,2'-lactone sous la configuration entièrement cis, racémique (VIIa) + (VIIb). Une cristallisation dans un mélange de chloroforme et d'hexane donne 12 mg (52,3%) du composé cité en rubrique pur. Point de fusion de 91,5°-92,5°C.

Analyse:	Calculé pour $\text{C}_7\text{H}_6\text{F}_2\text{O}_3$.	C:47,72; H: 3,41; F; 21,59
	Trouvé:	C:47,96; H: 3,45; F; 21,24

Exemple 11

(2R,3R,4S,5S)-1,1-difluoro-2-hydroxy-3-carboxyméthyl-4,5-époxy-cyclopentane-2,2'-lactone (VIIa).

En suivant le procédé de l'exemple 10 mais en substituant l'énantiomère VIa au racémate VIa + VIb, on obtient le composé cité en rubrique (VIIa). Point de fusion de 110°-111°C.



$[\alpha]_D^{CHCl_3} -113^\circ$.

Exemple 12

(2S,3S,4R,5R)-1,1-Difluoro-2-hydroxy-3-carboxyméthyl-4,5-époxy-
cyclopentane 2,2'-lactone (VIIfb).

En suivant le procédé de l'exemple 10 mais en substituant un énantiomère VIIfb au racémate, on obtient le composé cité en rubrique (VIIfb). Point de fusion de $110,5^\circ$ - 111° C.

$[\alpha]_D^{CHCl_3} - 102,4^\circ$ C.

Exemple 13

1,1-Difluoro-2-hydroxy-3[2'-hydroxyéthyl]-4,5-époxy-
cyclopentane sous la configuration entièrement cis (VIIIa) + (VIIIb).

On ajoute à une suspension de $LiAlH_4$ dans le THF (2,5 ml) à une température de -40° C endéans une période de 2 minutes, une solution de lactone époxyde racémique (VIIa) + (VIIfb) dans le THF (2,0 ml), sous N_2 , et on agite le mélange de réaction à cette température pendant 3 heures. On coupe la réaction par l'addition goutte à goutte de tartrate de Na et de K saturé (1,5 ml). On extrait la suspension avec du EtOAc, on la sèche (Na_2SO_4) et on évapore à sec. Le produit de réaction brut est purifié au moyen d'une chromatographie sur couche mince [$CHCl_3$ /MeOH : 9/1], ce qui permet d'obtenir le composé cité en rubrique (VIIIa) + (VIIIb) à l'état pur ; 109,2 mg (86,59%). On le cristallise dans un mélange d'éther et d'hexane; point de fusion de 50° - $50,5^\circ$ C.

Exemple 14

(2R,3R,4S,5S)-1,1-Difluoro-2-hydroxy-3[2'-hydroxyéthyl]-4,5-
époxy-cyclopentane (VIIIa).

En suivant le procédé de l'exemple 13 mais en substituant la (2S,3S,4R,5R)-lactone VIIa au racémate, on obtient le composé

7

cité en rubrique (VIIIa) . Point de fusion de 59 -59,5 C;
[α]_D²⁵ - 23  (CHCl₃) .

Exemple 15

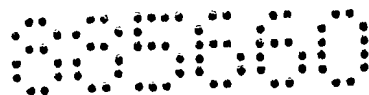
(2S,3S,4R,5R)-1,1-Difluoro-2-hydroxy-3[2'-hydroxyéthyl]-4,5- poxycyclopentane (VIIIb) .

Suivant le procédé de l'exemple 13 mais en substituant la (2R,3R,4S,5R)-lactone VIIb au racémate, on obtient le composé cité en rubrique (VIIIb) . Point de fusion de 58 -59 C ;
[α]_D²⁵ + 23,1  (CHCl₃) .

Exemple 16

Ether 15-tert.butylique de (15S)-1,2,3,4,5-pentanor-6,9,11,15-tétrahydroxy-10,10-difluoro-13-prostyne (IXa) + (IXc) .

On ajoute à de la (3S)-t-butyloxy-1-octyne (225 mg)   une température de 0 C , du n-BuLi 2,7N (435  l) sur une période d'une minute, et on agite le mélange de réaction à cette température pendant 6 minutes. On ajoute à la solution du dim thylchloroalane (680  l) sur une période de 30 secondes et on agite le mélange de réaction à une température de 0 C pendant 50 minutes. On ajoute au réactif ci-dessus formé de diméthyl-(3S)-t-butyloxy-1-octynylalane, une solution de l'époxydiol racémique (VIIIa) + (VIIIb) (10,0 mg) dans du toluène sec (0,85 ml), et on laisse le mélange de réaction se réchauffer lentement jusqu'à la température ambiante. On immerge le récipient de réaction dans un bain d'huile préchauffé (55 C) et on maintient le mélange de réaction à cette température pendant 6 heures. Après refroidissement jusqu'à 0 C, on ajoute goutte à goutte une solution saturée de Na₂SO₄ , jusqu'à ce qu'il n'y ait plus d'effervescence , et on filtre le mélange dans un entonnoir en verre fritté . On lave



les sels de Al plusieurs fois avec de l'éther , jusqu'à ce qu'ils soient incolores . On transfère le filtrat dans un entonnoir à décantation et sépare les deux couches . On extrait à nouveau la couche aqueuse avec de l'éther. Les extraits étherés combinés sont lavés avec de la saumure, séchés (Na_2SO_4) et évaporés de manière à obtenir le produit de réaction brut sous la forme d'une huile jaune. Une chromatographie sur couche mince montre la présence d'une certaine quantité d'époxydiol n'ayant pas réagi. On purifie le produit de réaction brut au moyen d'une chromatographie sur colonne. On élue le composé IXa + IXc cité en rubrique avec un mélange de EtOAc et d'hexane (4/6) .

Exemple 17

Ether 15-tert.butylique de (8R,9R,11S,12S,15S)-1,2,3,4,5-pentanor-6,9,11,15-tétrahydroxy-10,10-difluoro-13-prostyne (IXa) .

En suivant le procédé de l'exemple 16 mais en substituant le diol époxyde VIIIA au racémate, on obtient le composé cité en rubrique (IXa) . $[\alpha]_D^{25} -45,3^\circ (\text{CHCl}_3)$.

Exemple 18

Ether 15-tert.butylique de (8S,9S,11R,12R,15S)-1,2,3,4,5-pentanor-6,9,11,15-tétrahydroxy-10,10-difluoro-13-prostyne (IXc) .

En suivant le procédé de l'exemple 16 mais en substituant le diol époxyde VIIIB au racémate , on obtient le composé cité en rubrique (IXc) . $[\alpha]_D^{25} + 29,5^\circ (\text{CHCl}_3)$.

Exemple 19

Ether 15-tert.butylique de (8R,9R,11S,12S,15S,16S)-1,2,3,4,5-pentanor-6,9,11,15-tétrahydroxy-10,10-16-trifluoro-13-prostyne (IXb) .

En suivant le procédé de l'exemple 17 mais en substituant du diméthyl-3-t-butyl-4-fluoro-1-octynylalane au diméthyl-3-t-butyl-4-fluoro-1-octynylalane , on obtient le composé cité en rubri-

que (IXb) .

Exemple 20

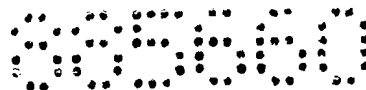
Ether 15-tert.butylique de (8S,9S,11R,12R,15S,16S) -1,2,3,4,5-pentanor-6,9,11,15-tétrahydroxy-10,10,16-trifluoro-13-prostyne (IXd) .

En suivant le procédé de l'exemple 19 mais en substituant l'époxydiol VIIIb à son antipode VIIIA , on obtient le composé cité enrubrique (IXd) .

Exemple 21

Ether 15-tert.butylique de 6,9-lactone d'acide (15S) -1,2,3,4,5-pentanor-9,11,15-trihydroxy-10,10-difluoro-13-prostyn-6-oïque (Xa) + (Xc) .

On place du PtO_2 (60 mg) et 9,0 ml de H_2O dans un ballon à trois cols de 50 ml pourvu de deux bouchons et d'un adaptateur d'entrée de gaz . On fait le vide dans le système et on le remplit avec du H_2 (3 fois) et on agite le catalyseur dans une atmosphère de H_2 pendant 15 minutes. On fait le vide dans le système, on le remplit avec du N_2 ,et on adapte sur le récipient à trois cols un réfrigérant et une cloison de caoutchouc pourvue d'une aiguille au travers de laquelle on peut faire barboter du O_2 dans le mélange de réaction. Le triol IXa + IXc (56,0 mg) dans 10,2 ml d'acétone aqueux (cétone/ H_2 :1/4) est injecté dans le récipient de réaction. Le triol ne se dissout pas complètement dans le système de solvants susmentionné . Le tube d'essai contenant le triol est par conséquent rincé avec une quantité supplémentaire de 6 ml d'acétone et on ajoute également cette solution. On fait barboter du O_2 dans le mélange de réaction avec agitation et chauffage à 58°C pendant 5 heures. On le fait ensuite passer dans



un tampon de célite (15 g) , et on le lave de façon répétée avec du EtOAc. On sépare la couche aqueuse , on la concentre sous vide à 6,7 ml , on la sature avec du NaCl et on l'extrait à nouveau avec du EtOAc . Les extraits au EtOAc combinés sont lavés avec de la saumure , séchés (Na_2SO_4) et évaporés , ce qui permet d'obtenir le composé cité en rubrique brut Xa + Xc sous la forme d'une gomme jaune. On le purifie au moyen d'une chromatographie sur couche mince , et on obtient 41,7 mg de produit de réaction pur (75%).

Exemple 22

Ether 15-tert.butylique de 6,9-lactone d'acide (8R,9R,11S,12S,15S)-1,2,3,4,5-pentanor-9,11,15-trihydroxy-10,10-difluoro-13-prostyn-6-oïque (Xa) .

En suivant le procédé de l'exemple 21, mais en substituant le triol IXa aux diastéréoisomères IXa + IXc , on obtient le composé cité en rubrique (Xa) . $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -50,5^\circ (\text{CHCl}_3)$.

Exemple 23

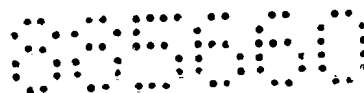
Ether 15-tert.butylique de 6,9-lactone d'acide (8S,9S,11R,12R,15S)-1,2,3,4,5-pentanor-9,11,15-trihydroxy-10,10-difluoro-13-prostyn-6-oïque (Xc) .

En suivant la procédé de l'exemple 21, mais en substituant le triol IXc au triol IXa + IXc, on obtient le composé cité en rubrique (Xc) . $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -30,3^\circ (\text{CHCl}_3)$.

Exemple 24

Ether 15-tert.butylique de 6,9-lactone d'acide (8R,9R,11S,12S,15S,16S)-1,2,3,4,5-pentanor-9,11,15-trihydroxy-10,10,16-trifluoro-13-prostyn-6-oïque (Xb) .

7



En suivant le procédé de l'exemple 21, mais en substituant le trifluoro triol IXb au triol IXa + IXc, on obtient le composé cité en rubrique (Xb).

Exemple 25

Ether 15-tert.butylique de 6,9-lactone d'acide (8S,9S,11R,12R,15S,16S)-1,2,3,4,5-pentanor-9,11,15-trihydroxy-10,10,16-trifluoro-13-prostyn-6-oïque (Xd).

En suivant le procédé de l'exemple 21, mais en substituant le trifluoro triol IXd au triol IXa + IXd, on obtient le composé cité en rubrique (Xd).

Exemple 26

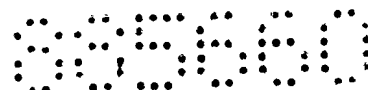
Ether 15-tert.butylique d'hémiacétal de (15S)-1,2,3,4,5-pentanor-9,11,15-trihydroxy-10,10-difluoro-13-prostyn-6-al (XIa) + (XIc).

On ajoute de l'hydrure de diisobutyl aluminium (141 µl) goutte à goutte à une solution agitée de 29,4 mg de la lactone Xa + Xc dans 0,45 ml de toluène à -70°C sur une période de 30 secondes, et on agite le mélange de réaction à cette température pendant 1 heure. On ajoute goutte à goutte au mélange une solution saturée de Na₂SO₄. On l'extrait ensuite de façon répétée avec de l'éther, on lave l'extrait étheré avec de la saumure, on le sèche (Na₂SO₄) et on l'évapore, en obtenant ainsi 30 mg du composé (XIa) + (XIc) cité en rubrique, brut. Une purification au moyen d'une chromatographie sur couche mince donne 268 mg de l'hémiacétal pur (90,66%).

Exemple 27

Ether 15-tert.butylique d'hémiacétal de (8R,9R,11S,12S,15S)-1,2,3,4,5-pentanor-9,11,15-trihydroxy-10,10-difluoro-13-prostyn-6-al (XIa).

7



En suivant le procédé de l'exemple 26, mais en substituant la lactone ~~Xa~~ à la lactone Xa + Xc, on obtient le composé cité en rubrique (XIa) . $[\alpha]_D^{25} - 56,5^\circ$ (CHCl₃).

Exemple 28

Ether 15-tert.butylique d'hémiacétal de (8S,9S,11R,12R,15S)-1,2,3,4,5-pentanor-9,11,15-trihydroxy-10,10-difluoro-13-prostyn-6-al (XIc) .

En suivant le procédé de l'exemple 26, mais en substituant la lactone Xc à la lactone Xa + Xc, on obtient le composé cité en rubrique (XIc) . $[\alpha]_D^{25} - 39,0$ (CHCl₃).

Exemple 29

Ether 15-tert.butylique d'hémiacétal de (8R,9R,11S,12S,15S,16S)-1,2,3,4,5-pentanor-9,11,15-trihydroxy-10,10,16-trifluoro-13-prostyn-6-al (XIb) .

En suivant le procédé de l'exemple 26 , mais en substituant la lactone Xb à la lactone Xa + Xc, on obtient le composé cité en rubrique (XIb) .

Exemple 30

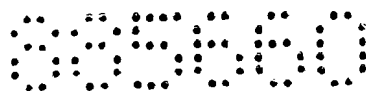
Ether 15-tert.butylique d'hémiacétal de (8S,9S,11R,12R,15S,16S)-1,2,3,4,5-pentanor-9,11,15-trihydroxy-10,10,16-trifluoro-13-prostyn-6-al (XIId) .

En suivant le procédé de l'exemple 26, mais en substituant la lactone Xd à la lactone Xa + Xc, on obtient le composé cité en rubrique (XIId) .

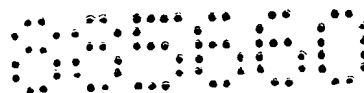
Exemple 31

Ether tert.butylique de 10,10-difluoro-13-déhydroprostaglandine F_{2α} (XIIa) + (XIIg) .

On place du NaH (159 mg ; dispersion d'huile à 50%) dans un tube de centrifugeuse , on fait le vide dans le tube, on le



balaye avec du N_2 (3 fois) et on injecte 3,30 ml de diméthylsulfoxyde. Le tube est ensuite immergé dans un bain d'huile préchauffé à une température de $70^\circ C$ (environ $69^\circ - 72^\circ C$) et est maintenu à cette température ,pendant environ 1 heure, avec agitation. On refroidit le mélange à la température ambiante et on le centrifuge. On ajoute goutte à goutte à cette solution de dimsyl sodium à $25^\circ C$ du bromure d'acide 5-triphénylphosphonio-n-pentanoïque (189,0 mg) dissous dans 526 μl de DMSO. Après avoir ajouté 480 μl , et après avoir constaté que la couleur rouge persiste , on ajoute une quantité supplémentaire de 384 μl de dimsyl sodium , et on agite la solution résultante à la température de $25^\circ C$ pendant 10 minutes . On injecte l'hémiacétal (25,0 mg) dans 150 μl de DMSO dans la solution susmentionnée de l'ylide à $25^\circ C$, cette phase étant suivie de deux rinçages de 40 μl en tout. On laisse le mélange de réaction sous agitation à la température ambiante pendant 1 heure , après quoi on le refroidit dans de l'eau glacée et on l'acidifie avec du HCl N/10 à pH 1. On l'extrait ensuite de façon répétée avec du EtOAc et on lave l'extrait au EtOAc avec de la saumure, on le sèche (Na_2SO_4) , on l'évapore à sec , et l'on obtient 196 mg d'un liquide visqueux jaune pâle. On triture cette matière avec 8 ml de Et_2O -EtOAc (2/1) , ce qui provoque la précipitation de la majeure partie du sel phosphonio . On le sépare par centrifugation, on lave le solide de façon répétée avec de l'éther et on concentre à sec la liqueur-mère et les lavages à l'éther. On triture à nouveau le résidu avec 3 ml de Et_2O -EtOAc (1/1) et on le laisse à une température de $-20^\circ C$ pendant la nuit, ce qui permet d'obtenir 20,0 mg de plus du sel précipité susmentionné.



On le centrifuge , on lave le solide de façon répétée avec du Et_2O , on concentre à sec la liqueur-mère et les lavages à l'éther et l'on obtient 45,2 mg du composé (XIIa) + (XIIg) cité en rubrique sous la forme d'une huile de couleur brun clair. On purifie cette huile au moyen d'une chromatographie sur couche mince. Le produit de réaction pur s'élève à 23,9 mg (77%) .

Exemple 32

Ether 15-tert.butylique de 10,10-difluoro-13-déhydroprostaglandine $\text{F}_{2\alpha}$ (XIIa) .

En suivant le procédé de l'exemple 31, mais en substituant l'isomère XIa au mélange de XIa plus XIc , on obtient le composé cité en rubrique (XIIa) .

Exemple 33

Ether 15-tert.butylique de 10,10-difluoro-13-déhydroprostaglandine $\text{F}_{2\alpha}$ (XIIg) .

En suivant le procédé de l'exemple 31, mais en substituant l'isomère XIc au mélange de XIa + XIc , on obtient le composé cité en rubrique (XIIg) .

Exemple 34

Ether 15-tert.butylique de 10,10,16-trifluoro-13-déhydroprostaglandine $\text{F}_{2\alpha}$ (XIIb) .

En suivant le procédé de l'exemple 31, mais en substituant le trifluorohémiacétal XIb au difluorohémiacétal XIa + XIc, on obtient le composé cité en rubrique (XIIb) .

Exemple 35

Ether tert.butylique de 10,10,16-trifluoro-13-déhydroprostaglandine $\text{F}_{2\alpha}$ (XIIh) .

En suivant le procédé de l'exemple 31, mais en substituant

000000

ant le trifluorohémiacétal XIId au difluorohémiacétal XIa + XIc, on obtient le composé cité en rubrique (XIIfh).

Exemple 36

10,10-Difluoro-13-déhydroprostaglandine F_{2α} (XIIfc + XIIfi).

On ajoute à 23,5 mg du composé t-butyloxy XIIfa + XIIfg à une température de 0°C, 300 µl d'acide trifluoroacétique refroidi dans de la glace et 10 µl d'anisole, et on agite le mélange de réaction à 0°C pendant 2 heures. A la fin de cette période, on ajoute 2 ml de CCl₄ et on balaye le mélange au moyen de N₂. On répète ce processus plusieurs fois et on sèche le produit résultant sous vide pendant 0,5 heure. On l'agite ensuite avec 1 ml d'une solution de Na₂CO₃ saturée et 1 ml de H₂O pendant 1 heure, période au bout de laquelle on extrait la solution avec du Et₂O. On acidifie la couche au Na₂CO₃ avec du HCl à 10% froid à pH 1, et on l'extrait de façon répétée avec du EtOAc. On lave l'extrait au EtOAc avec de la saumure, on le sèche (Na₂SO₄), on l'évapore, et l'on obtient 18,2 mg d'une gomme jaune, que l'on purifie au moyen d'une chromatographie sur couche mince. Le poids de 10,10-difluoro-13-déhydro-PGF_{2α} XIIfc + XIIfi pur est de 17,3 mg (84,36%).

Exemple 37

10,10-Difluoro-13-déhydroprostaglandine F_{2α} (XIIfc).

En suivant le procédé de l'exemple 36, mais en substituant le composé XIIfa au mélange de XIIfa + XIIfg, on obtient le composé cité en rubrique (XIIfc). $[\alpha]_D^{25} + 28,7^\circ$ (MeOH).

Exemple 38

10,10-Difluoro-13-déhydroprostaglandine F_{2α} (XIIfi)

4

En suivant le procédé de l'exemple 36, mais en substituant le composé XIIIg au mélange de XIIa + XIIg, on obtient le composé cité en rubrique (XIIIi) . $[\alpha]_D^{25} - 21,3^\circ$ (MeOH) .

Exemple 39

10,10-Difluoro-13-déhydroprostaglandine F_{2α} (XIIId) .

En suivant le procédé de l'exemple 36, mais en substituant le composé trifluoro XIIb au mélange difluoro de XIIa + XIIg, on obtient le composé cité en rubrique (XIIId) .

Exemple 40

10,10-difluoro-13-déhydroprostaglandine F_{2α} (XIIJ) .

En suivant le procédé de l'exemple 36, mais en substituant le composé trifluoro XIIh au mélange difluoro de XIIa + XIIg, on obtient le composé cité en rubrique (XIIJ) .

Exemple 41

Ester méthylique de 10,10-difluoro-5-iodo-9-désoxy-6,9-oxydo-13-déhydroprostaglandine F_{1α} (XIIIa) + (XIIIc) .

On traite du 10,10-difluoro-13-déhydro-PGF_{2α} (XIIc) + (XIIIi) (5,3 mg) dans 3 ml de Et₂O-MeOH (2/1) à une température de 0°C avec du CH₂N₂ dans de l'éther, jusqu'à ce que la couleur jaune persiste. Après 5 minutes à 0°C, on ajoute du AcOH dilué (AcOH-Et₂O : 1/1) jusqu'à ce que la couleur jaune disparaisse . Les solvants sont chassés avec un courant de N₂ et le résidu est soumis à un vide élevé pendant 0,5 heure . Le poids de l'ester méthylique XIIe + XIIk est de 5,5 mg . On ajoute l'ester méthylique susdit à du NaHCO₃ saturé (2,0 ml) et à une solution de I₂ dans l'éther à 2,5% (0,80 ml), et l'on agite le mélange à 0°C pendant 1 heure. On ajoute goutte à goutte une solution aqueu-

se diluée de thiosulfate de sodium au mélange de réaction jusqu'à ce qu'il devienne incolore . On l'extrait de façon répétée avec de l'éther . On lave l'extrait étheré avec de la saumure , on le sèche (Na_2SO_4), on l'évapore, et l'on obtient le composé cité en rubrique XIIIa+ XIIIc sous la forme d'une huile jaune claire , que l'on purifie au moyen d'une chromatographie sur couche mince. Le poids du composé iodo pur est de 5,8 mg (81%) .

Exemple 42

Ester méthylique de 10,10-difluoro-5-iodo-9-désoxy-6,9-oxydo-13-déhydroprostaglandine $\text{F}_{1\alpha}$ (XIIIa).

En suivant le procédé de l'exemple 41, mais en substituant le composé XIIc au composé XIIc + XIII, on obtient le composé cité en rubrique (XIIIa) .

Exemple 43

Ester méthylique de 10,10-difluoro-5-iodo-9-désoxy-6,9-oxydo-13-déhydroprostaglandine $\text{F}_{1\alpha}$ (XIIIc).

En suivant le procédé de l'exemple 41, mais en substituant le composé XIII au composé XIIc + XIII, on obtient le composé cité en rubrique (XIIIc) .

Exemple 44

Ester méthylique de 10,10,16-trifluoro-5-iodo-9-désoxy-6,9-oxydo-13-déhydroprostaglandine $\text{F}_{1\alpha}$ (XIIIb).

En suivant le procédé de l'exemple 41, mais en substituant le composé trifluoro XIId au composé difluoro XIIc + XIII, on obtient le composé cité en rubrique (XIIIb) .

Exemple 45

Ester méthylique de 10,10,16-trifluoro-5-iodo-9-désoxy-6,9-

déhydroprostacycline XIVA + XIVE pur ; production de 1,4 mg.
La fraction suivante , se déplaçant le plus lentement (1,6 mg)
est rechromatographiée et donne 0,5 mg de Δ^4 -isomère XVa + XVe
pur .

Exemple 47

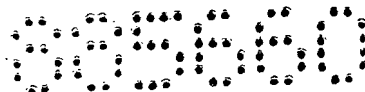
Ester méthylique de 10,10-difluoro-13-déhydroprostacycline
(XIVA) et son Δ^4 -isomère (XVa).

En suivant le procédé de l'exemple 46, mais en substituant le composé iodo XIIIa au mélange XIIIa + XIIIc, on obtient les composés cités en rubrique (XIVA). $[\alpha]_D^{25} + 45^\circ$ (MeOH) et (XVa).

Exemple 48

Ester méthylique de 10,10-difluoro-13-déhydroprostacycline
(XIVE) et son Δ^4 -isomère (XVe)

En suivant le procédé de l'exemple 46, mais en substituant le composé iodo XIIIc au mélange XIIIa + XIIIc, on obtient les composés cités en rubrique (XIVE) $[\alpha] -2,8^\circ$ (MeOH) et (XVe).

Exemple 49

Ester méthylique de 10,10,16-trifluoro-13-déhydroprostacycline (XIVc) et son Δ^4 -isomère (XVc).

En suivant le procédé de l'exemple 46, mais en substituant le composé trifluoro-iodo XIIIb au mélange de XIIIa + XIIIc, on obtient les composés cités en rubrique (XIVc) et (XVc).

Exemple 50

Ester méthylique de 10,10,16-trifluoro-13-déhydroprostacycline (XIVg) et son Δ^4 -isomère (XVg).

En suivant le procédé de l'exemple 46, mais en substituant le composé trifluoro-iodo XIIIId au mélange de XIIIa + XIIIc, on obtient les composés cités en rubrique (XIVg) et (XVg).

Exemple 51

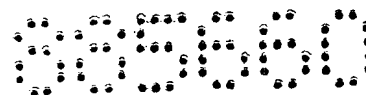
Sel de sodium de 10,10-difluoro-13-déhydroprostacycline (XIVb) + (XIVf).

On agite de l'ester méthylique de 10,10-difluoro-13-déhydroprostacycline (1,4 mg) dans 0,2 ml de MeOH avec du NaOH 0,5N (0,70 ml), à la température ambiante pendant 2 heures. On ajoute ensuite de la carboglace pour faire tomber le pH de la solution jusqu'à 9. La majeure partie du MeOH et de l'eau est chassée avec du N₂ et la gomme résiduelle est soumise à un vide élevé pendant 18 heures. Le résidu solide formé de sel de sodium de 10,10-difluoroprostacycline XIVb et de Na₂CO₃ (pour la stabilisation) est conservé dans le réfrigérateur.

Exemple 52

Sel de sodium de 10,10-difluoro-13-déhydroprostacycline (XIVb).

En suivant le procédé de l'exemple 51, mais en substi-



tuant l'ester méthylique XIVA au mélange de XIVA + XIVE, on obtient le composé cité en rubrique (XIVb).

Exemple 53

Sel de sodium de 10,10-difluoro-13-déhydroprostacycline (XIVf).

En suivant le procédé de l'Exemple 51, mais en substituant l'ester méthylique XIVE au mélange XIVA + XIVE, on obtient le composé cité en rubrique (XIVf).

Exemple 54

Sel de sodium de 10,10,16-trifluoro-13-déhydroprostacycline (XIVd).

En suivant le procédé de l'exemple 46, mais en substituant l'ester trifluoro méthylique XIVc au mélange desters difluoro XIVA + XIVE, on obtient le composé cité en rubrique (XIVd).

Exemple 55

Sel de sodium de 10,10,16-trifluoro-13-déhydroprostacycline (XIVh).

En suivant le procédé de l'exemple 46, mais en substituant l'ester trifluoro XIVg au mélange XIVA + XIVE, on obtient le composé cité en rubrique (XIVh).

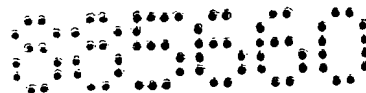
Exemple 56

Sel de sodium du (4E)-isomère de 10,10-difluoro-13-déhydroprostacycline (XVb) + (XVf).

En suivant le procédé de l'exemple 46, mais en substituant l'ester méthylique XVA + XVE au mélange XIVA + XIVE, on obtient le composé cité en rubrique (XVb) + (XVf).

Exemple 57

Sel de sodium du (4E)-isomère de 10,10-difluoro-13-déhydroprostacycline (XVb).



En suivant le procédé de l'exemple 46, mais en substituant l'ester méthylique XVa au mélange XIVA + XIVE, on obtient le composé cité en rubrique (XVb).

Exemple 58

Sel de sodium du (4E)-isomère de 10,10-difluoro-13-déhydroprostacycline (XVf).

En suivant le procédé de l'exemple 46, mais en substituant l'ester méthylique XVe au mélange XIVA + XIVE, on obtient le composé cité en rubrique (XVf).

Exemple 59

(4E)-Isomère de 10,10,16-trifluoro-13-déhydroprostacycline (XVd).

En suivant le procédé de l'Exemple 46, mais en substituant l'ester trifluoro méthylique XVc au mélange XIVA + XIVE, on obtient le composé cité en rubrique (XVd).

Exemple 60

(4E)-Isomère de 10,10,16-trifluoro-13-déhydroprostacycline (XVh).

En suivant le procédé de l'Exemple 46, mais en substituant l'ester trifluoro méthylique XV au mélange XIVA + XIVE pour le racémate, on obtient le composé cité en rubrique (XVh).

Exemple 61

(8R,9E,11S,15S)-1,2,3,4,5-Pentanor-6,9,11,15-tétrahydroxy-10,10-difluoro-13-prostyne (IXc).

On ajoute de l'acide trifluoroacétique (2,50 ml) en une seule portion à 146 mg de t-butyl-triol-yne (IXa) refroidis à 0°-5°C. La solution agitée magnétiquement est placée dans une chambre froide à -15°C, et la réaction est suivie au moyen d'une chromatographie sur couche mince. Une fois la réaction terminée

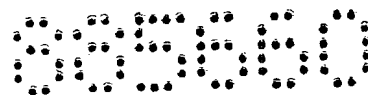
7

(4 heures), le traitement de la réaction est réalisé à une température de 0°-5°C avec l'addition d'une solution saturée de Na_2CO_3 (approximativement 17 ml) jusqu'à pH 10, suivie d'une addition de 13 ml de MeOH. On agite le contenu à la température ambiante pendant 0,5 heure, on ajoute du HCl à 10% jusqu'à ce que la solution devienne neutre, et on ajoute ensuite 50 ml d'une solution saturée de NaCl. La solution aqueuse est extraite avec du CHCl_3 (10x50 ml), les extraits au CHCl_3 combinés sont lavés avec une solution de NaCl saturée (2x250 ml), et la couche au CHCl_3 est séchée sur du Na_2SO_4 anhydre. Une filtration et une évaporation du solvant sous vide donnent 120 mg (100%) de tétraol-yne (IXc), qui montre un seul composant au moyen d'une chromatographie sur couche mince (la spectrométrie infrarouge montre l'absence de toutes traces de trifluoroacétate de sodium et d'esters d'acide trifluoroacétique).

Exemple 62

(8R,9R,11S,15S)-1,2,3,4,5-Pentanor-6,9,11,15-tétrahydroxy-10,10-difluoro-13-prostène (XVI).

On place de l'hydrure de lithium et d'aluminium (0,148 g ; 4,10 mmoles), la tétraol-yne IXc (45 mg ; 0,15 mmole) et 1,5 ml de THF sec dans un ballon pourvu d'un réfrigérant à reflux en spirale et d'un tube de séchage. Le contenu est chauffé sous un reflux doux dans un bain d'huile maintenu à 70°C, et la réaction est suivie au moyen d'une chromatographie gaz-liquide. Après 4 heures, on refroidit le récipient de réaction à 0°-5°C et on ajoute du HCl à 10% jusqu'à ce que le dégagement de gaz cesse, cette addition étant suivie d'une addition de 30 ml d'une



solution saturée de NaCl. La solution aqueuse est extraite avec du EtOAc (8x50 ml), les extraits au EtOAc sont lavés avec une solution de NaCl saturée (1x) et ensuite séchés sur du Na₂SO₄ anhydre. Une filtration et une séparation du solvant sous vide donnent 40 mg (88%) de matière brute.

Une chromatographie sur colonne de la matière isolée ci-dessus avec du gel de silice en utilisant du EtOAc et du EtOAc-MeOH (10/1) comme éluants, donne 32 mg (80%) du tétraol-ène XVI pur sous la forme d'une huile jaune claire.

Exemple 63

6,9-Lactone d'acide (8R,9R,11S,12S)-1,2,3,4,5-pentanor-9,11,15-trihydroxy-10,10-difluoro-13-prostén-6-oïque (XVII).

En suivant le procédé de l'exemple 21, mais en substituant le tétraol-ène XVI à la triol-yne IXa + IXc, on obtient le composé cité en rubrique (XVII).

Exemple 64

Hémiacétal de (8R,9R,11S,12S,15S)-1,2,3,4,5-pentanor-9,11,15-trihydroxy-10,10-difluoro-13-prostyn-6-al (XVIII).

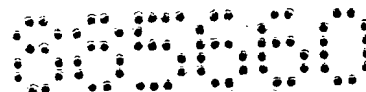
En suivant le procédé de l'exemple 26, mais en substituant le produit XVII (ène-lactone) au produit Xa + Xc (yne-lactone), on obtient le composé cité en rubrique XVIII.

Exemple 65

10,10-Difluoroprostaglandine F_{2α} (XIX).

En suivant le procédé de l'exemple 36, mais en substituant le composé XVIII (ène-hémiacétal) au composé XIa + XIc (yne-hémiacétal), on obtient le composé cité en rubrique (XIX).

7



Exemple 66

10,10-Difluoro-5-iodo-9-désoxy-6,9-oxydoprostaglandine F_{1α} (XX).

En suivant le procédé de l'exemple 41, mais en substituant le 10,10-difluoro PGF_{2α} à son dérivé 13-déhydro XIIIa + XIIIc, on obtient le composé cité en rubrique (XX).

Exemple 67

Ester méthylique de 10,10-difluoroprostacycline (XXXI) et son Δ⁴-isomère (XXII).

En suivant le procédé de l'exemple 46, mais en substituant le composé ène-iodo XX au composé yne-iodo XIIIa + XIIIc, on obtient les composés cités en rubrique (XXI) et (XXII).

Exemple 68

10,10-Difluoroprostacycline (XXIIa).

En suivant le procédé de l'exemple 51, mais en substituant l'ester méthylique de 10,10-difluoro-prostacycline à l'ester 13-déhydro méthylique XIVA + XIVE, on obtient le composé cité en rubrique (XXIa).

Exemple 69

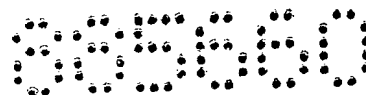
En suivant le procédé décrit dans l'exemple 16, mais en substituant des quantités équivalentes soit de diméthyl-3-t-butyloxy-1-nonynylalane, soit de diméthyl-3-t-butyloxy-4-fluoro-1-nonynylalane au diméthyl-3-t-butyloxy-1-octinylalane, on obtient les dérivés homologues correspondants.

Exemple 70

Anhydride 2,2-difluoroglutarique

On chauffe au reflux une solution de 5 g d'acide 2,2-difluoroglutarique dans 20 ml d'anhydride acétique pendant 2 heures, on sépare par distillation 5 ml de la solution résultante à

)



la pression ordinaire et on débarrasse la solution résiduelle de l'anhydride acétique sous pression réduite. L'huile résultante est formée d'anhydride 2,2-difluoroglutarique.

Exemple 71

Ester 1-méthylque d'acide 2,2-difluoroglutarique.

On laisse une solution de 3 g d'anhydride 2,2-difluoroglutarique dans 25 ml de méthanol sec à la température de 25°C pendant 18 heures. A la fin de cette période, on sépare sous vide le méthanol, en obtenant ainsi de l'ester 1-méthylque d'acide 2,2-difluoroglutarique sous la forme d'une huile.

Exemple 72

Ester méthylque d'acide 4,4-difluoro-5-hydroxy-n-pentanoïque.

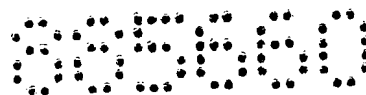
On ajoute à 25°C 250 mg de borohydrure de sodium à une solution de 2 g d'ester 1-méthylque d'acide 2,2-difluoroglutarique dans 20 ml de méthanol, et on laisse le mélange au repos à 25°C pendant 2 heures. On dilue la solution avec de l'eau et on l'acidifie à pH 1 avec du HCl 1N, et on sépare le méthanol sous vide. La suspension résiduelle est extraite avec du chlorure de méthylène et l'extract est séché avec du sulfate de sodium et évaporé à sec sous vide. On traite l'huile résiduelle avec du diazométhane étheré jusqu'à ce que la couleur jaune persiste, et on sépare l'éther sous vide. On obtient ainsi le composé cité en rubrique.

Exemple 73

Chlorhydrate d'acide 4,4-difluoro-5-triphénylphosphoniopentanoïque.

On laisse une solution de 1,68 g d'ester méthylque d'acide 4,4-difluoro-5-hydroxy-n-pentanoïque et de 3,10 g d'an-

7



hydride trifluorométhylsulfonique (1,1 équivalent) dans 10 ml de pyridine sèche à 25°C pendant 18 heures. On reprend le mélange dans de l'éther, on l'extrait avec de l'eau refroidie dans de la glace, du HCl 1N et à nouveau avec de l'eau, et on évapore à sec sous vide l'extrait étheré. On traite le trifluorométhylsulfonate avec 2,9 g de triphénylphosphine dans 30 ml d'acétonitrile à 25°C pendant 24 heures, et on dilue le mélange avec un volume égal de HCl 1,5N. Après chauffage au reflux pendant 1 heure, on refroidit la solution et on sépare sous vide l'acétonitrile et l'acide chlorhydrique. On triture le résidu avec du benzène, sur quoi il se solidifie pour donner le composé cité en rubrique.

Exemple 74

Acide 5-fluoro-5-triphénylphosphoniopentanoïque.

On ajoute 888 mg de chlorhydrate d'acide 5-triphénylphosphoniopentanoïque dans 15 ml de DMSO à une solution de diméthylsodium dans 5 ml de diméthylsulfoxyde préparé à partir de 84 mg d'hydrure de sodium. On fait barboter dans cette solution du fluorure de perchlore à 25°C jusqu'à ce que la solution soit neutre. On ajoute ensuite de l'eau et du HCl dilué et on extrait le fluoroacide avec du chlorure de méthylène. On sèche l'extrait organique sur du sulfate de sodium et on l'évapore à sec sous vide, en obtenant ainsi le fluoroacide.

Exemple 75

Acide 4,4,5-trifluoro-5-triphénylphosphoniopentanoïque.

En suivant le procédé de l'Exemple 74, mais en substituant une quantité équivalente de chlorhydrate d'acide 4,4-difluoro-5-triphénylphosphoniopentanoïque dans la réaction, on

obtient le composé cité en rubrique.

Exemple 76

1,1-Difluoro-2,3-cis-2-hydroxy-3-carboxydifluorométhyl- Δ^4 -cyclopentène 2,2'-lactone 1(C).

Une solution de 500 mg de 1,1-difluoro-2,3-cis-2-hydroxy-3-carboxydichlorométhyl- Δ^4 -cyclopentène 2,2'-lactone préparée à partir de 1,1-difluoro cyclopentadiène et de dichlorocétène suivant Ghosey et coll., Tetrahedron Lett., 1966, page 135 et suivant Corey et coll., Tetrahedron Lett., 1970, page 307, et de 1,0 g de fluorure de potassium anhydre dans 15 ml de diéthylène glycol anhydre, est chauffée à 110°C pendant 18 heures. On refroidit le mélange, on le dilue avec de l'eau et on l'extrait avec de l'acétate d'éthyle. L'extrait à l'acétate d'éthyle est lavé à l'eau, séché sur sulfate de sodium et évaporé à sec sous vide, en laissant ainsi le composé cité en rubrique sous la forme d'une huile.

Exemple 77

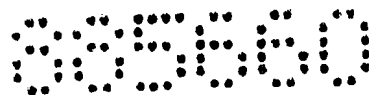
2,3-cis-2-Hydroxy-3-carboxydifluorométhyl- Δ^4 -cyclopentène 2,2'-lactone.

En suivant le procédé de l'exemple 76, mais en substituant une quantité équivalente de 2,2-cis-2-hydroxy-3-carboxydifluorométhyl- Δ^4 -cyclopentène 2,2'-lactone dans la réaction, on obtient le composé cité en rubrique.

Exemple 78

1,1-Difluoro-2,4-cis-dihydroxy-2,3-cis-3-carboxydifluorométhyl-2,5-trans-5-iodocyclopentane 4,2'-lactone.

On agite pendant la nuit une solution de 40 mg de 1,1-



-difluoro-2,3-cis-hydroxy-3-carboxydifluorométhyl- Δ^4 -cyclopentène 2,2'-lactone dans 1 ml de KOH méthanolique 0,5N. L'excès de KOH est ensuite tamponné en faisant barboter du CO₂ dans la solution et on ajoute du méthanol (8 ml) et 1,874 g de I₂. Après une nouvelle période de 5 heures à la température ambiante, on ajoute de l'acétate d'éthyle et on évapore à sec le mélange de réaction. On dissout le résidu dans 50 ml d'acétate d'éthyle et on le lave avec 25 ml (15+10 ml) d'eau contenant du Na₂SO₃. La couche organique est ensuite séchée sur du Na₂SO₄ anhydre et évaporée, ce qui permet d'obtenir la 1,1-difluoro-2,4-cis-dihydroxy-2,3-cis-3-carboxydifluorométhyl-2,5-trans-5-iodocyclopentane 4,2'-lactone dans un rendement essentiellement quantitatif.

Exemple 79

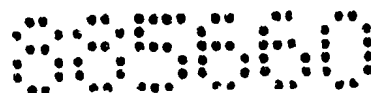
2,4-cis-Dihydroxy-2,3-cis-3-carboxydifluorométhyl-2,5-trans-5-iodocyclopentane 4,2'-lactone.

En suivant le procédé de l'Exemple 78, mais en substituant une quantité équivalente de 2,3-cis-2-hydroxy-3-carboxydifluorométhyl- Δ^4 -cyclopentène 2,2'-lactone dans la réaction, on obtient le composé cité en rubrique.

Exemple 80

1,1-Difluoro-2-hydroxy-3-carboxydifluorométhyl-4,5-époxy-cyclopentane 2,2'-lactone sous la configuration entièrement cis.

Une solution de 29,6 mg de 1,1-difluoro-2,4-cis-dihydroxy-2,3-cis-3-carboxydifluorométhyl-2,5-trans-5-iodocyclopentane 4,2'-lactone dans 4 ml de KOH méthanolique 1N est agitée à la température ambiante pendant 20 heures. L'excès de KOH est tamponné par du CO₂. On concentre le mélange à 2 ml, on ajoute 8 ml de benzène, et on évapore la totalité des solvants. On re-



prend le résidu dans 0,5 ml d'eau à 0°C et on l'acidifie avec du HClO_4 0,5N à pH 2. On extrait la solution aqueuse avec 70 ml (40+30 ml) d'acétate d'éthyle, on traite la couche à l'acétate d'éthyle avec du diazométhane et on évapore. Le résidu est repris dans du chloroforme, est séparé de la matière insoluble et évaporé, ce qui permet d'obtenir 29,5 mg de composé brut qui est en majeure partie constitué par de l'ester méthylique de 1,1-difluoro-2-hydroxy-3-carboxydifluorométhyl-4,5-époxy-cyclopentane sous la configuration entièrement cis. On dissout ce composé dans un petit peu de benzène et on le verse sur 9 g de gel de silice. Après 20 heures, on élue la colonne avec 100 ml de benzène. Une élution avec 200 ml supplémentaires de benzène contenant 5% d'acétate d'éthyle donne, après évaporation des solvants, 16,9 mg de 1,1-difluoro-2-hydroxy-3-carboxydifluorométhyl-4,5-époxy-cyclopentane 2,2'-lactone sous la configuration entièrement cis.

Exemple 81

2-Hydroxy-3-carboxydifluorométhyl-4,5-époxy-cyclopentane 2,2'-lactone sous la configuration entièrement cis.

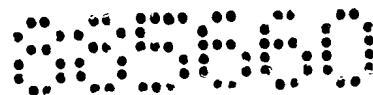
En suivant le procédé de l'exemple 80, mais en substituant une quantité équivalente de l'iodolactone de l'exemple 79, on obtient le composé cité en rubrique.

Exemple 82

1,1-Difluoro-2-hydroxy-3[2'-hydroxy-1'-difluoroéthyl]-4,5-époxy-cyclopentane sous la configuration entièrement cis.

On ajoute endéans 10 minutes une solution du composé de lactone-époxyde de l'exemple 11 dans le THF (2,5 ml) sous N_2 à une suspension de LiAlH_4 dans le THF (2,5 ml) à -40°C, et on agite le mélange de réaction à cette température pendant 3 heu-

7



res. On coupe la réaction par l'addition goutte à goutte de tartrate de Na et de K saturé (1,5 ml). On extrait la suspension avec du EtOAc, on la sèche (Na_2SO_4) et on l'évapore à sec. On purifie le produit de réaction brut au moyen d'une chromatographie sur couche mince [CHCl_3 :MeOH 9:1] de manière à obtenir le composé cité en rubrique pur : 109,2 mg (86,59%).

Exemple 83

2-Hydroxy-3[2'-hydroxy-1'-difluoroéthyl]-4,5-époxy-cyclopentane
sous la configuration entièrement cis.

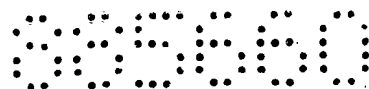
En suivant le procédé de l'exemple 82, mais en substituant une quantité équivalente du composé de lactone-époxyde de l'Exemple 81 dans la réaction, on obtient le composé cité en rubrique.

Exemple 84

Ether 15-tert-butylique de (15S)-1,2,3,4,5-pentanor-6,9,11,15-tétrahydroxy-7,7-10,10-tétrafluoro-13-prostène.

On ajoute à la température de 0°C du n-BuLi 2,7N (435 μl) à de la (3S)-t-butyloxy-1-octyne (225 mg) sur une période de 1 minute, et on agite le mélange de réaction à cette température pendant 6 minutes. On ajoute à cette solution du diméthylchloroalane (680 μl) sur une période de 30 secondes, et on agite le mélange de réaction à 0°C pendant 50 minutes. On ajoute une solution de l'époxydiol racémique de l'Exemple 82 (10,0 mg) dans du toluène sec (0,85 ml) au réactif susmentionné formé de diméthyl-(3S)-t-butyloxy-1-octynylalane, et on laisse le mélange de réaction se réchauffer lentement jusqu'à la température ambiante. On immerge ensuite le récipient de réaction dans un bain d'huile préchauffé (55°C), et on maintient le mélan-

7



ge de réaction à cette température pendant 6 heures. Après refroidissement jusqu'à 0°C, on ajoute goutte à goutte une solution saturée de Na_2SO_4 , jusqu'à ce qu'il n'y ait plus d'effervescence, et on filtre le mélange à travers un entonnoir en verre fritté. Les sels d'aluminium sont lavés de façon répétée avec de l'éther, jusqu'à disparition de toute couleur. On transfère le filtrat dans un entonnoir de décantation et on sépare les deux couches. On extrait à nouveau la couche aqueuse avec de l'éther. Les extraits étherés combinés sont lavés avec de la saumure, séchés (Na_2SO_4) et évaporés, en obtenant ainsi le produit de réaction brut sous la forme d'une huile jaune. Une chromatographie sur couche mince montre la présence d'une certaine quantité d'époxydiol n'ayant pas réagi. On purifie le produit de réaction brut au moyen d'une chromatographie sur colonne. On élue le composé cité en rubrique avec un mélange de EtOAc et d'hexane (4/6).

Exemple 85

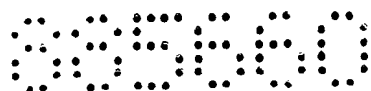
Ether 15-tert-butylique de (15S)-1,2,3,4,5-pentanor-6,9,11,15-tétrahydroxy-7,7-difluoro-13-prostyne.

En suivant le procédé de l'exemple 84, mais en substituant une quantité équivalente du composé diol époxyde de l'exemple 83 dans la réaction, on obtient le composé cité en rubrique.

Exemple 86

Ether 15-tert-butylique de 6,9-lactone d'acide (15S)-1,2,3,4,5-pentanor-9,11,15-trihydroxy-7,7,10,10-tétrafluoro-13-prostyn-6-oïque.

On place du PtO_2 (60 mg) et 9,0 ml de H_2O dans un ballon à trois cols de 50 ml pourvu de deux bouchons et d'un adapta-

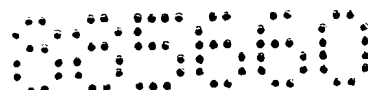


teur d'entrée de gaz. On fait le vide dans le système et on le remplit ensuite de H_2 (3 x), et on agite le catalyseur dans une atmosphère de H_2 pendant 15 minutes. On fait le vide dans le système, on le remplit de N_2 et on adapte sur le récipient à trois cols un réfrigérant et une cloison de caoutchouc pourvue d'une aiguille au travers de laquelle on peut faire barboter du O_2 dans le mélange de réaction. Le triol de l'exemple 15 (56,0 mg) dans 10,2 ml d'acétone aqueux (acétone/ H_2 : 1/4) est injecté dans le récipient de réaction. Le triol ne se dissout pas complètement dans le système de solvants susdits. Le tube d'essai contenant le triol est par conséquent rincé avec une quantité supplémentaire de 6 ml d'acétone et on ajoute également cette solution. On fait barboter dans le mélange de réaction du O_2 avec agitation et chauffage à $58^\circ C$ pendant 5 heures. On le fait ensuite passer à travers un tampon de célite (15 g), et on le lave de façon répétée avec du EtOAc. La couche aqueuse est séparée et concentrée sous vide à 6-7 ml, saturée avec du NaCl et extraite à nouveau avec du EtOAc. Les extraits au EtOAc combinés sont lavés avec de la saumure, séchés (Na_2SO_4) et évaporés, en donnant ainsi le composé cité en rubrique brut sous la forme d'une gomme jaune. On le purifie au moyen d'une chromatographie sur couche mince, et l'on obtient 41,7 mg de produit de réaction pur.

Exemple 87

Ether 15-tert-butylique de 6,9-lactone d'acide (15S)-1,2,3,4,5-pentanor-9,11,15-trihydroxy-7,7-difluoro-13-prostyn-6-oïque.

En suivant le procédé de l'exemple 86, mais en substituant une quantité équivalente du triol de l'exemple 85 dans la réaction, on obtient le composé cité en rubrique.



Exemple 88

Ether 15-tert-butylique d'hémiacétal de (15S)-1,2,3,4,5-pentanol-9,11,15-trihydroxy-7,7,10,10-tétrafluoro-13-prostyn-6-al.

On ajoute goutte à goutte de l'hydrure de diisobutyl aluminium (141 μ l) à une solution agitée de 29,4 mg de la lactone de l'exemple 86, dans 0,45 mg de toluène à une température de -70°C sur une période de 30 secondes, et on agite le mélange de réaction à cette température pendant 1 heure. On ajoute goutte à goutte au mélange une solution de Na_2SO_4 saturée. On l'extrait ensuite de façon répétée avec de l'éther, on lave l'extrait étheré avec de la saumure, on le sèche (Na_2SO_4) et on évapore, ce qui permet d'obtenir 30 mg du composé cité en rubrique. Une purification au moyen d'une chromatographie sur couche mince donne 26,8 mg de l'hémiacétal pur (90,66%).

Exemple 89

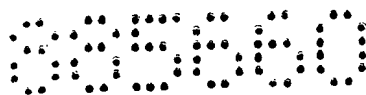
Ether 15-tert-butylique d'hémiacétal de (15S)-1,2,3,4,5-pentanol-9,11,15-trihydroxy-7,7-difluoro-13-prostyn-6-al.

En suivant le procédé de l'Exemple 88, mais en substituant une quantité équivalente de la lactone de l'exemple 87 dans la réaction, on obtient le composé cité en rubrique.

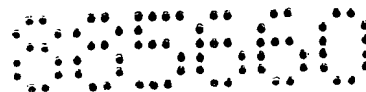
Exemple 90

Ether tert-butylique de 7,7,10,10-tétrafluoro-13-déhydroprostaglandine $\text{F}_{2\alpha}$.

On place du NaH (159 mg ; dispersion d'huile à 50%) dans un tube de centrifugeuse, on fait le vide dans le tube, on le balaie avec du N_2 (3x), et on injecte 3,30 ml du diméthylsulfoxyde. On immerge ensuite le tube dans un bain d'huile préchauffé à 70°C (environ 69° - 72°C) et on le maintient à cette tempé-



rature, pendant environ 1 heure, avec agitation. On refroidit le mélange à la température ambiante et on le centrifuge. On ajoute goutte à goutte à 25°C à cette solution de dimsyl sodium, de l'acide 5-triphénylphosphonio-n-pentanoïque (189,0 mg) dissous dans 526 µl de DMSO. Après avoir ajouté 480 µl, et après que la couleur rouge persiste, on ajoute une quantité supplémentaire de 384 µl de dimsyl sodium et on agite la solution résultante à 25°C pendant 10 minutes. L'hémiacétal (25,0 mg) de l'exemple 88 dans 150 µl de DMSO est injecté dans la solution susmentionnée de l'ylide à 25°C, cette addition étant suivie de deux rinçages de 40 µl en tout. On laisse ensuite le mélange de réaction sous agitation à la température ambiante pendant 1 heure, après quoi on le refroidit dans de l'eau glacée et on l'acidifie avec du HCl N/10, à pH 1. On l'extraît ensuite de façon répétée avec du EtOAc et on lave l'extract au EtOAc avec de la saumure, on le sèche (Na_2SO_4) et on évapore à sec, en obtenant ainsi 196 mg d'un liquide visqueux de couleur jaune pâle. On triture cette matière avec 8 ml de Et_2O -EtOAc (2/1), ce qui provoque la précipitation de la majeure partie du sel phosphonio. On le sépare par centrifugation, on lave le solide de façon répétée avec de l'éther et on concentre à sec la liqueur-mère et les lavages étherés. Le résidu est trituré à nouveau avec 3 ml de Et_2O -EtOAc (1/1) et on le laisse à -20°C pendant la nuit, ce qui permet d'obtenir une quantité additionnelle de 20,0 mg du sel précipité dont question ci-dessus. On le centrifuge, on lave le solide de façon répétée avec du Et_2O et on concentre à sec la liqueur-mère et les lavages étherés, en obtenant ainsi 45,2 mg du composé cité en rubrique sous la forme d'une huile de couleur brun



clair. On purifie cette huile au moyen d'une chromatographie sur couche mince. Le produit de réaction pur s'élève à 23,9 mg (77%).

Exemple 91

Ether 15-*tert*-butylique de 7,7-difluoro-13-déhydroprostaglandine F_{2α}.

En suivant le procédé de l'exemple 90, mais en substituant une quantité équivalente de l'hémiacétal de l'exemple 89 dans la réaction, on obtient le composé cité en rubrique.

Exemple 92

Ether 15-*tert*-butylique de 4,4,7,7-tétrafluoro-13-déhydroprostaglandine F_{2α}.

En suivant le procédé de l'exemple 91, mais en substituant une quantité équivalente de chlorhydrate d'acide 4,4-difluoro-5-triphényl-phosphoniopentanoïque, on obtient le composé cité en rubrique.

Exemple 93

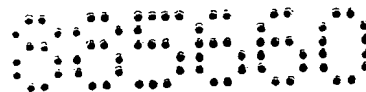
Ether 15-*tert*-butylique de 4,4,10,10-tétrafluoro-13-déhydroprostaglandine F_{2α}.

En suivant le procédé de l'exemple 92, mais en substituant une quantité équivalente du 10,10-difluorohémiacétal au 7,7,10,10-tétrafluorohémiacétal, on obtient le composé cité en rubrique.

Exemple 94

Ether 15-*tert*-butylique de 5,10,10-trifluoro-13-déhydroprostaglandine F_{2α}.

En suivant le procédé de l'exemple 93, mais en substituant une quantité équivalente de l'acide 5-fluoro-5-triphényl-



phosphoniopentanoïque à l'acide 4,4-difluoro, on obtient le composé cité en rubrique.

Exemple 95

7,7,10,10-Tétrafluoro-13-déhydroprostaglandine F_{2α}.

On ajoute à 0°C 300 µl d'acide trifluoroacétique refroidis dans de la glace et 10 µl d'anisole à 23,5 mg du composé t-butyloxy de l'exemple 90, et on agite le mélange de réaction à 0°C pendant 2 heures. A la fin de cette période, on ajoute 2 ml de CCl₄ et on balaie le mélange avec du N₂. On répète ce processus plusieurs fois et on sèche le produit résultant sous vide pendant 0,5 heure. On l'agite ensuite avec 1 ml d'une solution saturée de Na₂CO₃ et avec 1 ml de H₂O pendant 1 heure, période au bout de laquelle on extrait la solution avec du Et₂O. On acidifie le Na₂CO₃ avec du HCl à 10% froid jusqu'à pH 1 et on l'extrait de façon répétée avec du EtOAc. On lave l'extrait au EtOAc avec de la saumure, on le sèche (Na₂SO₄) et on évapore, en donnant ainsi 18,2 mg d'une gomme jaune, que l'on purifie au moyen d'une chromatographie sur couche mince. Le poids de 7,7,10,10-tétrafluoro-13-déhydro-PGF_{2α} pur est de 17,3 mg.

Exemple 96

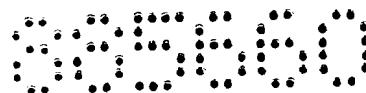
7,7-Difluoro-13-déhydroprostaglandine F_{2α}.

En suivant le procédé de l'exemple 95, mais en substituant une quantité équivalente du composé éther 7,7-difluoro t-butylique de l'exemple 91, au dérivé 7,7,10,10-tétrafluoro, on obtient le composé cité en rubrique.

Exemple 97

4,4,7,7-Tétrafluoro-13-déhydroprostaglandine F_{2α}.

En suivant le procédé de l'exemple 95, mais en substi-



tuant une quantité équivalente du composé éther 4,4,7,7-tétrafluoro t-butylique de l'exemple 92, on obtient le composé cité en rubrique.

Exemple 98

4,4,10,10-Tétrafluoro-13-déhydroprostaglandine F_{2α}.

En suivant le procédé de l'exemple 95, mais en substituant une quantité équivalente du composé éther 4,4,10,10-tétrafluoro t-butylique de l'exemple 93, on obtient le composé cité en rubrique.

Exemple 99

5,10,10-Trifluoro-13-déhydroprostaglandine F_{2α}.

En suivant le procédé de l'exemple 95, mais en substituant une quantité équivalente du composé 5,10,10-trifluoro de l'exemple 94, on obtient le composé cité en rubrique.

Exemple 100

Ester méthylique de 7,7,10,10-tétrafluoro-5-iodo-9-désoxy-6,9-oxido-13-déhydroprostaglandine F_{1α}.

Une solution de 7,7,10,10-tétrafluoro-13-déhydro-PG_{2α} (5,3 mg) dans 3 ml de Et₂O-MeOH (2/1) est traitée à 0°C avec du CH₂N₂ dans de l'éther jusqu'à ce que la couleur jaune persiste. Après 5 minutes à 0°C, on ajoute du AcOH dilué (AcOH-Et₂O : 1/1) jusqu'à ce que la couleur jaune disparaisse. Les solvants sont chassés avec un courant de N₂ et on soumet le résidu à un vide élevé pendant 0,5 heure. Le poids de l'ester méthylique est de 5,5 mg. On ajoute cet ester méthylique à du NaHCO₃ saturé (2,0 ml) et à une solution de 2,5% de I₂ dans l'éther (0,80 ml), et on agite le mélange à 0°C pendant 1 heure. On ajoute goutte à

7

goutte une solution aqueuse diluée de thiosulfate de sodium au mélange de réaction jusqu'à ce qu'il devienne incolore. On l'extrait ensuite de façon répétée avec de l'éther. On lave c'extrait étheré avec de la saumure, on le sèche (Na_2SO_4) et on l'évapore, ce qui permet d'obtenir le composé cité en rubrique sous la forme d'une huile jaune clair, que l'on purifie au moyen d'une chromatographie sur couche mince. Le poids du composé iodo pur est de 5,8 mg (81%).

Exemple 101

Ester méthylique de 7,7-difluoro-5-iodo-9-désoxy-6,9-oxydo-13-déhydroprostaglandine $\text{F}_{1\alpha}$.

En suivant le procédé de l'exemple 100, mais en substituant une quantité équivalente du composé 7,7-difluoro de l'exemple 96, on obtient le composé cité en rubrique.

Exemple 102

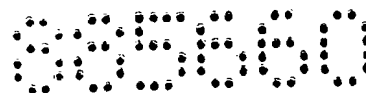
Ester méthylique de 4,4,7,7-tétrafluoro-5-iodo-9-désoxy-6,9-oxydo-13-déhydroprostaglandine $\text{F}_{1\alpha}$.

En suivant le procédé de l'exemple 100, mais en substituant une quantité équivalente du composé 4,4,7,7 de l'exemple 97, on obtient le composé cité en rubrique.

Exemple 103

Ester méthylique de 4,4,10,10-tétrafluoro-5-iodo-9-désoxy-6,9-oxydo-13-déhydroprostaglandine $\text{F}_{1\alpha}$.

En suivant le procédé de l'exemple 100, mais en substituant une quantité équivalente du composé 4,4,10,10 de l'exemple 98, on obtient le composé cité en rubrique.

Exemple 104

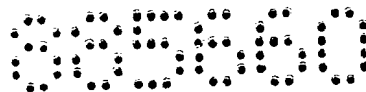
Ester méthylique de 5,10,10-trifluoro-5-iodo-9-désoxy-6,9-oxydo-13-déhydroprostaglandine F_{1α}.

En suivant le procédé de l'exemple 100, mais en substituant une quantité équivalente du composé 5,10,10-trifluoro de l'exemple 99, on obtient le composé cité en rubrique.

Exemple 105

Ester méthylique de 7,7,10,10-tétrafluoro-13-déhydroprostacycline (M=OCH₃).

Une solution de 3,9 mg du composé iodo de l'exemple 100 dans 200 µl de toluène est dégazée et balayée avec du N₂. On introduit ensuite au moyen d'une seringue du 1,5-diaza[5,4,0]bicycloundéc-5-ène (DBU ; 6,7 µl) dans le récipient de réaction, que l'on immerge dans un bain d'huile préchauffé à 90°C. On laisse le mélange de réaction se refroidir jusqu'à la température ambiante et on le dilue avec 0,5 ml d'un mélange d'hexane et de EtOAc (4/1). On filtre le solide précipité à travers de la laine de verre et on lave le récipient de réaction trois fois avec le même solvant. Les lavages combinés sont refroidis jusqu'à 0°C et lavés avec un tampon à pH 7 également froid et ensuite avec de l'eau distillée refroidie dans de la glace. Les extraits organiques sont séchés rapidement sur du MgSO₄-K₂CO₃ (rapport pondéral de 1/1) et évaporés, en obtenant ainsi 3,2 mg du produit de réaction brut, que l'on purifie au moyen d'une chromatographie sur couche mince (acétone/chlorure de méthylène : 3/7) pour obtenir l'ester méthylique de 7,7,10,10-tétrafluoro-13-déhydroprostacycline (1,4 mg).

Exemple 106

Ester méthylique de 7,7-difluoro-13-déhydro-prostacycline (M=OCH₃).

En suivant le procédé de l'exemple 105, mais en substituant une quantité équivalente du composé 7,7-difluoro de l'exemple 101, on obtient le composé cité en rubrique.

Exemple 107

Ester méthylique de 4,4,7,7-tétrafluoro-13-déhydroprostacycline (M=OCH₃).

En suivant le procédé de l'exemple 105, mais en substituant une quantité équivalente du composé 4,4,7,7 de l'exemple 102, on obtient le composé cité en rubrique.

Exemple 108

Ester méthylique de 4,4,10,10-tétrafluoro-13-déhydroprostacycline (M=OCH₃).

En suivant le procédé de l'exemple 105, mais en substituant une quantité équivalente du composé 4,4,10,10-tétrafluoro de l'exemple 103, on obtient le composé cité en rubrique.

Exemple 109

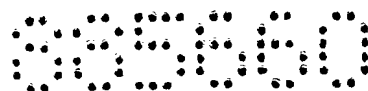
Ester méthylique de 5,10,10-trifluoro-13-déhydroprostacycline (M=OCH₃).

En suivant le procédé de l'exemple 105, mais en substituant une quantité équivalente du composé 5,10,10-trifluoro de l'exemple 104, on obtient le composé cité en rubrique.

Exemple 110

Sel de sodium de 7,7,10,10-tétrafluoro-13-déhydroprostacycline (M=ONa).

On agite de l'ester méthylique de 7,7,10,10-tétrafluoro-13-déhydroprostacycline (1,4 mg) dans 0,2 ml de MeOH avec du



NaOH 0,5N (0,70 ml), à la température ambiante pendant 2 heures. On ajoute ensuite de la carboglace pour amener le pH de la solution jusqu'à 9. La majeure partie du MeOH et de l'eau sont chassés avec du N_2 et la gomme résiduelle est soumise à un vide élevé pendant 18. Le résidu solide formé de sel de sodium de 7,7,10,10-tétrafluoro-13-déhydroprostacycline (M=ONa) et de Na_2CO_3 (pour la stabilisation) est conservé dans le congélateur.

Exemple 111

Sel de sodium de 7,7-difluoro-13-déhydroprostacycline (M=ONa).

En suivant le procédé de l'exemple 110, mais en substituant une quantité équivalente du composé ester 7,7-difluoro méthylique de l'exemple 106, on obtient le composé cité en rubrique (M=ONa).

Exemple 112

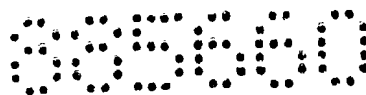
Sel de sodium de 4,4,7,7-tétrafluoro-13-déhydroprostacycline (M=ONa).

En suivant le procédé de l'exemple 110, mais en substituant une quantité équivalente du composé ester 4,4,7,7-tétrafluorométhylique de l'exemple 107, on obtient le composé cité en rubrique (M=ONa).

Exemple 113

Sel de sodium de 4,4,10,10-tétrafluoro-13-déhydroprostacycline (M=ONa).

En suivant le procédé de l'exemple 110, mais en substituant une quantité équivalente du composé ester 4,4,10,10-tétrafluorométhylique de l'exemple 108, on obtient le composé cité en rubrique (M=ONa).

Exemple 114

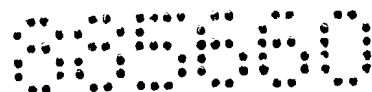
Sel de sodium de 5,10,10-trifluoro-13-déhydroprostacycline (M=ONa).

En suivant le procédé de l'exemple 110, mais en substituant une quantité équivalente du composé ester 5,10,10-trifluorométhylque de l'exemple 109, on obtient le composé cité en rubrique (M=ONa).

Exemple 115

(15S)-1,2,3,4,5-pentanor-6,9,11,15-tétrahydroxy-7,7,10,10-tétrafluoro-13-prostyne.

On ajoute de l'acide trifluoroacétique (2,50 ml) en une seule portion à 146 mg du composé t-butyl-triol-yne de l'exemple 84 refroidi à une température de 0°-5°C. La solution agitée magnétiquement est placée dans une chambre froide à -15°C, et on suit la réaction au moyen d'une chromatographie sur couche mince. Une fois la réaction terminée (5 heures), le traitement de la réaction est réalisé à une température de 0°-5°C avec addition d'une solution saturée de Na_2CO_3 (approximativement 17 ml) jusqu'à pH 10, suivie d'une addition de 13 ml de MeOH. On agite le contenu à la température ambiante pendant 0,5 heure, on ajoute du HCl à 10% jusqu'à ce que la solution soit neutre, et on ajoute 50 ml d'une solution de NaCl saturée. On extrait la solution aqueuse avec du CHCl_3 (10x50 ml), on lave les extraits au CHCl_3 combinés avec une solution de NaCl saturée (2x250 ml), et on sèche la couche au CHCl_3 sur du Na_2SO_4 anhydre. Une filtration et une évaporation du solvant sous vide donnent 120 mg (100%) du composé cité en rubrique.

Exemple 116

(15S)-1,2,3,4,5-pentanor-6,9,11,15-tétrahydroxy-7,7,10,10-tétrafluoro-13-prostène.

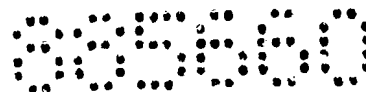
On place de l'hydruure de lithium et d'aluminium (0,148 g ; 4,10 mmoles), le composé tétraol-yne de l'exemple 46 (45 mg, 0,15 mmole) et 1,5 ml de THF sec dans un ballon pourvu d'un réfrigérant à reflux en spirale et d'un tube de séchage. On chauffe le contenu sous un reflux doux dans un bain d'huile maintenu à 70°C, et on suit la réaction au moyen d'une chromatographie gaz-liquide. Après 4 heures, on refroidit le récipient de réaction à 0°-5°C et on ajoute du HCl à 10% jusqu'à ce que le dégagement de gaz cesse, cette addition étant suivie d'une addition de 30 ml d'une solution de NaCl saturée. La solution aqueuse est extraite avec du EtOAc (8x50 ml), les extraits au EtOAc sont lavés avec une solution saturée de NaCl (1x), et ensuite séchés sur du Na₂SO₄ anhydre. Une filtration et une séparation du solvant sous vide donnent 40 mg (88%) de matière brute. Une chromatographie sur colonne de la matière isolée dont question ci-dessus, avec du gel de silice en utilisant du EtOAc et un mélange de EtOAc-MeOH (10/1) comme éluants, donne 32 mg (80%) du composé tétraol-ène pur sous la forme d'une huile de couleur jaune pâle.

Exemple 117

6,9-Lactone d'acide (15S)-1,2,3,4,5-pentanor-9,11,15-trihydroxy-7,7,10,10-tétrafluoro-13-prostén-6-oïque.

En suivant le procédé de l'exemple 86, mais en substituant une quantité équivalente du composé tétraol-ène de l'exemple 116, on obtient le composé cité en rubrique.

7

Exemple 118

Hémiacétal de (15S)-1,2,3,4,5-pentanol-9,11,15-trihydroxy-7,7,10,10-tétrafluoro-13-prostén-6-al.

En suivant le procédé de l'exemple 88, mais en substituant une quantité équivalente du composé ène-lactone de l'exemple 117 au composé yne-lactone, on obtient le composé cité en rubrique.

Exemple 119

Ether tert-butylique de 7,7,10,10-tétrafluoroprostaglandine F_{2α}.

En suivant le procédé de l'exemple 90, mais en substituant une quantité équivalente du composé ène-hémiacétal de l'exemple 118 au composé yne-hémiacétal, on obtient le composé cité en rubrique.

Exemple 120

7,7,10,10-Tétrafluoroprostaglandine F_{2α}.

En suivant le procédé de l'exemple 95, mais en substituant une quantité équivalente de l'éther tert-butylique de 7,7,10,10-tétrafluoroprostaglandine F_{2α} de l'exemple 119, on obtient le composé cité en rubrique.

Exemple 121

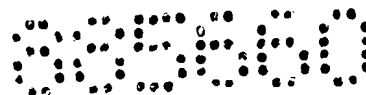
Ester méthylique de 7,7,10,10-tétrafluoro-5-iodo-9-oxydoprostaglandine F_{1α}.

En suivant le procédé de l'exemple 100, mais en substituant le 7,7,10,10-tétrafluoro PGF_{2α} de l'exemple 120 à son dérivé 13-déhydro, on obtient le composé cité en rubrique.

Exemple 122

Ester méthylique de 7,7,10,10-tétrafluoroprostacycline.

En suivant le procédé de l'exemple 105, mais en substituant



tuant le composé ène-iodo de l'exemple 121 au composé yne-iodo, on obtient le composé cité en rubrique.

Exemple 123

7,7,10,10-Tétrafluoroprostacycline.

En suivant le procédé de l'exemple 110, mais en substituant l'ester méthylrique de 7,7,10,10-tétrafluoroprostacycline de l'exemple 122 au composé ester 13-déhydrométhylrique, on obtient le composé cité en rubrique.

Exemple 124

7,7,10,10-Tétrafluoroprostacycline.

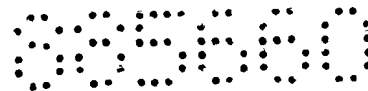
En suivant le procédé de l'exemple 84, mais en substituant une quantité équivalente de diméthyl-3-t-butyloxy-1-nonynylalane au diméthyl-3-t-butyloxy-1-octynylylalane, on obtient le dérivé homologue correspondant.

Exemple 125

2,2-Difluoroglutarate de diéthyle (b).

Du 2-cétoglutarate de diéthyle (a ; 10,06 g ; 49,74 mmoles), du chlorure de méthylène (150 ml), et de l'eau (0,5 ml) sont combinés dans une bombe en acier inoxydable sous N_2 et refroidis à $-78^\circ C$. On condense du tétrafluorure de soufre (environ 90 g ; 833 mmoles) dans une bouteille de polypropylène à $-78^\circ C$ et on l'ajoute au mélange de réaction. La bombe est scellée, et on la laisse ensuite venir à la température ambiante. Après une période totale de 20 heures, le contenu de la bombe est évacué à travers de l'hydroxyde de sodium aqueux. Le mélange de réaction est repris avec du chlorure de méthylène, et on effectue un lavage avec du bicarbonate de sodium aqueux et de la saumure.

9



On obtient 11,38 g d'une huile jaune brute contenant une matière solide blanche. On sépare par filtration le solide blanc et on distille l'huile sous une pression réduite à travers une colonne Vigreux (point d'ébullition de 82°-95°C ; 5 mm de Hg). Production totale de 6,27 g (57%) du composé cité en rubrique sous la forme d'une huile jaune clair. Chromatographie en couche mince sur gel de silice : R_f de 0,47 dans EtOAc/hexane : 1/3.

Exemple 126

4,4-Difluoro-5-hydroxypentanoate d'éthyle (c).

On dissout du 2,2-difluoroglutarate de diéthyle (2,50 g ; 11,1 mmoles) dans 400 ml d'éthanol absolu. On ajoute du borohydrure de sodium (0,53 g ; 13,73 mmoles) et on agite à fond la solution résultante sous N_2 à la température ambiante pendant 7 heures, la solution tournant au jaune. L'éthanol est évaporé sous vide, et le résidu est repris dans un mélange d'eau et de EtOAc et acidifié avec du HCl à 5%. L'extrait à l'acétate d'éthyle donne après traitement 1,50 g de l'hydroxy-ester. On le filtre à travers une courte colonne (50 g) de gel de silice (élué avec de l'éther) et l'on obtient 1,30 g (rendement de 64%) du composé cité en rubrique sous la forme d'une huile incolore. Chromatographie en couche mince sur gel de silice : R_f de 0,44 dans EtOAc/hexane : 1/3.

Exemple 127

5-oxo-4,4-Difluoro-n-pentanoate d'éthyle (d).

On ajoute à -78°C sous N_2 une solution de diméthylsulfoxyde (128 μ l ; 1,81 mmole) dans 500 μ l de CH_2Cl_2 , à une

solution de chlorure d'oxalyle (7,7 μ l ; 0,8 mmole) dans 1,5 ml de CH_2Cl_2 . Après agitation pendant 10 minutes, on ajoute une solution du difluoroalcool c (109,9 mg ; 0,60 mmole) dans 1 ml de CH_2Cl_2 , et on laisse au repos le mélange à -78°C pendant 45 minutes. On ajoute ensuite de la triéthylamine (521 μ l ; 3,74 mmoles) et après 10 minutes à -78°C , on laisse le mélange se réchauffer jusqu'à la température ambiante. Après addition de 1 ml d'eau, on ajoute du CH_2Cl_2 et on extrait la couche organique trois fois avec du HCl 0,1N et finalement avec de l'eau. Une évaporation de la solution au CH_2Cl_2 après séchage sur Na_2SO_4 donne la matière de départ (51,4 mg). Une extraction de la solution aqueuse avec 5 portions d'acétate d'éthyle donne après séchage sur Na_2SO_4 et évaporation sous vide, 50,3 mg de l'aldéhyde d qui existe principalement sous la forme de l'hydrate.

Exemple 128

4,2'-Lactone de 1,1-difluoro-2,4-cis-dihydroxy-2,3-cis-3-carboxy-difluorométhyl-2,5-trans-5-iodo-cyclopentane.

En suivant le procédé de l'exemple 7, mais en substituant une quantité équivalente de 2,2'-lactone de 1,1-difluoro-2,3-cis-2-hydroxy-3-carboxydifluorométhyl- Δ^4 -cyclopentène de l'exemple 76 dans la réaction, on obtient le composé cité en rubrique.

Exemple 129

4,2'-Lactone de 2,4-cis-dihydroxy-2,3-cis-3-carboxydifluorométhyl-2,5-trans-5-iodo-cyclopentane.

En suivant le procédé de l'exemple 7, mais en substituant une quantité équivalente de 2,2'-lactone de 2,3-cis-2-hydroxy-3-carboxydifluorométhyl- Δ^4 -cyclopentène de l'exemple 77 dans la réaction, on obtient le composé cité en rubrique.

Exemple 130

4,2'-Lactone de (2R,3S,4S,5R)-1,1-difluoro-2,4-dihydroxy-3-carboxydifluorométhyl-5-iodocyclopentane.

En suivant le procédé de l'Exemple 8, mais en substituant une quantité équivalente de 2,2'-lactone de 1,1-difluoro-2,3-cis-2-hydroxy-3-carboxydifluorométhyl- Δ^4 -cyclopentène dans la réaction, on obtient le composé cité en rubrique.

Exemple 131

4,2'-Lactone de (2S,3S,4S,5S)-2,4-dihydro-3-carboxydifluorométhyl-5-iodocyclopentane.

En suivant le procédé de l'exemple 8, mais en substituant une quantité équivalente de 2,2'-lactone de 2,4-dihydroxy-3-carboxydifluorométhyl-5-iodocyclopentane dans la réaction, on obtient le composé cité en rubrique.

Exemple 132

2,2'-Lactone de (2R,3S,4S,5S)-1,1-difluoro-2-hydroxy-3-carboxydifluorométhyl-4,5-époxy-cyclopentane.

En suivant le procédé de l'exemple 10, mais en substituant une quantité équivalente de la lactone de l'exemple 130 dans la réaction, on obtient le composé cité en rubrique.

Exemple 133

2,2'-Lactone de (2S,3S,4S,5S)-2-hydroxy-3-carboxydifluorométhyl-4,5-époxy-cyclopentane

En suivant le procédé de l'exemple 10, mais en substituant une quantité équivalente de la lactone de l'exemple 131, on obtient le composé cité en rubrique.

Exemple 134

(2R,3S,4S,5R)-1,1-Difluoro-2-hydroxy-3[1',1'-difluoro-2'-hydro-

xyéthyl]-4,5-époxyccyclopentane

En suivant le procédé de l'exemple 13, mais en substituant une quantité équivalente du composé lactone-époxyde de l'exemple 132 dans la réaction, on obtient le composé cité en rubrique.

Exemple 135

(2S,3S,4S,5S)-2-Hydroxy-3[1',1'-difluoro-2'-hydroxyéthyl]-4,5-époxyccyclopentane

En suivant le procédé de l'exemple 13, mais en substituant une quantité équivalente du composé lactone-époxyde de l'exemple 133, on obtient le composé cité en rubrique.

Exemple 136

Ether 15-tert-butylique de 1,2,3,4,5-pentanor-6,9,11,15-tétrahydroxy-7,7,10,10-tétrafluoro-13-prostyne

En suivant le procédé de l'exemple 16, mais en substituant une quantité équivalente du composé époxydiol de l'exemple 134 dans la réaction, on obtient le composé cité en rubrique.

Exemple 137

Ether-15-butylique de 1,2,3,4,5-pentanor-6,9,11,15-tétrahydroxy-7,7-difluoro-13-prostyne

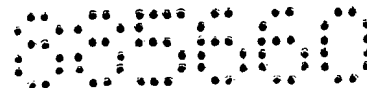
En suivant le procédé de l'exemple 16, mais en substituant une quantité équivalente de l'époxydiol de l'exemple 135 dans la réaction, on obtient le composé cité en rubrique.

Exemple 138

6-Mésylate de 9,11-diacétate d'éther 15-tert-butylique de 1,2,3,4,5-pentanor-6,9,11,15-tétrahydroxy-13-prostyne

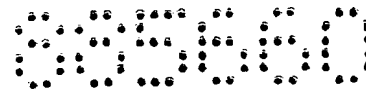
On laisse à la température ambiante pendant 21 heures une solution de 135 mg d'éther 15-tert-butylique de 1,2,3,4,5-

7



pentanor-6,9,11,15-tétrahydroxy-13-prostyne et de 228 mg de chlorure de trityle dans 1,8 ml de pyridine. On ajoute ensuite le chloroforme, on lave le mélange avec de l'eau et de la saumure, on sèche la solution au chloroforme sur du sulfate de sodium et on l'évapore à sec sous vide. Une chromatographie sur 18 g de gel de silice suivie d'une élution avec de l'éther contenant 0,1% de pyridine donne 152 mg du monotrityl éther tert-butyl éther diol. On dissout cette matière dans 3 ml de pyridine anhydre et dans 1,5 ml d'anhydride acétique et on la laisse au repos à la température ambiante pendant 18 heures. A la fin de cette période, on ajoute 0,25 ml d'eau et on extrait le mélange avec de l'éther. La solution étherée est lavée plusieurs fois avec de l'eau, séchée sur du sulfate et évaporée à sec sous vide, en laissant l'éther 15-tert-butylique de 9,11-acétate d'éther 6-tertylique sous la forme d'un résidu huileux, que l'on traite ensuite avec 3 ml d'acide acétique à 90% à la température ambiante pendant 18 heures. On reprend le mélange dans du chlorure de méthylène et on l'extrait avec du bicarbonate pour séparer l'acide acétique. On sèche la phase organique sur du sulfate de sodium et on l'évapore à sec sous vide. On dissout le résidu résultant du 15-tert-butyl éther-6-ol de 9,11-diacétate dans 2 ml de pyridine et on le traite avec 0,3 ml de chlorure de méthane sulfonyle. On laisse au repos le mélange résultant à une température de 5 à 10°, et on le reprend ensuite dans du chlorure de méthylène, la solution étant extraite avec du bicarbonate et de l'eau, séchée sur du sulfate de sodium et évaporée à sec sous vide. Le résidu est constitué par le composé cité en rubrique.

7



Exemple 139

6-Mésylate de 9,11-diacétate d'éther 15-tert-butylique de 1,2,3,4,5-pentanor-6,9,11,15-tétrahydroxy-10,10-difluoro-13-prostyne

En suivant le procédé de l'exemple 138, mais en substituant la 10,10-difluoroprostyne de l'exemple 17 dans la réaction, on obtient le composé cité en rubrique.

Exemple 140

6-Mésylate de 9,11-diacétate d'éther 15-tert-butylique de 1,2,3,4,5-pentanor-6,9,11,15-tétrahydroxy-7,7,10,10-tétrafluoro-13-prostyne

En suivant le procédé de l'exemple 138, mais en substituant la 7,7,10,10-tétrafluoroprostyne de l'exemple 136 dans la réaction, on obtient le composé cité en rubrique.

Exemple 141

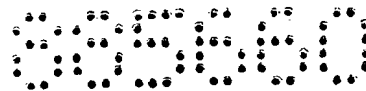
6-Mésylate de 9,11-diacétate d'éther 15-tert-butylique de 1,2,3,4,5-pentanor-6,9,11,15-tétrahydroxy-7,7-difluoro-13-prostyne

En suivant le procédé de l'exemple 138, mais en substituant la 7,7-difluoroprostyne de l'exemple 137 dans la réaction on obtient le composé cité en rubrique.

Exemple 142

Bromure de 6-triphénylphosphonium de 9,11-diacétate d'éther 15-tert-butylique de 1,2,3,4,5-pentanor-9,11,15-trihydroxy-13-prostyne

Une solution de mésylate d'acétate de l'exemple 138 (75 mg) et de bromure de lithium (250 mg) dans 5 ml de méthyl éthyl cétone est chauffée au reflux pendant 4 heures. On reprend le mélange dans du bicarbonate de sodium dilué et du chlorure



de méthylène , on lave la phase organique avec du bicarbonate de sodium, on sèche la solution avec du Na_2SO_4 et on évapore le solvant sous vide. On reprend le bromure résiduel (65 mg) dans de l'acétonitrile et après addition d'une quantité équivalente de PPh_3 , on chauffe au reflux pendant 5 heures. La séparation du solvant laisse le composé cité en rubrique .

Exemple 143

Bromure de 6-triphénylphosphonium de 9,11-diacétate d'éther 15-tert-butylique de 1,2,3,4,5-pentanor-9,11,15-trihydroxy-10,10-difluoro-13-prostyne

En suivant le procédé de l'exemple 142, mais en substituant le tosylate de 10,10-difluoroprostyne de l'exemple 139 dans la réaction, on obtient le composé cité en rubrique.

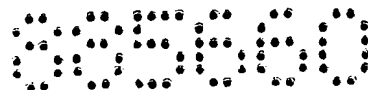
Exemple 144

Ether tert-butylique de 4,4-difluoro-13-déhydroprostaglandine

F_{2α}

Une solution de 50 mg du bromure de 6-triphénylphosphonium de diacétate de l'exemple 142 dans 5 ml de HCl 0,2N dans un mélange d'acétonitrile et d'eau (3/1), est chauffée sous reflux pendant 30 minutes , la solution étant neutralisée soigneusement avec de l'hydroxyde de sodium à pH 7 et évaporée à sec sous vide. Le sel séché soigneusement est dissous dans 500 μl de DMSO et on lui ajoute une solution de dimsyl sodium préparée à partir de 16 mg de NaH , comme décrit dans l'exemple 31. On agite le mélange résultant à 25°C pendant 10 minutes et on ajoute une quantité équivalente de l'éthyl 5-oxo-4,4-difluoro-n-pentanoate d'ester de difluoro aldéhyde de l'exemple 127. On laisse ensuite le mélange de réaction sous agitation à 25°C

7



pendant 1 heure , on le refroidit dans de l'eau glacée et on l'acidifie ensuite avec du HCl N/10 à pH 1. Une extraction avec de l'acétate d'éthyle donne le composé cité en rubrique que l'on purifie au moyen d'une chromatographie sur couche mince.

Exemple 145

Ether tert-butylique de 4,4,10,10-tétrafluoro-13-déhydroprostaglandine F_{2α}

En suivant le procédé de l'exemple 144, mais en substituant le bromure de phosphonium de 10,10-difluoro diacétate de l'exemple 143 dans la réaction, on obtient le composé cité en rubrique.

Exemple 146

Ether tert-butylique de 2,2,7,7-tétrafluoro-13-déhydroprostaglandine F_{2α}

En suivant le procédé de l'exemple 144, mais en substituant une quantité équivalente du composé 7,7-difluoroprostyne de l'exemple 85 dans la réaction , on obtient le composé cité en rubrique.

Exemple 147

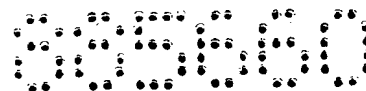
Ether tert-butylique de 2,2,7,7,10,10-hexafluoro-13-déhydroprostaglandine F_{2α}

En suivant le procédé de l'exemple 144, mais en substituant une quantité équivalente du composé 7,7,10,10-tétrafluoroprostyne de l'exemple 84 dans la réaction, on obtient le composé cité en rubrique.

Exemple 148

2,2,10,10-tétrafluoro-13-déhydroprostaglandine F_{2α}

En suivant le procédé de l'exemple 36, mais en substituant



tuant une quantité équivalente de l'éther tert-butylique de l'exemple 144, on obtient le composé cité en rubrique.

Exemple 149

2,2,7,7-tétrafluoro-13-déhydroprostaglandine F_{2α}

En suivant le procédé de l'exemple 36, mais en substituant une quantité équivalente de l'éther tert-butylique de l'exemple 146, on obtient le composé cité en rubrique.

Exemple 150

2,2,7,7,10,10-hexafluoro-13-déhydroprostaglandine F_{2α}

En suivant le procédé de l'exemple 36, mais en substituant une quantité équivalente de l'éther tert-butylique de l'exemple 147, on obtient le composé cité en rubrique.

Exemple 151

Ester méthylique de 2,2,10,10-tétrafluoro-13-déhydroprostacycline

En suivant la séquence de réaction décrite dans les exemples 41 et 46, mais en substituant une quantité équivalente du 2,2,10,10-tétrafluoro PG de l'exemple 148, on obtient le composé cité en rubrique.

Exemple 152

Ester méthylique de 2,2,7,7-tétrafluoro-13-déhydroprostacycline

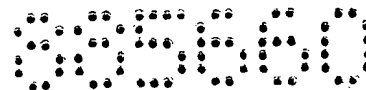
En suivant la séquence réactionnelle décrite dans les exemples 41 et 46, mais en substituant une quantité équivalente du 2,2,7,7-tétrafluoro PG de l'exemple 149, on obtient le composé cité en rubrique.

Exemple 153

Ester méthylique de 2,2,7,7,10,10-hexafluoro-13-déhydroprostacycline

En suivant la séquence réactionnelle décrite dans les

7



exemples 41 et 46, mais en substituant une quantité équivalente du 2,2,7,7,10,10-hexafluoro PG de l'exemple 150, on obtient le composé cité en rubrique.

Exemple 154

Sel de sodium de 2,2,10,10-tétrafluoro-13-déhydroprostacycline

En suivant le procédé de l'exemple 51, mais en substituant le produit de l'exemple 151, on obtient le composé cité en rubrique.

Exemple 155

Sel de sodium de 2,2,7,7-tétrafluoro-13-déhydroprostacycline

En suivant le procédé de l'exemple 51, mais en substituant le produit de l'exemple 152, on obtient le composé cité en rubrique.

Exemple 156

Sel de sodium de 2,2,7,7,10,10-hexafluoro-13-déhydroprostacycline

En suivant le procédé de l'exemple 51, mais en substituant le produit de l'exemple 153, on obtient le composé cité en rubrique.

Exemple 157

Sel de sodium de 4,4-difluoro-13-déhydroprostacycline

En suivant les procédés décrits dans les exemples 36, 41, 46 et 51, mais en substituant une quantité équivalente d'éther tert-butylique de 4,4-difluoro-13-déhydro-PGF_{2α} de l'exemple 143 dans cette séquence réactionnelle, on obtient le composé cité en rubrique.

Exemple 158

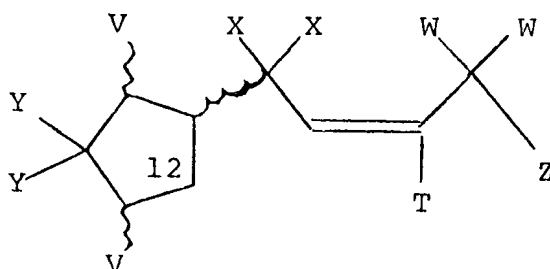
Sel de sodium de 4,4,10,10-tétrafluoro-13-déhydroprostacycline

En suivant le procédé de l'exemple 157, mais en substituant une quantité équivalente d'éther tert-butylique de 4,4,10,10-tétrafluororo-PGF_{2α} de l'exemple 144 dans cette séquence réactionnelle, on obtient le composé cité en rubrique.

REVENDICATIONS

1. Composé de prostaglandine, caractérisé en ce qu'il est substitué par du fluoro dans l'une quelconque des positions suivantes: 4,4; 5,7,7;et 10,10.

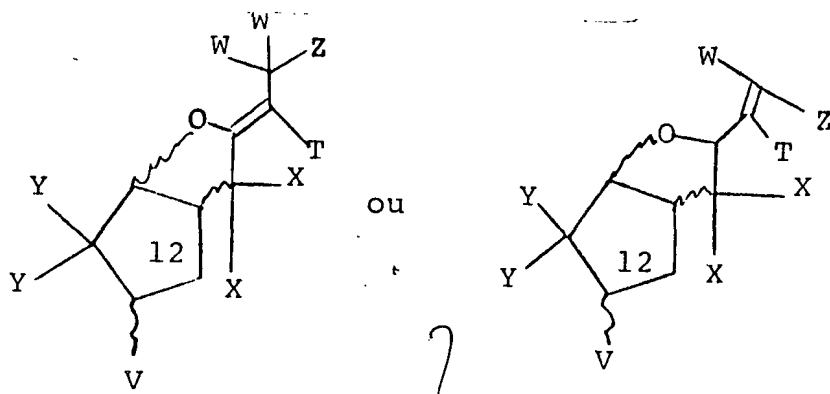
2. Composé de prostaglandine qui de ses positions en C₄ à C₁₂, présente la formule structurale suivante:



dans laquelle Y,X,W et T représentent H ou F, à condition qu'au moins l'un des Y,X,W et T représente F, et V représente H,OH ou un radical acyloxy ou alcoxy.

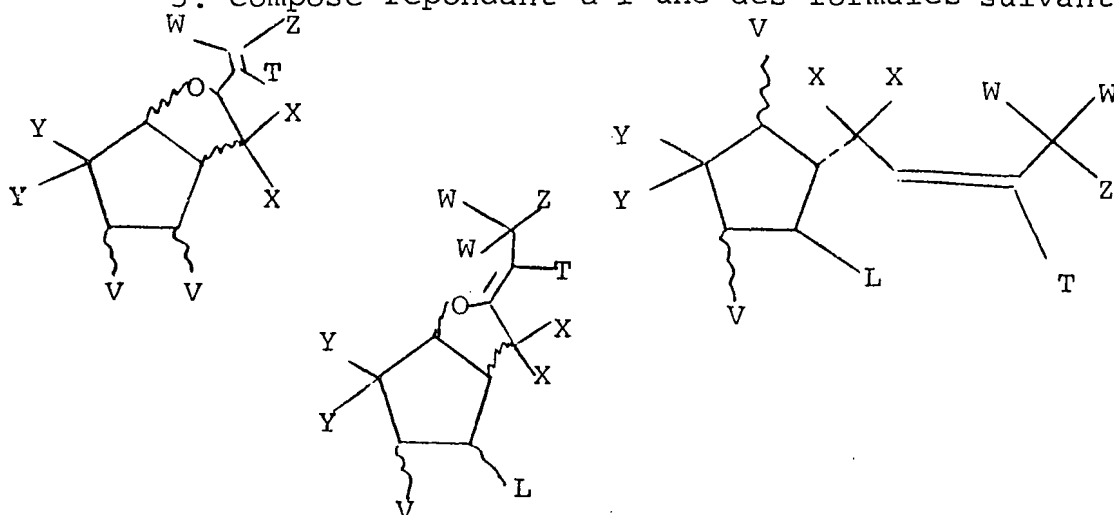
3. Composé de prostacycline, caractérisé en ce qu'il est substitué par du fluoro dans l'une quelconque des positions suivantes :4,4; 5,7,7;et 10,10.

4. Composé de prostacycline qui, à partir de ses positions en C₄ à C₁₂, présente la formule structurale :

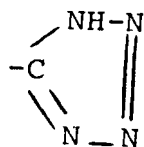


où Y,X,W et T représentent H ou F , à la condition qu'au moins l'un des Y,X,W et T représente F , et V représente H,OH ou bien un radical acyloxy ou alcoxy.

5. Composé répondant à l'une des formules suivantes:



dans lesquelles Y,T,W et X représentent chacun H ou F , à la condition qu'au moins l'un des Y,T,W et X représente F; V représente de l'hydrogène ou un radical hydroxy, acyloxy, alcoxy inférieur, hydroxy alkyle inférieur ou oxo ;Z représente un groupe $-Z_1-E$, dans lequel Z_1 représente $(CH_2)_g-CH_2-CH_2-$, $-(CH_2)_g-O-CH_2-$, $-(CH_2)_g-CH_2-CF_2-$, ou trans- $(CH_2)_g-CH=CH-$, où g est égal à 0,1 ou 2 ; et E représente un groupe $-COOX_1$, dans lequel X_1 représente de l'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle , aralkyle, phényle, phényle substitué par chloro ou alkyle , ou un cation de métal alcalin ou d'ammonium substitué, $-CH_2OH$,



ou

$-CH_2NL_2L_3$, où L_2 ou L_3 représente de l'hydrogène , un alkyle ou $-COOX_1$ dans lequel X_1 est tel que défini précédemment ,

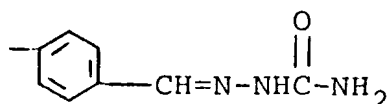
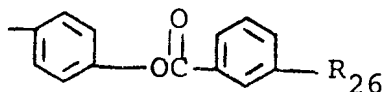
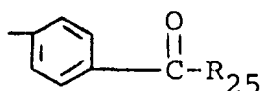
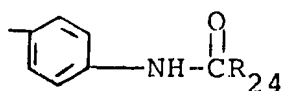
$-COL_4$, où L_4 représente :

7

a) un radical amino de la formule $-NR_{21}R_{22}$, dans laquelle R_{21} et R_{22} représentent de l'hydrogène, un alkyle de 1 à 12 atomes de carbone inclusivement, un aralkyle de 7 à 12 atomes de carbone inclusivement, du phényle, un phényle substitué par 1, 2 ou 3 substituants chloro ou alkyle de 1 à 3 atomes de carbone inclusivement, ou bien un phényle substitué par un radical hydroxycarbonyle ou alcoxycarbonyle de 1 à 4 atomes de carbone inclusivement,

b) un radical carbonylamino de la formule $NR_{23}COR_{21}$, dans laquelle R_{23} représente de l'hydrogène ou un alkyle de 1 à 4 atomes de carbone et R_{21} est tel que défini précédemment, ou

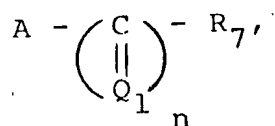
c) un radical sulfonylamino de la formule $-NR_{23}SO_2R_{21}$, dans laquelle R_{21} et R_{23} sont tels que définis précédemment, ou bien $-COOL_5$, où L_5 est un groupe phényle p-substitué choisi parmi les groupes suivants:



dans lesquels R_{24} représente un radical méthyle, phényle, acétamidophényle, benzamidophényle ou $-NH_2$; R_{25} représente un radi-

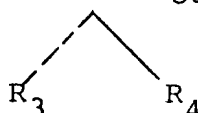
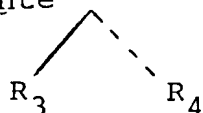
7

cal méthyle, phényle, $-\text{NH}_2$, ou méthoxy ; R_{26} représente de l'hydrogène ou de l'acétamido ; et L représente un groupe de la formule :

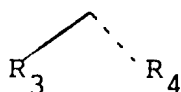


dans laquelle n est égal à 1 ou 2, et A représente trans -CH=CH-, cis -CH=CH-, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, ou trans-CH-C (halogène)-; et

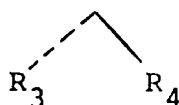
$||_{\text{Q}_1}$ représente



ou un mélange de



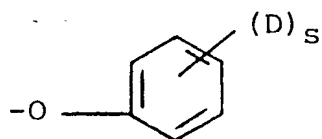
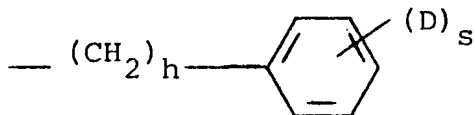
et



où R_3 et R_4 représentent H, OH, un radical alcoxy, acyloxy ou fluoro, à la condition que l'un des R_3 et R_4 ne représente du fluoro que lorsque l'autre représente du fluoro ou de l'hydrogène, et, lorsqu'ils sont pris ensemble, R_3 et R_4 représentent un radical oxo; et R_7 représente :

(a) $-(\text{CH}_2)_g-\text{CH}_3$, où g est égal à 3, 4 ou 5;

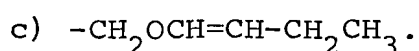
(b)



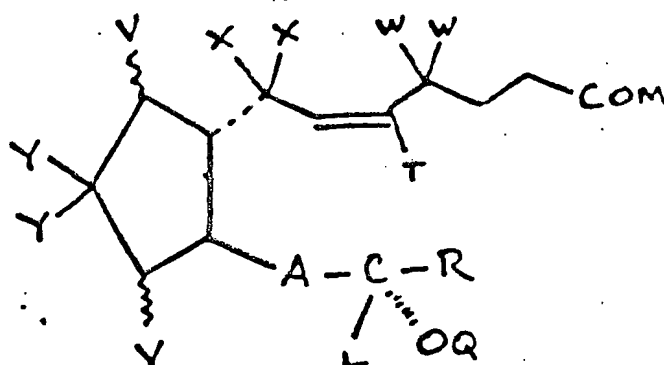
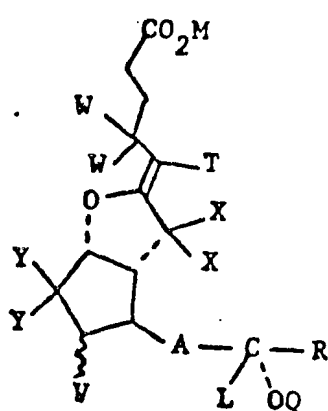
, où

7

h est égal à 0 ou 1 ; s est égal à 0 ,1,2 ou 3 ; et D représente un radical chloro, fluoro, trifluorométhyle ou alkyle de 1 à 3 atomes de carbone inclusivement , à la condition que pas plus de deux D soient différents d'un radical alkyle, ainsi que les 1,5- et 1,15-lactones de ce composé ; ou bien



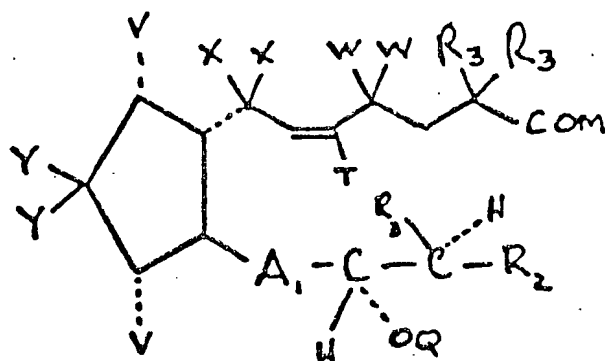
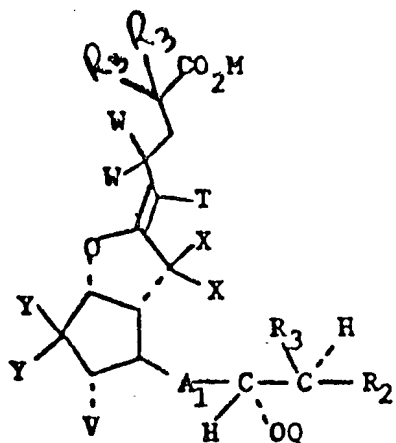
6. Composé répondant à l'une des formules suivante :



dans lesquelles Y,X,T et W représentent H ou F , à la condition qu'au moins l'un des Y,X ,T et W représente F, chaque V représente H,OH ou un radical acyloxy ou alcoxy ; A représente $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ ou $-\text{C}\equiv\text{C}-$; Q représente H ou un radical acyle ou alkyle; L représente H ou un radical alkyle; R représente un radical alkyle, alcényle , aralkyle , alkyle substitué ou aralkyle substitué ; M représente un groupe OR_1 où R_1 représente H , un radical alkyle ou aralkyle , ou bien un cation de métal alcalin ou d'ammonium substitué.

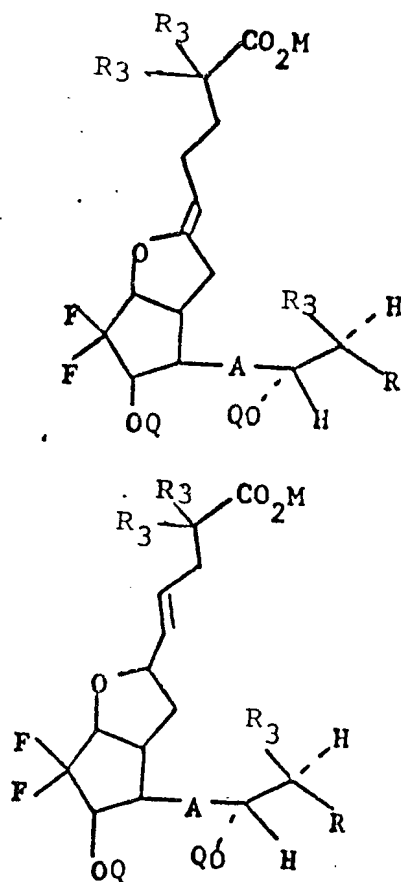
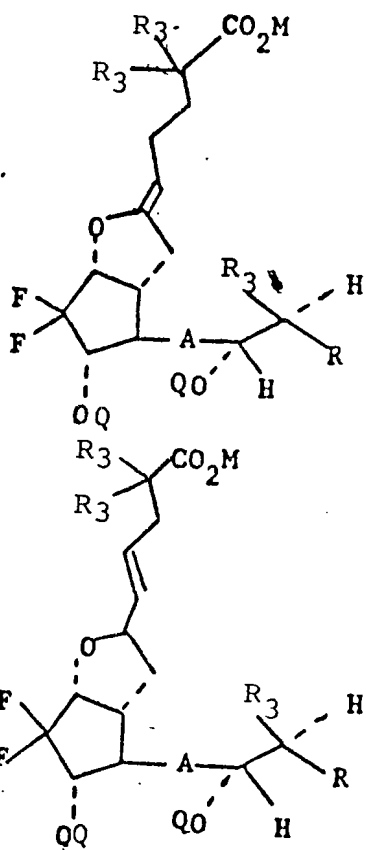
7. Composé répondant à l'une des formules suivantes:

7



dans lesquelles A_1 représente $-\text{CH}=\text{CH}-$ ou $-\text{C}\equiv\text{C}-$; R_3 représente F ou H; R_2 représente un radical alkyle, alcényle inférieur, aralkyle ou aralkyle substitué ; et M, Q, V, W, X, Y et T sont tels que définis à la revendication 3.

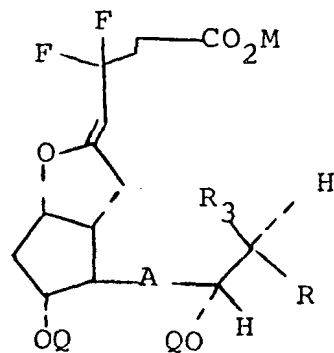
8. Composé répondant à l'une des formules suivantes:



7

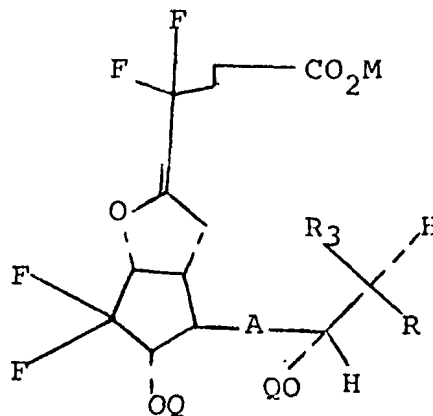
dans lesquelles M représente H , un radical alkyle ou aralkyle, ou bien un métal alcalin ; A représente $-C=C-$ ou $-C\equiv C-$; R_3 représente H ou F; Q représente H ou un radical acyle; et R représente un radical alkyle inférieur , alcényle inférieur ou aralkyle.

9. Composé de la formule :



dans laquelle R_3 représente H ou F; et M,A,Q et R sont tels que définis précédemment à la revendication 6.

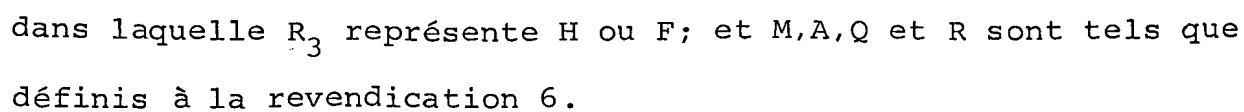
10. Composé de la formule :



dans laquelle R_3 représente H ou F; et M,A,Q et R sont tels que définis à la revendication 6.

11. Composé de la formule:

7

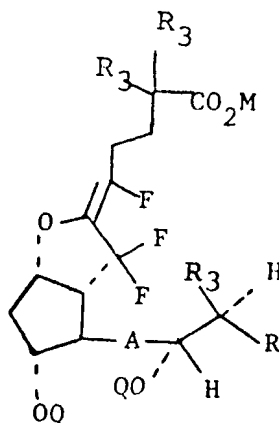


dans laquelle R_3 représente H ou F; et M,A,Q et R sont tels que définis à la revendication 6.

dans laquelle R_3 représente H ou F; et M,A,Q et R sont tels que définis dans la revendication 6.

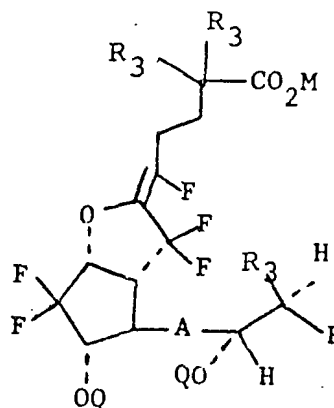
7

14. Composé de la formule:



dans laquelle R_3 représente H ou F; et M, A, Q et R sont tels que définis dans la revendication 6.

15. Composé de la formule :



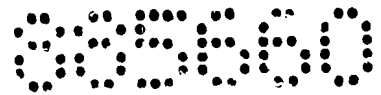
dans laquelle R_3 représente H ou F; et M, A, Q et R sont tels que définis à la revendication 6.

16. Le sel de sodium d'acide (15S)-10,10-difluoro-11 α , 15-dihydroxy-9 α ,6-époxy-5Z,13E-prostadiénoïque.

17. Le sel de sodium d'acide (15S)-10,10-difluoro-11 α , 15-dihydroxy-9 α ,6-époxy-5Z-prostén-13-ynoïque.

18. Le sel de sodium d'acide (15S)-10,10-difluoro-11 α , 15-dihydroxy-20-méthyl-9 α ,6-époxy-5Z-prostén-13-ynoïque.

19. Le sel de sodium d'acide (15S)-2,2,10,10-tétrafluoro-11 α ,15-dihydroxy-9 α ,6-époxy-5Z-prostén-13-ynoïque.



20. Le sel de sodium d'acide (15S)-4,4-difluoro-11 α ,15-dihydroxy-9 α ,6-époxy-5Z-prostén-13-ynoïque.

21. Le sel de sodium d'acide (15S)-4,4,10,10-tétrafluoro-11 α ,15-dihydroxy-9 α ,6-époxy-5Z-prostén-13-ynoïque.

22. Le sel de sodium d'acide (15S)-6,6,10,10-tétrafluoro-11 α ,15-dihydroxy-9 α ,6-époxy-5Z,13E-prostadiénique.

23. Le sel de sodium d'acide (15S)-2,2,6,6-tétrafluoro-11 α ,15-dihydroxy-9 α ,6-époxy-5Z-prostén-13-ynoïque.

24. Le sel de sodium d'acide (15S)-2,2,6,6,10,10-hexafluoro-11 α ,15-dihydroxy-9 α ,6-époxy-5Z-prostén-13-ynoïque.

25. Composés de prostaglandines et de prostacyclines , leur préparation et leur utilisation , tels que décrits ci-dessus, notamment dans les exemples donnés.

Bruxelles, le 10 octobre 1980

P.Pon. de THE UNIVERSITY OF CHICAGO

P.Pon. du Bureau GEVERS, société anonyme