

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 146652 B



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(21) Patentansøgning nr.: 0074/80

(51) Int.Cl.³: C 07 C 177/00
// C 07 D 307/935

(22) Indleveringsdag: 07 jan 1980

(24) Løbedag: 17 mar 1976

(41) Alm. tilgængelig: 07 jan 1980

(44) Fremlagt: 28 nov 1983

(86) International ansøgning nr.: —

(62) Stamansøgning nr.: 1166/76

(30) Prioritet: 21 mar 1975 IT 21493/75

(71) Ansøger: *FARMITALIA CARLO ERBA S.P.A.; Milano, IT.

(72) Opfinder: Renato *Pellegata; IT, Carmelo *Gandolfi; IT.

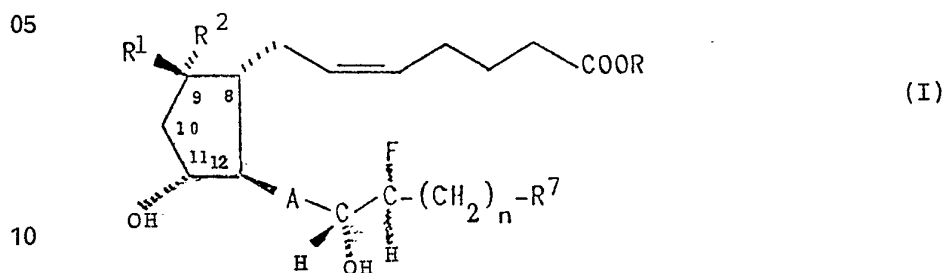
(74) Fuldmægtig: Th. Ostenfeld Patentbureau A/S

(54) Optisk aktive eller racemiske 16-fluor-prostaglandiner til anvendelse som abortfremkaldende midler

DN 146652 B

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte 16-fluor-prostaglandiner til anvendelse som abortfremkaldende midler.

De omhandlede forbindelser har den almene formel (I):



hvor

15 R betegner hydrogen, en (C₁-C₁₂)alkylgruppe eller en kation af en farmaceutisk acceptabel base,

R¹ betegner hydrogen, R² betegner hydroxy, eller R¹ og R² betegner tilsammen oxo,

A betegner trans-CH=CH- eller -C≡C-,

20 n betegner et helt tal på 1 eller 3,

R⁷ betegner, når A er trans-CH=CH-, en cycloalkylgruppe indeholdende 3 til 7 ringcarbonatomer, mens R⁷, når A betegner -C≡C-, betegner methyl, cycloalkyl indeholdende 3 til 7 ringcarbonatomer eller phenyl, som eventuelt er substitueret med én substituent i form af

25 halogen, (C₁-C₆)alkoxy eller trihalogenmethyl.

Dobbeltbindingen i 5(6)-stillingen er en cis-dobbeltbinding.

I formlerne i den foreliggende beskrivelse viser de brudte linier ("""), at substituenterne er i α-konfiguration, dvs. under planet for ringen eller kæden, mens de fuldt optrukne tykke streger (▶) viser, at substituenterne er i β-konfiguration, dvs. over planet for ringen eller kæden, bølgelinieforbindelsen (⋈) viser, at grupperne kan være i enten α-konfiguration, dvs. under planet for ringen eller kæden, eller i β-konfiguration, dvs. over planet for ringen eller kæden.

35 Fluoratomet på carbonomet i 16-stillingen kan enten være 16S-fluor (α-konfiguration) eller 16R-fluor (β-konfiguration) eller 16(S,R)-fluor, dvs. en blanding af de to 16S- og 16R-diastereoisomere.

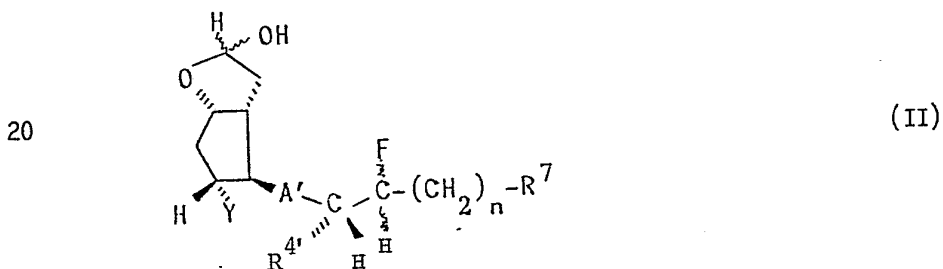
Alkyl- og alkoxygrupperne kan være forgrenede eller ligekædede grupper.

Når R betegner en (C₁-C₁₂)alkylgruppe, er det fortrinsvis en methyl-, ethyl-, propyl- eller heptylgruppe.

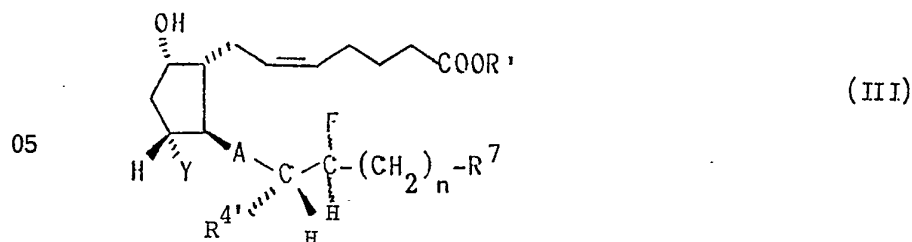
05 Når R⁷ er methyl, er n fortrinsvis 3, og når R⁷ er cycloalkyl eller phenyl, er n fortrinsvis 1. Når R⁷ er en cycloalkylgruppe, er den fortrinsvis cyclopentyl, cyclohexyl eller cycloheptyl. Når R⁷ er en trihalogenmethyl-substitueret phenylgruppe, er trihalogenmethylgruppen fortrinsvis trifluormethyl eller trichlormethyl.

10 Eksempler på kationer af farmaceutisk acceptable baser er enten metalliske kationer såsom natrium, kalium, calcium og aluminium eller organiske aminkationer såsom trialkylaminer.

Forbindelserne med formel (I), hvori R¹ er hydrogen, og R² er hydroxy, fremstilles ved, at man omsætter en optisk aktiv forbindelse eller en racemisk blanding af forbindelser, der har formel (II):

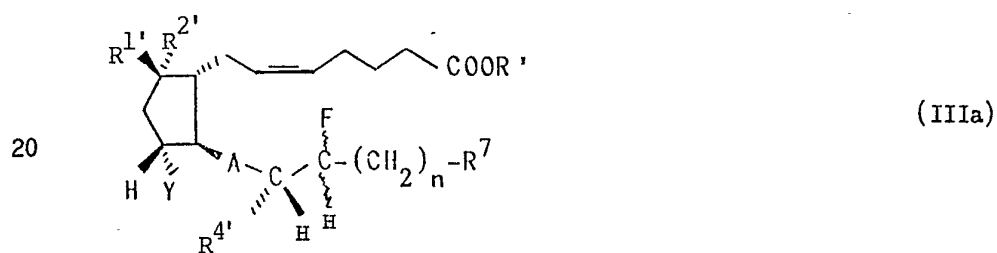


25 hvori
n og R⁷ har de foran anførte betydninger, A' betegner -C≡C- eller -CH=CX-, hvori X betegner hydrogen eller halogen, Y betegner hydroxy eller etherificeret hydroxy, og R^{4'} betegner hydroxy eller
30 etherificeret hydroxy, med et Wittig-reagens indeholdende en gruppe med formlen -(CH₂)₄-COOR¹, hvori R¹ betegner et hydrogenatom eller en (C₁-C₁₂)alkylgruppe, til dannelse af en forbindelse med formel (III):

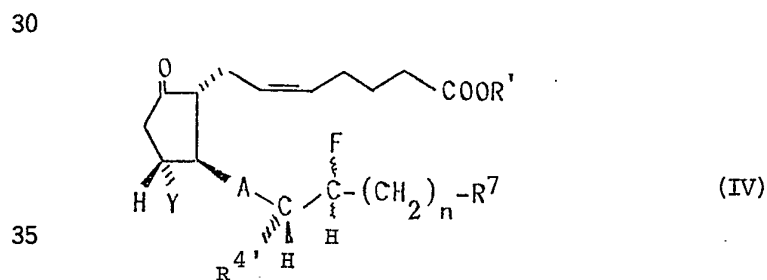


10 hvori
 R^1 , Y , A , $R^{4'}$, R^7 og n har de foran anførte betydninger, som, når
 Y og/eller $R^{4'}$ er etherificeret hydroxy, deetherificeres.

Forbindelserne med formel (I), hvori R^1 og R^2 tilsammen er
 oxo, fremstilles ved, at man oxiderer 9α - eller 9β -hydroxygruppen i
 15 en forbindelse med formel (IIIa):



25 hvori
 R^1 , A , Y , $R^{4'}$, R^7 og n har de ovenfor anførte betydninger, og den
 ene af $R^{1'}$ og $R^{2'}$ betegner hydrogen og den anden hydroxy, til
 dannelse af en forbindelse med formel (IV):

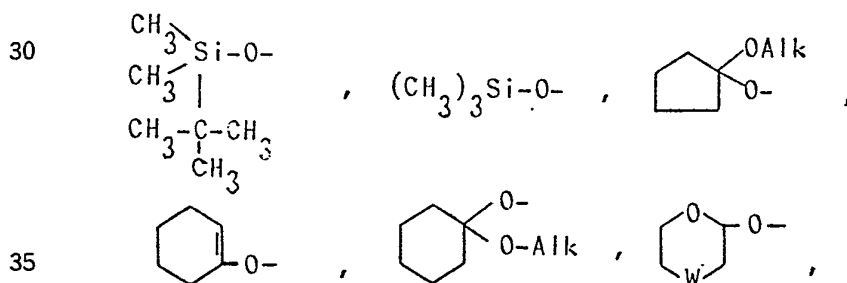


hvor

05 R^1 , Y , A , $R^{4'}$, R^7 og n har de ovenfor anførte betydninger, som dernæst, når Y og/eller $R^{4'}$ er etherificeret hydroxy, deetherificeres i 11- og/eller 15-stillingerne. Om ønsket omsætter man dernæst en forbindelse, der har formel (III) eller (IV), hvori R^1 betegner et hydrogenatom, og hydroxygruppen i 11- og/eller 15-stillingen eventuelt er etherificeret, med en base, om nødvendigt efterfulgt af de-etherificering, til dannelse af en forbindelse med formel (I), hvori R er en kation, eller man esterificerer en forbindelse med formel (III) eller (IV), hvori R^1 betegner et hydrogenatom, og hydroxygruppen i 11- og/eller 15-stillingen eventuelt er etherificeret, om nødvendigt efterfulgt af deetherificering, til dannelse af en forbindelse med formel (I), hvori R betegner (C_1-C_{12}) alkyl, eller man hydrolyserer en forbindelse, der har formel (III) eller (IV), hvori R^1 betegner (C_1-C_{12}) alkyl, og hydroxygruppen i 11- og/eller 15-stillingen eventuelt er etherificeret, om nødvendigt efterfulgt af deetherificering, til dannelse af en forbindelse med formel (I), hvori R betegner et hydrogenatom.

20 Hydrolysen af en forbindelse med formel (I), hvori R^1 og R^2 tilsammen danner en oxogruppe, og R betegner en (C_1-C_{12}) alkylgruppe, til dannelse af en forbindelse med formel (I), hvori R^1 og R^2 tilsammen danner en oxogruppe, og R betegner hydrogen, kan også udføres ad enzymatisk vej, f.eks. ved anvendelse af en gær-esterase.

25 De etherificerende grupper bør kunne omdannes til hydroxygrupper under milde reaktionsbetingelser, f.eks. sur hydrolyse. Eksempler er acetaliske ethere, enoletthere og silylethere. De foretrukne grupper er:



hvor W betyder $-O-$ eller $-CH_2-$, og Alk betegner en lavere alkyl-gruppe.

Når A' i laktolen med formel (II) betegner $-CH=CH-$, er det en trans- $-CH=CH-$. Når A' i laktolen med formel (II) betegner $-CH=CX-$,
 05 hvor X betegner halogen, fortrinsvis chlor, brom eller iod, kan hydrogenatomet, som er bundet til carbonatomet i 13-stillingen, og halogenatomet, som er bundet til carbonatomet i 14-stillingen, være enten i trans-stilling (geometriske trans-isomere) eller i cis-stilling (geometriske cis-isomere). Fortrinsvis er de i trans-stilling.

10 Når A' i laktolen med formel (II) er trans- $-CH=CH-$, opnås forbindelser med formel (III), hvor A er trans- $-CH=CH-$; i dette tilfælde kan Wittig-reaktionen udføres ved anvendelse af ca. 2-3 mol Wittig-reagens pr. mol laktol, og reaktionen varer ca. 1 time.

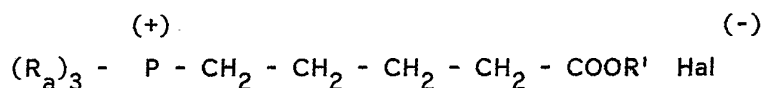
Når A' i laktolen med formel (II) er $-C\equiv C-$ eller $-CH=CX-$,
 15 hvor X er halogen, opnås forbindelser med formel (III), hvor A er $-C\equiv C-$.

Når A' er $-C\equiv C-$ eller $-CH=CX-$, hvor X er brom eller iod, kan Wittig-reaktionen udføres ved anvendelse af ca. 2 mol Wittig-reagens pr. mol laktol, og det er tilstrækkeligt, at reaktionen varer 10-20
 20 minutter.

Når A' betegner $-CH=CX-$, hvor X betegner chlor, er det nødvendigt ved anvendelse af f.eks. 1,5 til 2,5 mol Wittig-reagens pr. mol laktol at forlænge reaktionstiden indtil 10 timer, eller såfremt det ønskes at anvende kortere reaktionstider, er det nødvendigt at
 25 anvende et stort overskud af Wittig-reagens (mindst 5 mol Wittig-reagens pr. mol laktol til reaktionstider på ca. 30 minutter).

Wittig-reaktionen udføres ved anvendelse af de betingelser, som almindeligvis følges for denne reaktionstype, dvs. i et organisk opløsningsmiddel, f.eks. diethylether, hexan, dimethylsulfoxid, tetra-
 30 hydrofuran, dimethylformamid eller hexamethylphosphoramid, i nærværelse af en base, fortrinsvis natriumhydrid og kalium tert-butoxid, ved $0^\circ C$ til tilbagesvalingstemperaturen for reaktionsblandingen, fortrinsvis ved stuetemperatur eller derunder.

Udtrykket "Wittig-reagens" omfatter forbindelser med formlen
 35



hvor R_a betyder aryl eller alkyl, Hal betyder brom eller chlor, og R' betyder hydrogen eller (C_1-C_{12}) alkyl. Når R_a betyder alkyl, er den fortrinsvis ethyl. Fremstillingen af Wittig-reagenset er diskuteret i detaljer af Tripett, Quart. Rev., 1963, XVII, No. 4, 406.

05 Når A' i laktolen med formel (II) betyder $-CH=CH-$, hvor X betyder brom, chlor eller iod, finder under reaktionen med Wittig-reagenset dehydrohalogeneringen sted, lige så vel når hydrogen-atomet, som er bundet til carbonatomet i 13-stillingen, og halogen-atomet, som er bundet til carbonatomet i 14-stillingen, er i trans-
10 -stilling, som når de er i cis-stilling.

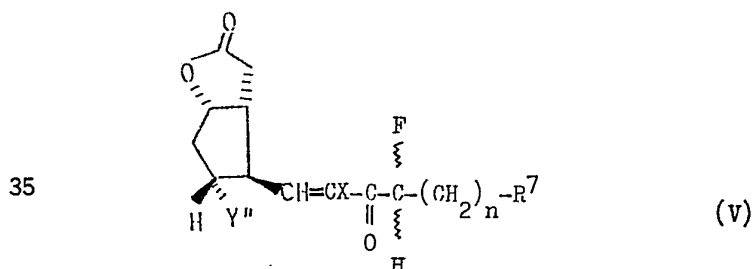
Deetherificeringen af forbindelsen med formel (III), hvor Y og/eller $R^{4'}$ er etherificeret hydroxy, udføres under milde sure hydrolysebetingelser, f.eks. med mono- eller poly-carboxylsyrer, f.eks. myresyre, eddikesyre, oxalsyre, citronsyre eller vinsyre, og
15 i et opløsningsmiddel, f.eks. vand, acetone, tetrahydrofuran, dimethoxyethan eller en lavere alifatisk alkohol. Fortrinsvis anvendes 0,1 til 0,25 N poly-carboxylsyre (f.eks. oxalsyre eller citronsyre) i nærværelse af et bekvemt lavtkogende co-opløsningsmiddel, som er blandbart med vand, og som let kan fjernes i vakuum efter endt reaktion.

20 Oxidationen af 9α - eller 9β -hydroxygruppen til dannelse af en oxogruppe kan f.eks. udføres med Jones-reagens eller Moffatt-reagens.

Deetherificeringen af forbindelsen med formel (IV) udføres fortrinsvis ved temperaturer varierende mellem ca. 25°C og ca. $35-38^\circ\text{C}$, da man ved at operere ved højere temperaturer, f.eks. ved tilbagesvalingstemperatur i ca. 3 timer, får indført en dobbeltbinding i 10,11-stillingen.

Laktolen med formel (II) kan på sin side fremstilles ved hjælp af en flertrinsproces, hvor man som udgangsmateriale anvender en optisk aktiv eller racemisk lakton med formel (V)

30



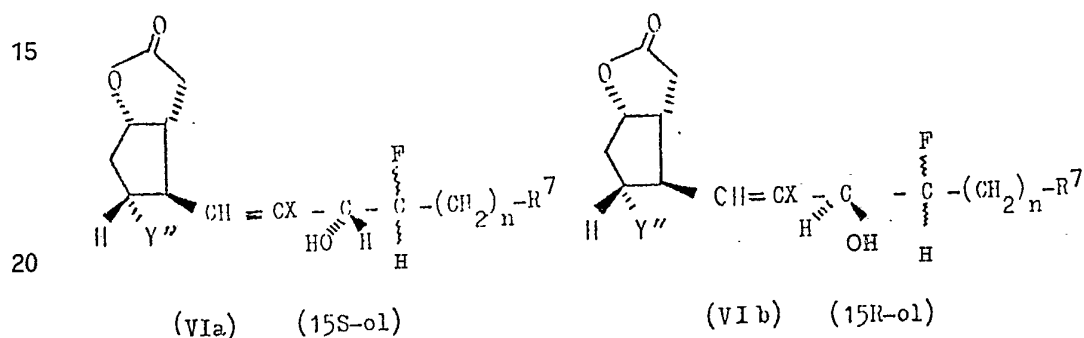
hvor

Y'' er hydroxy, acyloxy eller etherificeret hydroxy, X , R^7 og n har den ovenfor anførte betydning, og hvor hydrogenatomet, som er bundet til carbonatomet i 13-stillingen, og halogenatomet, som er bundet til carbonatomet i 14-stillingen (prostaglandin-nummerering)

05 kan være enten i trans-stilling eller i cis-stilling.

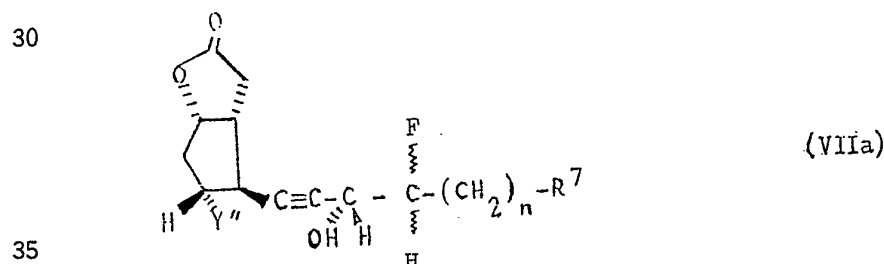
Flertrinsprocessen til fremstilling af forbindelsen med den almene formel (II) omfatter, idet der gås ud fra laktonen med formel (V), følgende trin:

10 a) reduktion af 15-oxogruppen (prostaglandin-nummerering) af laktonen med formel (V) til dannelse af en blanding af 15S- og 15R-oler med formlerne (VIa) og (VIb):



hvor

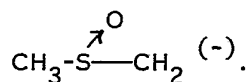
25 Y'' , X , R^7 og n har den ovenfor definerede betydning, efterfulgt af adskillelse af 15S-olen fra 15R-olen og om ønsket ved dehydrohalogenering af den fraskilte alkohol (IVa), hvor X er halogen, til opnåelse af en forbindelse med formel (VIIa):



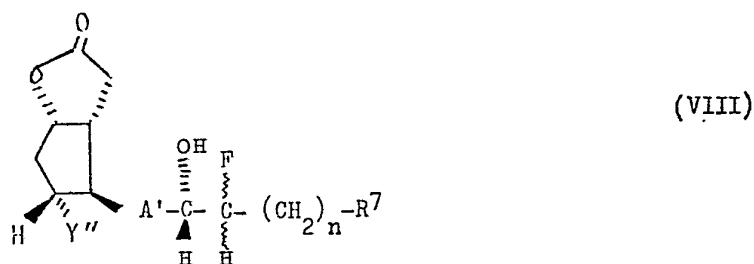
hvor Y'' , R^7 og n har den ovenfor anførte betydning. Reduktionen af 15-oxogruppen kan passende udføres i et organisk opløsningsmiddel såsom acetone, diethylether, dimethoxyethan, dioxan eller benzen

eller blandinger af disse, under anvendelse af f.eks. metalborhydrid, i særdeleshed natriumborhydrid, lithiumborhydrid, zinkborhydrid eller natriumtrimethoxyborhydrid.

Adskillelsen af 15S-olen fra 15R-olen kan udføres ved kromatografi, f.eks. silikagelkromatografi eller ved fraktioneret krystallisation. Dehydrohalogeneringen kan udføres i et opløsningsmiddel såsom dimethylsulfoxid, dimethylformamid eller hexamethylphosphoramid, i nærværelse af en base, som kan være f.eks. et alkalisk metalamid, kalium tert-butylat eller anionen

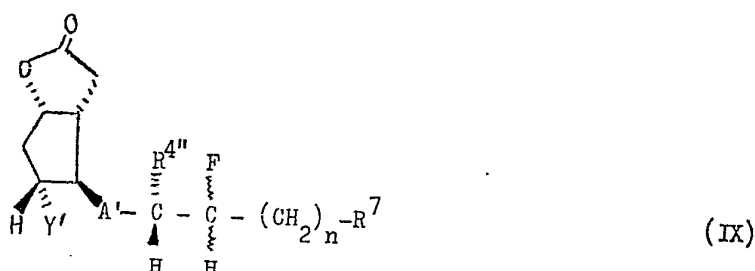


b) Omdannelse af en således fremstillet forbindelse med formlen (VIII):



hvor

Y'' , R^7 , A' og n har den ovenfor anførte betydning, til en forbindelse med formlen (IX):



hvor

A' , R^7 og n har den ovenfor anførte betydning, Y' er etherificeret hydroxy, og $R^{4''}$ er etherificeret hydroxy.

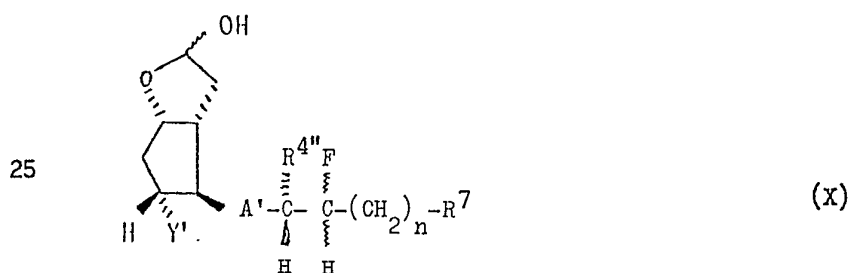
Forud for etherificeringen af forbindelsen med formel (VIII) til opnåelse af en forbindelse med formel (IX), foretages, når Y'' i for-

bindelsen med formel (VIII) er en acyloxygruppe, en hydrolyse, f.eks. ved mild behandling med en alkali, til opnåelse af en forbindelse med formel (VIII), hvori Y'' er en hydroxygruppe.

05 Etherificeringen udføres fortrinsvis med en vinylisk ether med formlen , hvori W er $-O-$ eller $-CH_2-$, i nærværelse af

af katalytiske mængder af f.eks. phosphoroxychlorid, p-toluensulfonsyre eller benzensulfonsyre, eller med en silylether, f.eks. ved 10 at omsætte en tri-substitueret chlorsilan i nærværelse af en acceptorbase (f.eks. en trialkylamin) af det dannede hydrogenhalogenid, eller med en enoether, f.eks. ved omsætning i nærværelse af en syrekatalysator med en 1,1-dialkoxy-cyclopentan eller -cyclohexan, 15 ved tilbagesvalingstemperatur i et inert opløsningsmiddel og ved at destillere den dannede alkohol til opnåelse af blandede dialkoxyethere eller enoethere, afhængigt af mængden af anvendt katalysator og af opvarmningstiden.

20 c) reduktion af forbindelsen med formel (IX) til opnåelse af et laktolderivat med formel (X):



hvor

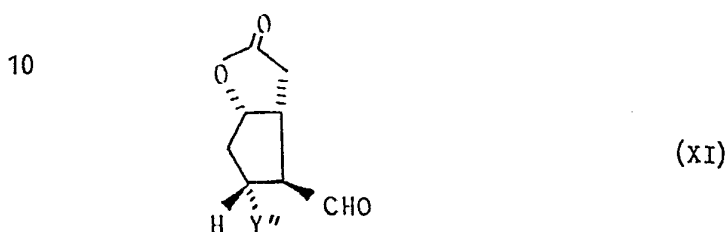
30 Y' , A' , $R^{4''}$, R^7 og n har den ovenfor anførte betydning. Reduktionen kan udføres ved behandling med diisobutylaluminiumhydrid eller natrium bis-(2-methoxyethoxy)-aluminiumhydrid i et inert opløsningsmiddel, f.eks. toluen, n-heptan, n-hexan eller benzen eller blandinger deraf, ved under 30°C ;

35 d) eventuel deetherificering af forbindelsen med formel (X) til opnåelse af en forbindelse med frie 11- og 15-hydroxygrupper. Deetherificeringen kan udføres ved mild sur hydrolyse i et opløsnings-

middel, der er blandbart med vand, med en opløsning af en mono- eller polycarboxylsyre.

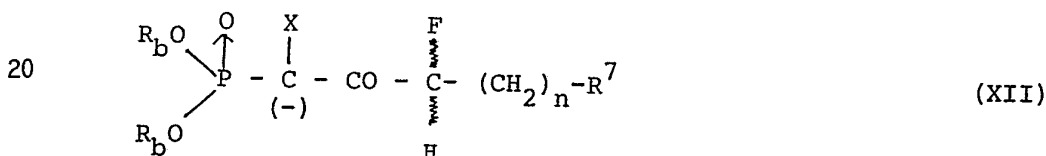
Alle de under punkt a) til d) nævnte forbindelser kan være enten optisk aktive forbindelser eller racemiske blandinger deraf.

Laktonen med formel (V) kan på sin side fremstilles i kun ét trin ved omsætning af et optisk aktivt eller racemisk aldehyd med formelen (XI)



15 hvori

Y'' har den ovenfor anførte betydning, med en optisk aktiv eller racemisk phosphonatcarbanion med formel (XII)



hvori

25 R_b betegner lavere alkyl, X, R⁷ og n har de ovenfor anførte betydninger.

Omsætningen udføres passende i et opløsningsmiddel, som fortrinsvis er tør benzen, dimethoxyethan, tetrahydrofuran, dimethylformamid eller deres blandinger, og under anvendelse af en suspension af 1,1 - 1,2 molær ækvivalent af halogenphosphonatcarbanionen.

Når i aldehydet med formel (XI) Y'' betegner en acyloxygruppe, kan det f.eks. være acetoxy, propionyloxy, benzoyloxy eller p-phenyl-benzoyloxy. Når Y'' er en kendt beskyttende gruppe bundet til ringen gennem et etherisk oxygenatom, kan den f.eks. være en af de etheriske beskyttende grupper omtalt ovenfor.

Aldehydet med formel (XI) kan fremstilles hovedsageligt som beskrevet af E.J. Corey et al., Ann. af New York Acad. of Sciences, 180, 24 (1971).

Phosfonatcarbanionen med formel (XII) kan på sin side fremstilles ved, at man omsætter et fosfonat med formel (XIII)



hvor

R_b , X, R^7 og n har de ovenfor anførte betydninger, med en ækvivalent af en base fortrinsvis udvalgt fra gruppen bestående af natriumhydrid, lithiumhydrid, calciumhydrid, et alkylolithiumderivat eller anionen $\text{CH}_3\text{-SO}_2\text{-CH}_2^-$.

Phosfonatet med formel (XIII), hvor X er halogen, kan opnås ved halogenering af et fosfonat med formel (XIV)



hvor R_b , R^7 og n har de ovenfor anførte betydninger.

Halogeneringen kan udføres på konventionel måde, idet man i det væsentlige går frem som ved halogeneringen af β -ketoestere.

Phosfonatet med formel (XIV) kan fremstilles ved hjælp af kendte metoder, f.eks. i henhold til E.J. Corey et al., J. Am. Chem. Soc. 90, 3247 (1968) og E.J. Corey og G.K. Kwiatkowsky, J. Am. Chem. Soc., 88, 5654 (1966). Fortrinsvis fremstilles phosfonatet, der har formel (XIV), ved omsætning af lithiommethylphosfonat med en lavere alkylester af den eventuelt substituerede alifatiske syre. Når den alifatiske syre indeholder asymmetriske carbonatomer, er det muligt at anvende enten den racemiske syre eller en af dens optiske antipoder.

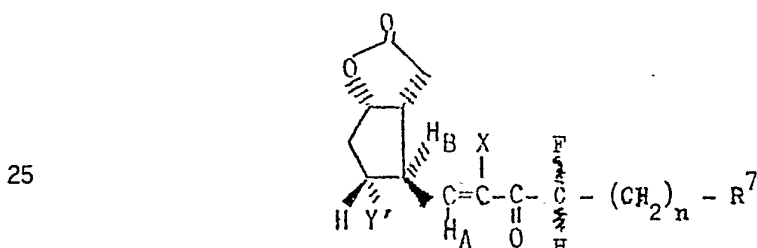
Den lavere alkylester af den eventuelt substituerede alifatiske syre kan fremstilles på konventionel måde.

Alternativt kan fosfonatcarbanionen med formel (XII), hvori X er halogen, fremstilles in situ ved, at man omsætter en fosfonatcarbanion med formel (XII), hvori X er hydrogen, og R^6 , R^7 og n har de ovenfor anførte betydninger, med en ækvivalent af et halogeneringsmiddel udvalgt fra gruppen bestående af N-chloracetamid, N-chlorsuccinimid, N-bromsuccinimid, N-bromacetamid, N-bromcaprolaktam, N-iodsuccinimid.

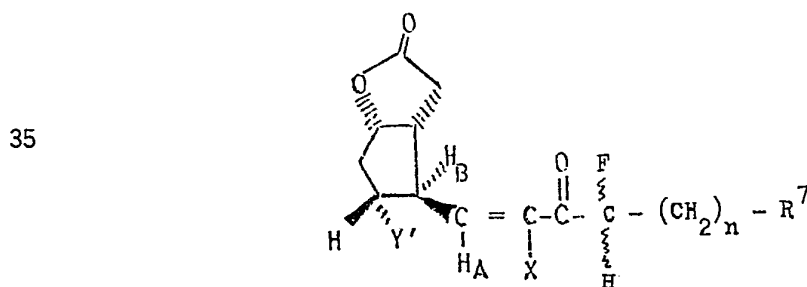
Ved fremstillingen af halogenlaktonen med formel (V), hvori A^1 er $-\text{CH}=\text{CX}-$, opnås ifølge de ovenfor beskrevne fremgangsmåder både forbindelser, hvori hydrogenatomet, som er forbundet til carbonatomet i 13-stillingen, og halogenatomet, som er forbundet til carbonatomet i 14-stillingen (prostaglandin-nummerering), er i trans-stillingen (geometriske trans-isomere), og forbindelser, hvori disse atomer er i cis-stillingen.

De geometriske trans-isomere opnås i en langt højere procentdel (92-95%), medens de geometriske cis-isomere opnås i en langt lavere procentdel (5-8%).

De geometriske trans-isomere med formlen



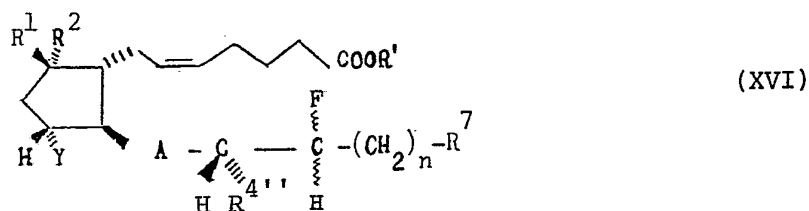
30 kan let skelnes fra de geometriske cis-isomere med formlen



$>C=O$, $R^{4''}$ og $R^{5''}$ tilsammen er en oxogruppe, og hvori Y , A , R^7 og n har de ovenfor anførte betydninger.

2) En forbindelse med formel (XVI)

05



10

hvori

Y er hydroxy eller etherificeret hydroxy, $R^{4''}$ er etherificeret hydroxy, den ene af R^1 og R^2 er hydrogen, og den anden er hydroxy, eller R^1 og R^2 tilsammen danner en oxogruppe, og R^1 , R^7 , A og n har de ovenfor anførte betydninger.

15

Forbindelserne med formel (I) udviser uventet abortfremkaldende aktivitet i forhold til lignende, kendte prostaglandiner såsom $PGF_{2\alpha}$, PGE_2 , 13,14-dehydro- $PGF_{2\alpha}$ (ifølge dansk patentansøgning nr. 1935/73 og 11-deoxy-16-fluor- $PGF_{2\alpha}$ (ifølge dansk patentansøgning nr. 4154/74). Dette er nærmere belyst i den følgende forsøgsrapport.

20

Den abortfremkaldende virkning blev undersøgt ved subkutan administrering af testforbindelser i en dosis på 10 mg/kg legemsvægt (0,2 ml/100 g legemsvægt) til hunrotter på 10.-dagen for graviditet efter inspektion af uterus, og implanterede fostre taltes samme dag. Autopsi foretoges på dag 21, og antallet af levende og døde fostre, placentae og resorberende feto-placentale enheder registreredes.

25

Aborten betragtedes som "komplet", når uterus var tom. Tilstedeværelsen af selv én placentar rest betragtedes som graviditet.

30

De opnåede resultater fremgår af følgende tabel:

TABEL I

	Forbindelser	Rotte-aborter, %
05	PGF _{2α}	0
	PGE ₂	0
	13,14-dehydro-PGF _{2α}	25
	11-deoxy-16-fluor-PGF _{2α}	30
10	13,14-dehydro-16(S,R)-fluor-PGF _{2α}	65
	18,19,20-trinor-17-cyclohexyl- -16(S,R)-fluor-PGF _{2α}	50
	13,14-dehydro-16(S,R)-fluor- -18,19,20-trinor-17-phenyl-PGF _{2α}	100
15	18,19,20-trinor-17-cyclohexyl- -13,14-dehydro-16(S,R)-fluor PGF _{2α}	100
20	18,19,20-trinor-17-cyclohexyl- -16(S,R)-fluor-PGE ₂	83

Forbindelserne med formel (I) kan indgives oralt, parenteralt eller ad intravenøs eller intrauterin (extra-amniotisk eller intraamniotisk) vej, ved hjælp af rektale suppositorier eller ved inhalering.

F.eks. kan de indgives ved intravenøs infusion af en steril isotonisk saltopløsning ved en hastighed på 0,01-10, fortrinsvis 0,05-1 µg/kg pattedyrs legemsvægt pr. minut.

Præparaterne kan fremstilles ved hjælp af konventionelle metoder og kan f.eks. være i form af tabletter, kapsler, piller, suppositorier eller bougies, eller på flydende form, f.eks. opløsninger, suspensioner eller emulsioner.

Eksempler på stoffer, der kan tjene som bærere eller fortyndingsmidler er vand, gelatine, laktose, stivelser, magnesiumstearat, talkum, vegetabilsk olie, benzylalkohol og kolesterol.

Fremstillingen af forbindelser ifølge opfindelsen samt mellemprodukter derfor belyses nærmere i de følgende eksempler, hvor forkortelserne THP, DIOX, DMSO, THF, DIBA, HMPA og DME

refererer til hhv. tetrahydropyranyl, dioxanyl, dimethylsulfoxid, tetrahydrofuran, diisobutylaluminiumhydrid, hexamethylenphosphoramid og dimethoxyethan.

05 Eksempel 1

En suspension af 1,220 g NaH (80% dispersion i mineralolie) i 30 ml tør DMSO opvarmes under nitrogen og under udelukkelse af fugtighed ved 58-65°C, indtil der ikke udvikles mere hydrogen. Efter afkøling til 4-8°C tilsættes 8,92 g triphenyl-(4-carboxybutyl)-phosphoniumbromid, og blandingen omrøres, indtil alt er opløst under dannelsen af en mørkerød opløsning af ylidet, idet temperaturen holdes på ca. 10-12°C ved hjælp af nødvendig afkøling. Hertil sættes en opløsning i 5 ml vandfri DMSO af 1,2 g 2-{3 α ,5 α -dihydroxy-(3 α -THP-ether)-2 β -[(3S)-3-hydroxy-(3-THP-ether)-4(R,S)-fluor-5-cyclohexyl-trans-1-pentenyl]-1 α -cyclopentyl]-ethanal- γ -laktol. Blandingen omrøres i 4 timer, fortyndes dernæst med 30 ml vand og ekstraheres gentagne gange (16 gange med 5 ml hver gang) med ethylether til fjernelse af det dannede triphenylphosphoxid. De forenede etherekstrakter genekstraheres med 0,5N NaOH (5 gange med 5 ml) og kasseres derefter. De forenede vandige basiske ekstrakter gøres sure til pH-værdi 4,5 med 2N svovlsyre og ekstraheres med ethylether-pentan 1:1. Disse organiske ekstrakter forenes, vaskes neutrale og inddampes til tørhed efter tørring over Na₂SO₄ til dannelsen af 1,3 g 7-{3 α ,5 α -dihydroxy-(3-THP-ether)-2 β -[(3S)-3-hydroxy-(3-THP-ether)-4(R,S)-fluor-5-cyclohexyl-trans-1-pentenyl]-1 α -cyclopentyl}-5-cis-heptensyre[18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-16(R,S)-fluor-PGF_{2 α} -11,15-bis-THP-ether]. [α]_D = 7,5° (acetone).

Ved anvendelse af samme fremgangsmåde og ud fra de individuelle 16S-fluor- og 16R-fluorisomere samt 2-{3 α ,5 α -dihydroxy-(3 α -THP-ether)-2 β -[(3S)-3-hydroxy-(3-THP-ether)-4(R,S)-fluor-5-cyclopentyl-trans-1-pentenyl]-1 α -cyclopentyl]-ethanal- γ -laktol

opnås følgende forbindelser:

18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-16S-fluor-PGF_{2 α} -11,15-bis-THP-ether,
 35 [α]_D = +9° (acetone),
 18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-16R-fluor-PGF_{2 α} -11,15-bis-THP-ether,
 [α]_D = +8° (acetone),

18,19,20-trinor-17-cyclopentyl-16(R,S)-fluor-PGF_{2α}-11,15-bis-THP-ether,
 $[\alpha]_D = +7,5^\circ$ (acetone).

Eksempel 2

05 Til en opløsning af 0,5 g 18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-16(R,S)-
 fluor-PGF_{2α}-11,15-bis-THP-ether i 8 ml acetone tilsættes 10 ml af en
 0,25N vandig oxalsyre-opløsning og tilbagesvales i 2 timer. Over-
 skuddet af acetone afdampes under vakuum, og den vandige fase
 ekstraheres med ethylether. De organiske ekstrakter forenes, vaskes
 10 til neutralitet med en mættet ammoniumsulfatopløsning, tørres og ind-
 dampes til tørhed. Remanensen kromatograferes på syrevasket silika-
 gel og elueres med methylenchlorid-ethylacetat 8:2, til dannelse af
 320 mg ren 18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-16(R,S)-fluor-PGF_{2α}

15 EtOH EtOH
 $[\alpha]_D = +15,1^\circ$; $[\alpha]_{365^\circ} = +46,8^\circ$.

På analog måde deacetaliseres de øvrige i eksempel 1 fremstillede
 11,15-bis-THP-ethere til følgende forbindelser:

20 18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-16S-fluor-PGF_{2α'} EtOH $[\alpha]_D = +5,2^\circ$;
 18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-16R-fluor-PGF_{2α'} EtOH $[\alpha]_D = +3,6^\circ$;
 18,19,20-trinor-17-cyclopentyl-16(S,R)-fluor-PGF_{2α'} EtOH $[\alpha]_D = +7,2^\circ$

25

Eksempel 3

Analogt med eksempel 1 og ud fra følgende aldehyder, enten
 som 11,15-bis-THP-etheren eller som 11,15-bis-DIOX-etheren:
 2-{3α,5α-dihydroxy-2β-[2-brom-(3S)-3-hydroxy-4(R,S)-fluor-trans-1-
 30 octenyl]-1α-cyclopentyl}-ethanal-γ-laktol;
 2-{3α,5α-dihydroxy-2β-[2-brom-(3S)-3-hydroxy-4S-fluor-5-cyclopentyl-
 trans-1-pentenyl]-1α-cyclopentyl}-ethanal-γ-laktol,
 2-{3α,5α-dihydroxy-2β-[2-brom-(3S)-3-hydroxy-4(R,S)-fluor-5-cyclo-
 hexyl-trans-1-pentenyl]-1α-cyclopentyl}-ethanal-γ-laktol
 35 og de individuelle 4S-fluor- og 4R-fluor-isomere,
 2-{3α,5α-dihydroxy-2β-[2-brom-(3S)-3-hydroxy-4(R,S)-fluor-5-phenyl-
 trans-1-pentenyl]-1α-cyclopentyl}-ethanal-γ-laktol,

- 2- $\{3\alpha,5\alpha$ -dihydroxy-2 β -[2-brom-(3S)-3-hydroxy-4(R,S)-fluor-5-(4'-fluor)-phenyl-trans-1-pentenyl]-1 α -cyclopentyl}-ethanal- γ -laktol,
 2- $\{3\alpha,5\alpha$ -dihydroxy-2 β -[2-brom-(3S)-3-hydroxy-4(R,S)-fluor-5-(3'-chlor)-phenyl-trans-1-pentenyl]-1 α -cyclopentyl}-ethanal- γ -laktol,
 05 2- $\{3\alpha,5\alpha$ -dihydroxy-2 β -[2-brom-(3S)-3-hydroxy-4(R,S)-fluor-5-(3'-trifluormethyl)-phenyl-trans-1-pentenyl]-1 α -cyclopentyl}-ethanal- γ -laktol,
 opnås følgende forbindelser, enten som 11,15-bis-THP-etheren eller som 11,15-bis-DIOX-ethrene:
- 10 13,14-dehydro-16(R,S)-fluor-PGF_{2 α '}, som THP-ether, $[\alpha]_D^{EtOH} = +2^\circ$,
 18,19,20-trinor-17-cyclopentyl-16S-fluor-13,14-dehydro-PGF_{2 α '},
 $[\alpha]_D^{EtOH} = -6^\circ$, som THP-ether,
 15 18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-16(R,S)-fluor-13,14-dehydro-PGF_{2 α '},
 $[\alpha]_D^{EtOH} = -4^\circ$, som THP-ether,
 og de individuelle 16S-fluor- og 16R-fluor-isomere, $[\alpha]_D^{EtOH} = -7^\circ, -6^\circ$,
 20 som THP-ethere,
 18,19,20-trinor-17-phenyl-16(R,S)-fluor-13,14-dehydro-PGF_{2 α '},
 $[\alpha]_D^{EtOH} = -14^\circ$, som DIOX-ether,
 18,19,20-trinor-16(R,S)-fluor-17-(4'-fluor)-phenyl-13,14-dehydro-
 25 PGF_{2 α '}, $[\alpha]_D^{EtOH} = -2^\circ$, som DIOX-ether,
 18,19,20-trinor-16(R,S)-fluor-17-(3'-chlor)-phenyl-13,14-dehydro-
 PGF_{2 α '}, $[\alpha]_D^{EtOH} = -4^\circ$, som DIOX-ether,
 30 18,19,20-trinor-16(R,S)-fluor-17-(3'-trifluormethyl)-phenyl-13,14-
 dehydro-PGF_{2 α '}, $[\alpha]_D^{EtOH} = -6^\circ$ som DIOX-ether,
 som dernæst deacetaliseres ved anvendelse af fremgangsmåden beskrevet i eksempel 2 til dannelsen af følgende frie hydroxysyrer:
 35 13,14-dehydro-16(R,S)-fluor-PGF_{2 α '}, $M^+ 370 M^+ -H_2O 352 M^+ -3H_2O = 316 m/e$, $[\alpha]_D = +21,2$ (c=1, EtOH),
 18,19,20-trinor-17-cyclopentyl-16S-fluor-13,14-dehydro-PGF_{2 α '},

- M^+ 396 m/e, $[\alpha]_D = +35$ (c=1, EtOH),
 18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-16(R,S)-fluor-13,14-dehydro-PGF_{2α'},
 $[\alpha]_D = +25,1$ (c=1, EtOH) og de individuelle 16S-fluor- $[\alpha]_D = +12,3$
 (c=1, EtOH), og 16R-fluor-isomere, $[\alpha]_D = 38,4$ (c=1, EtOH),
 05 M^+ 410 m/e,
 18,19,20-trinor-17-phenyl-16(R,S)-fluor-13,14-dehydro-PGF_{2α'},
 M^+ 404 m/e,
 18,19,20-trinor-16(R,S)-fluor-17-(4'-fluor)-phenyl-13,14-dehydro-PGF_{2α'},
 M^+ 422 m/e, $[\alpha]_D = +15,5$ (c=1, EtOH),
 10 18,19,20-trinor-16(R,S)-fluor-17-(3'-chlor)-phenyl-13,14-dehydro-
 PGF_{2α'}, M^+ 440, 438 m/e, $[\alpha]_D = +16,1$ (c=1, EtOH),
 18,19,20-trinor-16(R,S)-fluor-17-(3'-trifluormethyl)-phenyl-13,14-
 dehydro-PGF_{2α'}, M^+ 472 m/e, $[\alpha]_D = +16,3$ (c=1, EtOH).

15 Eksempel 4

En opløsning af 0,37 g 18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-16(R,S)-
 fluor-PGF_{2α'}-11,15-bis-THP-ether i 10 ml acetone afkøles til -15°C,
 og 0,9 ml Jones-reagens tilsættes. Denne holdes ved -10 til -12°C i
 30 minutter, fortyndes dernæst med 70 ml benzen, vaskes gentagne
 20 gange med mættet vandig ammoniumsulfat indtil neutralitet (10 gange
 5 ml). Derefter tørres den over natriumsulfat og indampes til tør-
 hed.

Det rå omsætningsprodukt opløses i 60 ml acetone og kombineres
 med 80 ml af en vandig 0,1N natriumoxalatopløsning. Blandingen hold-
 25 es ved 40°C i 10 timer. Acetonen afdampes under vakuum, og den
 vandige fase ekstraheres med ether. De forenede organiske ekstrakter
 vaskes indtil neutralitet, tørres og indampes til tørhed. Remanensen
 kromatograferes på syrevasket silikagel og elueres med methylenchlorid-
 -ethylacetat til dannelse af 0,2 g 18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-16(R,S)-
 30 -fluor-PGE₂, $[\alpha]_D = 47,8^\circ$, $[\alpha]_{365^\circ} = -291^\circ$ (EtOH).

Under anvendelse af ovennævnte fremgangsmåde, og idet man
 går ud fra forbindelser fremstillet som beskrevet i eksempel 1 og 3
 i form af 11,15-bis-acetalerne, opnås efter oxidering med Jones-rea-
 gens og efterfølgende deacetalisering de følgende PGE₂-derivater:
 35 18,19,20-trinor-17-cyclopentyl-16(R,S)-fluor-PGE₂, M^+ 396 M^+ -2H₂O,
 360 m/e; $[\alpha]_D = -39,2$ (c=1, EtOH),
 18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-16S-fluor-PGE₂, $[\alpha]_D = -59,2$ (c=1,

- EtOH), og den tilsvarende 16R-fluor-isomer, $[\alpha]_D = -39,6$ ($c=1$, EtOH), $M^+ - H_2O$ 374 m/e;
- 13,14-dehydro-16(R,S)-fluor-PGE₂, $[\alpha]_D = -3,6^\circ$ (EtOH), $M^+ - 2H_2O = 332$ m/e;
- 05 18,19,20-trinor-17-cyclopentyl-16(R,S)-fluor-13,14-dehydro-PGE₂, $[\alpha]_D = -22,5$ ($c=1$, EtOH), $M^+ - 2H_2O = 358$ m/e;
- 18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-16(R,S)-fluor-13,14-dehydro-PGE₂, $[\alpha]_D = -6,2$ ($c=1$, EtOH), og de individuelle 16S-fluor- $[\alpha]_D = -33,5$ ($c=1$ EtOH) og 16R-fluor-isomere
- 10 $[\alpha]_D = -59,6$ ($c=1$, EtOH), $M^+ - 2H_2O = 372$ m/e;
- 18,19,20-trinor-17-phenyl-16(R,S)-fluor-13,14-dehydro-PGE₂, $[\alpha]_D = -55,7$ ($c=1$, EtOH), $M^+ - 2H_2O = 366$ m/e;
- 18,19,20-trinor-16(R,S)-fluor-17-(4'-fluor)-phenyl-13,14-dehydro-PGE₂, $M^+ - 2H_2O = 384$ m/e, $[\alpha]_D = -29,1$ ($c=1$, EtOH);
- 15 18,19,20-trinor-16(R,S)-fluor-17-(3'-chlor)-phenyl-13,14-dehydro-PGE₂, $M^+ - 2H_2O = 402$, 400 m/e, $[\alpha]_D = -21$ ($c=1$, EtOH).

Eksempel 5

- Til en opløsning af 0,58 g 18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-16(R,S)-fluor-PGF_{2α} i 12 ml HMPA sættes 44 mg NaOH, der er opløst i 1 ml
- 20 vand. Dette omrøres i 1 time. Dernæst tilsættes 150 mg 1-brom-propan, og der fortsættes med omrøring i 12 timer. Dernæst tilsættes 25 ml vand, og der ekstraheres med ethylether. De forenede organiske faser vaskes med mættet vandigt ammoniumsulfat, tørres og inddampes til tørhed til dannelse af 600 mg 18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-16(R,S)-fluor-PGF_{2α} n-propylester. $[\alpha]_D^{EtOH} = +12,6$
- 25

Eksempel 6

- Under udelukkelse af fugtighed, under en atmosfære af inert gas og under konstant omrøring sættes dråbevis en opløsning af 3,82 g
- 30 dimethoxy-[2-oxo-3-(R,S)-fluor-4-cyclohexyl]-butylphosphonat i 10 ml vandfri benzen til en suspension af 410 mg NaH (80% dispersion i mineralsk olie) i 100 ml vandfri benzen. Omrøring i 1 time, og dernæst tilsættes på én gang en opløsning af 2 g 2-{[2β-formyl-3α,5α,-di-hydroxy-(3α-p-phenylbenzoat)]-1α-cyclopentyl}-eddikesyre-1,5-γ-lak-ton i vandfri benzen. Der omrøres i 15 minutter, og dernæst tilsættes
- 35 100 ml af en mættet vandig opløsning af monobasisk natriumphosphat.

Den organiske fase fraskilles, vaskes til neutralitet, tørres og ind-
dampes til tørhed. Remanensen kromatograferes på silikagel og elueres
med cyclohexan-ethylacetat 8:2 til dannelsen af 2,1 g 2-{3 α ,5 α -di-
hydroxy-(3 α -phenylbenzoat)-2 β -[3-keto-4-(R,S)-fluor-5-cyclohexyl-
trans-1-pentenyl]-1 α -cyclopentyl}-eddikesyre-1,5- γ -lakton, smelte-
punkt 127-129°C.

Eksempel 7

2,03 g 2-{3 α ,5 α -dihydroxy-(3 α -p-phenylbenzoat)-2 β -[3-keto-4(R,S)-
fluor-5-cyclohexyl-trans-1-pentenyl]-1 α -cyclopentyl}-eddikesyre-1,5- γ -
-lakton opløses i 120 ml af en 5:1 blanding af vandfri ethylether:DME,
og under omrøring ved stuetemperatur tilsættes dråbevis 280 ml af
en 0,07M opløsning af Zn(BH₄)₂ i ethylether. Der omrøres i 30 minutter,
og derefter tilsættes 40 ml af en mættet vandig natriumchloridopløsning
og dernæst 55 ml 2N H₂SO₄. Den organiske fase fraskilles og vaskes
til neutralitet, derpå tørres og indampes til tørhed. Remanensen
kromatograferes på en silikagel-søjle, elueret med methylenchlorid-ether
9:1. Der opnås 1,18 g (2-{3 α ,5 α -dihydroxy-(3 α -p-phenylbenzoat)-2 β -
[(3S)-3-hydroxy-4(R,S)-fluor-5-cyclohexyl-trans-1-pentenyl]-1 α -cyclo-
pentyl}-eddikesyre-1,5- γ -lakton, M⁺ 506 m/e.

Eksempel 8

1,18 g 2-{3 α ,5 α -dihydroxy-(3 α -p-phenylbenzoat)-2 β -[(3S)-3-hy-
droxy-4(R,S)-fluor-5-cyclohexyl-trans-1-pentenyl]-1 α -cyclopentyl}-
-eddikesyre-1,5- γ -lakton opløses i 60 ml vandfri methanol. 360 mg
vandfri K₂CO₃ tilsættes og omrøres i 4 timer. Der fortyndes med en
mættet opløsning af monobasisk natriumphosphat og filtreres. Filtratet
koncentreres til et lille volumen, optages i vand og ekstraheres med
ethylacetat. De forenede organiske faser vaskes til neutralitet, tørres
og indampes til tørhed. Remanensen kromatograferes på silikagel
fortyndet med en blanding af cyclohexan-ethylacetat.

Der opnås 750 mg 2-{3 α ,5 α -dihydroxy-2 β -[(3S)-3-hydroxy-4(R,S)-
-fluor-5-cyclohexyl-trans-1-pentenyl-1 α -cyclopentyl}-eddikesyre-1,5- γ -
-lakton, M⁺ 326 M⁺ -H₂O 308 m/e.

Eksempel 9

370 mg 2-{3 α ,5 α -dihydroxy-2 β -[(3S)-3-hydroxy-4(R,S)-fluor-5-cyclohexyl-trans-1-pentenyl]-1 α -cyclopentyl}-eddikesyre-1,5- γ -laktol i 50 ml vandfri benzen. 2 mg p-toluensulfonsyre og 0,3 ml 1,2-dihydropyran tilsættes. Blandingen henstår ved stuetemperatur i 4 timer, vaskes dernæst med 3% vandig kaliumcarbonat og med vand til neutralitet, tørres og indampes. Der opnås 560 mg 2-{3 α ,5 α -dihydroxy-(3 α -THP-ether)-2 β -[(3S)-3-hydroxy-(3-THP-ether)-4(R,S)-fluor-5-cyclohexyl-trans-1-pentenyl]-1 α -cyclopentyl}-eddikesyre-1,5- γ -laktol, M^+ 494 m/e.

Eksempel 10

460 mg 2-{3 α ,5 α -dihydroxy-(3 α -THP-ether)-2 β -[(3S)-3-hydroxy-(3-THP-ether)-4(R,S)-fluor-5-cyclohexyl-trans-1-pentenyl]-1 α -cyclopentyl}-eddikesyre-1,5- γ -laktol opløses i 20 ml vandfri toluen. Denne opløsning afkøles til -70°C, og holdt ved temperaturer ikke højere end -60°C tilsættes dråbevis en opløsning af 7,21% DIBA i toluen. Efter endt tilsætning omrøres der yderligere i 30 minutter. Dernæst tilsættes 3,2 ml 2M isopropanol i vandfri toluen. Temperaturen får lov til at stige til 0°C, og der tilsættes 2 ml vand. Omrøring fortsættes i ca. 20 minutter, og derefter tilsættes 500 mg CELITE[®] og 1,0 g vandfrit natriumsulfat. Filtratet filtreres og indampes til dannelse af 500 mg 2-{3 α ,5 α -dihydroxy-(3-THP-ether)-2 β -[(3S)-3-hydroxy-(3-THP-ether)-4(R,S)-fluor-5-cyclohexyl-trans-1-pentenyl]-1 α -cyclopentyl}-ethanal-1,5- γ -laktol, M^+ -H₂O-478 m/e.

Eksempel 11

Til en opløsning af frisk sublimeret kalium tert-butoxid (7,2 g) i vandfri DMSO (40 ml) sættes portionsvis triphenyl-(4-carboxybutyl)-phosphoniumbromid (12,2 g), idet temperaturen holdes på ca. 15°C, under inert gas og med konstant omrøring.

En opløsning af 2-{3 α ,5 α -dihydroxy-(3 α -THP-ether)-2 β -[2-brom-(3S)-hydroxy-(3-THP-ether)-4(R,S)-fluor-5-cyclohexyl-trans-1-pentenyl]-1 α -cyclopentyl}-ethanal- γ -laktol (4,3 g) i en 1:1 blanding af DMSO og THF (20 ml) sættes til reaktionsblandingen.

Efter omrøring i 10 timer og fortynding med vand (250 ml) ekstraheres den vandige fase med ethylether og de etheriske eks-

trakter genekstraheres med 0,5 N NaOH og kasseres dernæst. De vandige alkaliske faser forenes, gøres sure til pH-værdi 4,5 med 2 N H₂SO₄ og ekstraheres med ethylether:pentan (1:1). De organiske ekstrakter vaskes til neutralitet med mættet vandig ammonium-sulfatopløsning og indampes til tørhed til dannelse af 4,26 mg 18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-16(R,S)-fluor-13,14-dehydro-PGF_{2α}-11,15-bis-THP-ether.

8 ml 0,2N oxalsyre sættes til en opløsning af 380 mg 18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-16(S,R)-fluor-13,14-dehydro-PGF_{2α}-11,15-bis-THP-ether i 10 ml acetone. Efter 12 timer ved 38°C afdampes acetonen under vakuum, og remanensen ekstraheres med ethylether. De organiske ekstrakter indampes til tørhed, og remanensen kromatograferes på silikagel, elueres med 50:50 methylenchlorid:ethylacetat, til dannelse af 120 mg 18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-16(S,R)-fluor-13,14-dehydro-PGF_{2α}, $[\alpha]_D^{25} = +38^\circ$ (EtOH).

På analog måde fremstilles:

18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-16R-fluor-13,14-dehydro-PGF_{2α},

$[\alpha]_D^{25} = +6^\circ$ og

18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-16S-fluor-13,14-dehydro-PGF_{2α},

$[\alpha]_D^{25} = +22^\circ$.

Eksempel 12

0,65 g 18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-16(S,R)-fluor-13,14-dehydro-PGF_{2α}-11,15-bis-THP-ether opløses i 20 ml acetone. Opløsningen afkøles til -15°C, og 1,3 ml Jones-reagens tilsættes. Efter 15 minutter fortyndes med 100 ml benzen og vaskes til neutralitet med 20% ammoniumsulfatopløsning, tørres over natriumsulfat og indampes til tørhed til dannelse af 0,52 g 18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-16(S,R)-fluor-13,14-dehydro-PGE₂-11,15-bis-THP-ether, $[\alpha]_D^{25} = -23^\circ$ (acetone). Denne forbindelse opløses i 15 ml acetone, dernæst tilsættes 12 ml 0,1N oxalsyre, og blandingen får lov til at henstå i 12 timer ved 37°C. Acetonen fradestilleres under vakuum, remanensen ekstraheres med ethylacetat, og ethylacetat-ekstrakterne indampes til tørhed. Remanensen (0,39 g) kromatograferes på 12 g silikagel og elueres med methylenchlorid:ethylacetat (80:20) til opnåelse af 0,2 g 18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-16(S,R)-fluor-13,14-dehydro-PGE₂, $[\alpha]_D^{25} = -6,2^\circ$ (EtOH).

Eksempel 13

En opløsning af 1,1 g 13,14-dehydro-18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-16(R)-fluor-PGF_{2α} i 20 ml ethylether omsættes med 3 ml opløsning 1 M af diazomethan. Efter 10 minutter indampes den reaktive blanding til tørhed, og den dannede methylester renses ved præparativ kromatografi på silikagel under anvendelse af ethylacetat,hexan 60:40. Der opnås ren 13,14-dehydro-18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-16(R)-fluor-15(S)-hydroxy-PGF_{2α} methylester (1,94 g), $[\alpha]_C = 12,3$ (C = 1 E + OH).

Ved at følge den samme fremgangsmåde, og idet man går ud fra de tilsvarende frie syrer, opnås der de efterfølgende methylestere:

13,14-dehydro-18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-16(S)-fluor-PGF_{2α} methylester, $[\alpha]_D = +34,9$ (C = 1 E + OH),

13,14-dehydro-18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-16(R)-fluor-PGE₂ methylester, $[\alpha]_D = -51,2$ (C = 1 E + OH),

13,14-dehydro-18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-16(S)-fluor-PGE₂ methylester, $[\alpha]_D = -40,7$ (C = 1 E + OH),

18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-16(S)-fluor-PGF_{2α} methylester,

$[\alpha]_D^{EtOH} = +7,0^0$, $[\alpha]_{365}^{EtOH} = +23,2^0$.

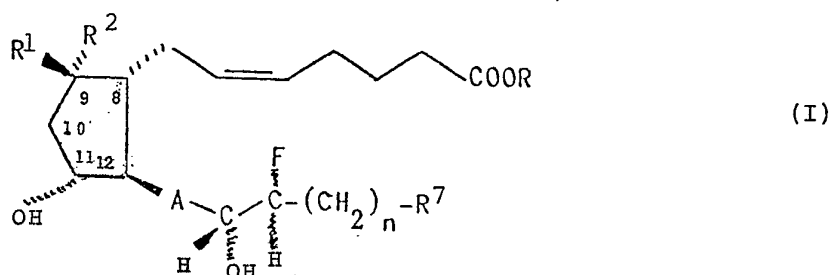
Eksempel 14

En 1 M opløsning af CH₂N₂ i diethylether dryppes i en opløsning af 18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-16(S)-fluor-PGF_{2α}-11,15-bis-THP-ether (0,88 g) i diethylether (15 ml), indtil der opnås en vedvarende gul farve. Opløsningsmidlet fjernes, og den rå 18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-16(S)-fluor-PGF_{2α}-methylester-11,15-bis-THP-ether opløses i en blanding af acetone (10 ml) og 0,25 N opløsning af oxalsyre (10 ml). Opløsningen varmes ved 40°C i 8 timer, dernæst afdampes acetonen under vakuum, og remanensen ekstraheres gentagne gange med diethylether. De forenede ekstrakter vaskes med mættet vandig ammoniumsulfat-opløsning, tørres og indampes til tørhed; remanensen kromatograferes på silikagel under anvendelse af ethylacetat-n-hexan 8:2 som elueringsmiddel, hvilket giver 0,480 mg ren 18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-16(S)-fluor-PGF_{2α}-methylester

$[\alpha]_D^{EtOH} +7,0^0$; $[\alpha]_{365}^{EtOH} +23,2^0$.

PATENTKRAV

1. Optisk aktive eller racemiske 16-fluor-prostaglandin-derivater til anvendelse som abortfremkaldende midler, KENDETEGNET ved, at de har den almene formel (I)



hvor

R betegner hydrogen, en (C₁-C₁₂)alkylgruppe eller en kation af en farmaceutisk acceptabel base,

R¹ betegner hydrogen, R² betegner hydroxy, eller R¹ og R² betegner tilsammen oxo,

A betegner trans-CH=CH- eller -C≡C-,

n betegner et helt tal på 1 eller 3,

R⁷ betegner, når A er trans-CH=CH-, en cycloalkylgruppe indeholdende 3 til 7 ringcarbonatomer, mens R⁷, når A betegner -C≡C-, betegner methyl, cycloalkyl indeholdende 3 til 7 ringcarbonatomer eller phenyl, som eventuelt er substitueret med én substituent i form af halogen, (C₁-C₆)alkoxy eller trihalogenmethyl.

2. Prostaglandin-derivat ifølge krav 1, KENDETEGNET ved, at det er

18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-16(R,S)-fluor-13,14-dehydro-PGF_{2α},

18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-16R-fluor-13,14-dehydro-PGF_{2α'},

18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-16S-fluor-13,14-dehydro-PGF_{2α'},

eller (C₁-C₁₂)alkylestere eller farmaceutisk acceptable salte deraf.

3. Prostaglandin-derivat ifølge krav 1, KENDETEGNET ved, at det er

16(S,R)-fluor-18,19,20-trinor-17-phenyl-13,14-dehydro-PGF_{2α}

eller (C₁-C₁₂)alkylestere eller farmaceutisk acceptable salte deraf.

4. Prostaglandin-derivat ifølge krav 1, KENDETEGNET ved, at det er

18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-16(S,R)-fluor-PGE₂,

eller (C₁-C₁₂)alkylestere eller farmaceutisk acceptable salte deraf.

5. Prostaglandin-derivat ifølge krav 1, KENDETEGNET ved, at det er

18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-16S-fluor-PGF_{2α}

eller (C₁-C₁₂)alkylestere eller farmaceutisk acceptable salte deraf.

6. Prostaglandin-derivat ifølge krav 1, KENDETEGNET ved, at det er

18,19,20-trinor-17-cyclohexyl-16S-fluor-13,14-dehydro-PGE₂ eller

(C₁-C₁₂)alkylestere eller farmaceutisk acceptable salte deraf.

Fremdragne publikationer:

DK ansøgninger nr. 1935/73, 4154/74.