



19 ES	20	NUMERO	437.530	21 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION		

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO P 24 22 924	11 de mayo de 1.974	REP. FEDERAL ALEMANA

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C//A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	----------------------------------------------	--------------------------------------

53 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DE ACIDO 13-TIAPROSTANICO.

71 SOLICITANTE (ES)
MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG, entidad alemana

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
61 Darmstadt, República Federal Alemana.

72 INVENTOR (ES)
Dr. Hans-Eckart Radunz, Dr. Josef Krämer, Dr. Manfred Baumgarth,
Dr. Dieter Orth

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
GOMEZ-ACEHO

3.^a COPIA

PATENTE DE INVENCION

pe-2422924.

| 437530 |

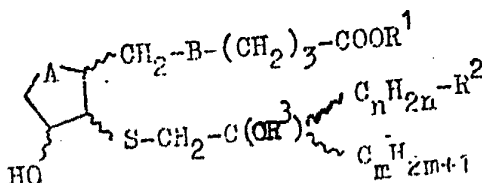
Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DE
ACIDO 13-TIAPROSTANICO.

Solicitante: MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER
HAFTUNG, entidad alemana, residente en 61
Darmstadt, República Federal Alemana.

La invención se refiere a nuevos derivados de ácido
13-tiaprostánico de fórmula general I



5 donde A significa $-\text{CO}-$ o $-\text{CHOH}-$, B significa $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}=\text{CH}-$, R^1 significa H o alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, m representa un número entero entre 0 y 5, n representa un número entero entre 0 y 3, o, cuando B es $-\text{CH}=\text{CH}-$, también 4, 5, 6, 7, 8 ó 9, R^2 significa alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, fenoxi, pirídilo, tienilo, naftilo, fenilo sustituido por F, Cl, Br, OH, OCH_3 o CF_3 , o fenoxi sustituido por F, Cl, Br, OH, OCH_3 , CH_3 o CF_3 , o, cuando B es $-\text{CH}=\text{CH}-$, también hidrógeno, fenilo o toliilo, y R^3 significa H, metilo o etilo y
10 una línea ondulada (\sim) indica que estos enlaces pueden estar en la posición α o β , así como sus sales fisiológicamente compatibles.

15 El cometido de la presente invención es la creación de nuevos medicamentos. Este cometido se solucionó por el hallazgo de nuevos compuestos de fórmula I que, debido a sus propiedades, se pueden emplear para la obtención de nuevos medicamentos.

20 Se ha descubierto que los derivados del ácido 13-tiaprostánico de fórmula I poseen valiosas propiedades farmacológicas. Así se presentan, por ejemplo, efectos reductores de la presión sanguínea, tal y como se indica, por ejemplo, en el gato narcotizado por barbitúricos en la infusión continua. En este ensayo se registra quimográficamente la presión sanguínea arterial. Las sustancias de ensayo se infunden durante un período de 10 minutos en solución acuosa de propilenglicol.
25

30 Además, los derivados del ácido 13-tiaprostánico de fórmula I muestran propiedades vasodilatorias, antiflogísticas, diuréticas, espasmolíticas de los bronquios, inhibidoras de la secreción de los jugos gástricos, de la agregación de los trombocitos, de la disociación de lípidos y de la liberación.

de noradrenalina, así como desentumecedores de las mucosas nasales, lo que asimismo se puede determinar según métodos para ello usuales. Los derivados de ácido prostánico de fórmula I pueden influenciar también la función del corpus luteum, el transporte del óvulo a través de la trompa uterina, la nidación y la fertilidad.

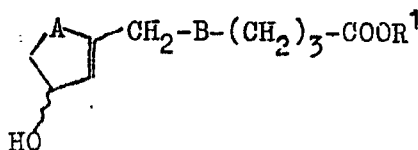
Los compuestos de fórmula I y/o sus sales fisiológicamente compatibles se pueden emplear, por lo tanto, como medicamentos y también como productos intermedios para la obtención de otros medicamentos.

Objeto de la invención son los compuestos de fórmula I donde A, B, R¹, R², m y n tienen los significados arriba indicados.

Los compuestos de fórmula I contienen como mínimo 3 átomos de carbono asimétricos en el anillo de cinco miembros. Si A significa -CHOH-, entonces se encuentran en el anillo cuatro centros de asimetría. En la cadena lateral de tioéter pueden presentarse ulteriores centros de asimetría. Los compuestos de fórmula I se pueden presentar, por lo tanto, en un número múltiple de formas estereoisómeras; se presentan, por lo general, como mezclas racémicas.

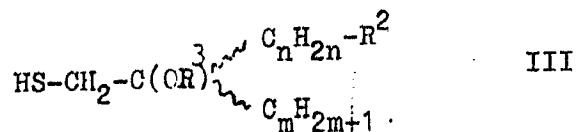
Objeto de la invención son, además de los distintos racematos y las mezclas racémicas, también los isómeros ópticamente activos de fórmula I.

Objeto de la invención es, además, un procedimiento para la obtención de un compuesto de fórmula I, así como de sus sales fisiológicamente compatibles, caracterizado porque un compuesto de fórmula II

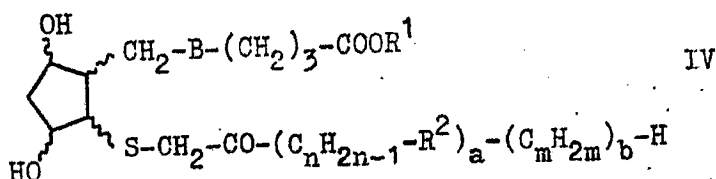


II

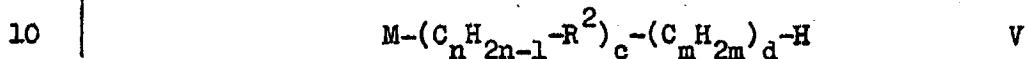
donde A, B y R¹ tienen los significados arriba indicados, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III



5 donde R², R³, m y n tienen los significados arriba indicados, o porque un compuesto de fórmula IV



donde a significa 1 ó 0 y b significa 0 ó 1 y B, R¹, R², m y n tienen los significados arriba indicados, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula V



15 donde M significa litio, MgCl, MgBr o MgJ, c significa 0 ó 1 y d significa 1 ó 0 y R², m y n tienen los significados arriba indicados, siendo a + b = 1, c + d = 1 y a + c = 1, o porque un compuesto, que por lo demás corresponde a la fórmula I, en el que, sin embargo, como mínimo un grupo hidroxilo y/o el grupo carbonilo y/o el grupo COOR¹ se presenta en forma funcionalmente modificada, se hace reaccionar con un agente solvolyzante, y/o, porque un compuesto de fórmula I (A = -CO-) se transforma por reacción con un agente reductor en otro compuesto de fórmula I (A = -CHOH-), y/o porque un compuesto de fórmula

20

la I ($R^1 = H$) se transforma por reacción con un agente esterificador en otro compuesto de fórmula I ($R^1 =$ alquilo con 1 a 4 átomos de carbono), y/o porque un compuesto de fórmula I se transforma por reacción con un agente solvolizante en otro compuesto de fórmula I, y/o, porque un compuesto de fórmula I se disocia en sus racematos y/o enantiómeros, y/o, porque un ácido de fórmula I ($R^1 = H$) se transforma por tratamiento con una base en una de sus sales fisiológicamente compatibles, o de una de sus sales se libera por tratamiento con un ácido.

Asimismo son objeto de la invención los preparados farmacéuticos que contienen como mínimo un compuesto de fórmula I y/o una de sus sales fisiológicamente compatibles, así como un procedimiento para la obtención de preparados farmacéuticos, caracterizado porque un compuesto de fórmula I, junto con, como mínimo, un excipiente o sustancia auxiliar sólida, líquida o semilíquida, y en caso dado junto con una ulterior sustancia activa, se ponen en una forma de dosificación adecuada.

Cuando A significa un grupo $-CHOH-$, el grupo OH puede estar en la posición α o β .

Cuando B significa un resto 1,2-vinileno éste estará preferentemente cis-sustituído.

En las fórmulas anteriores significa R^1 especialmente hidrógeno, pero también puede ser un resto alquilo, preferentemente uno sin ramificar con hasta 4 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo o n-butilo, pero también uno ramificado, tal como isopropilo o terc.butilo.

m es preferentemente 0, 1 ó 2, preferentemente, sin embargo, también 5, cuando n es asimismo 5 y R^2 es H.

$C_m H_{2m+1}$ es, por lo tanto, además de hidrógeno ($m =$

= 0) alquilo con 1 a 5 átomos de carbono, preferentemente sin ramificar, tal como metilo, etilo, propilo, butilo o pentilo; pero también ramificado, tal como isopropilo o isobutilo.

5 Cuando B es $-\text{CH}=\text{CH}-$ y R^2 es H, n significa preferentemente 5, 6 ó 7. Cuando R^2 es distinto a H, n significa preferentemente 0 ó 1.

10 En aquellos compuestos de fórmula I, donde C_nH_{2n} es un resto alquileno ramificado, el resto $\text{C}_m\text{H}_{2m+1}$ será, debido al posible impedimento estérico, por regla general un resto alquilo sin ramificar, preferentemente metilo o etilo, especialmente cuando la ramificación en C_nH_{2n} se encuentre en la posición 1. En caso de que C_nH_{2n} sea un resto alquileno ramificado entonces está, por lo general, una ramificación que sin embargo se presente en caso dado en $\text{C}_m\text{H}_{2m+1}$, lo más separado posible de la posición 1.

20 C_nH_{2n} significa, además de un enlace C-C o bien C-O sencillo ($n = 0$, R^2 distinto a H), alquileno con 1 a 3 átomos de carbono, preferentemente metileno, etilideno o isopropilideno. Cuando B es $-\text{CH}=\text{CH}-$, C_nH_{2n} puede significar, además, alquileno con 4 a 9 átomos de carbono, alquileno preferentemente sin ramificar con 4 a 9 átomos de carbono, tal como tetrametileno, pentametileno, hexametileno o heptametileno, pero también alquileno ramificado con 4 a 9 átomos de carbono, tal como $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$,
25 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
30 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_6-$ ó $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-(\text{CH}_2)_6-$.

En la agrupación $C_n H_{2n} - R^2$, con $R^2 = H$, se trata por lo tanto, además de hidrógeno, preferentemente de alquilo con 1 a 9 átomos de carbono, preferentemente alquilo sin ramificar, tal como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo o nonilo, ante todo, también sin embargo de un resto alquilo ramificado especialmente en la posición 1, con 3 a 9 átomos de carbono, tal como isopropilo, sec. butilo, terc. butilo, 1-metilbutilo, 1-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-metilhexilo, 1,1-dimetilpentilo, 1-etilpentilo, 1,1-dimetilhexilo, 1,1-dimetilheptilo, 1,3,3-trimetilbutilo ó 1,1,2,2-tetrametilpropilo; pero, por ejemplo, también de 3,3-dimetilbutilo ó 4,4-dimetilpentilo.

R^2 significa metoxi, etoxi, fenoxi, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 1-naftilo, 2-naftilo, fenilo sustituido una, dos o tres veces por F, Cl, Br, OH, OCH_3 o CF_3 , o fenoxi sustituido una, dos o tres veces por F, Cl, Br, OH, OCH_3 , CH_3 o CF_3 . Cuando B es $-CH=CH-$ entonces R^2 puede significar también hidrógeno, fenilo o toliilo. Cuando R^2 es un resto fenilo sustituido o un resto fenoxi sustituido entonces éste estará preferentemente sustituido en forma sencilla, encontrándose el sustituyente en la posición o, especialmente sin embargo también en la posición m ó p.

R^2 es, por lo tanto, preferentemente m-flúorfenilo, p-flúorfenilo, m-clorofenilo, p-clorofenilo, p-bromofenilo, p-hidroxifenilo, p-metoxifenilo, m-trifluormetilfenilo, p-trifluormetilfenilo, fenoxi, m-flúorfenoxi, p-flúorfenoxi, m-clorofenoxi, p-clorofenoxi, p-bromofenoxi, p-hidroxifenoxi, p-metoxifenoxi, p-metilfenoxi, m-trifluormetilfenoxi o p-trifluormetilfenoxi, pero también, por ejemplo, 2,4-dicloro-, 3,4-di-

cloro-, 2,4-dibromo-, 2,4-dimetil-, 3,4-dimetil-, 2,4-dimetoxi-, 2,3-dimetoxi-, 2,4,6-trimetil- ó 3,4,5-trimetoxifenilo o -fenoxi.

5 R^3 significa, además de metilo o etilo, preferentemente hidrógeno.

Tienen especial preferencia aquellos compuestos de fórmula I donde como mínimo uno de los símbolos R^1 , R^2 , R^3 , A, m y n tiene uno de los significados antes indicados.

10 Algunos de estos grupos de compuestos preferentes se pueden caracterizar por las siguientes fórmulas parciales Ia a Im que, por lo demás corresponden a la fórmula I y en las cuales los símbolos no designados con más detalle tienen los significados indicados en la fórmula I, donde sin embargo

en Ia $R^1 = H$,

15 en Ib $R^1 = \text{metilo o etilo}$,

en Ic $A = -CO-$,

en Id $A = -CHOH$,

en Ie $B = -CH=CH-$,

en If $n = 0 \text{ ó } 1$,

20 en Ig $m = 1$,

en Ih $R^2 = \text{m-flúorfenilo, p-flúorfenilo, m-clorofenilo, p-clorofenilo, m-flúorfenoxi, p-flúorfenoxi, m-clorofenoxi o p-clorofenoxi}$,

25 en Ii $R^1 = R^3 = H$, $A = -CO-$, $B = -CH_2-CH_2-$ y $R^2 = \text{m-flúorfenilo, p-flúorfenilo, m-clorofenilo, p-clorofenilo, m-flúorfenoxi, p-flúorfenoxi, m-clorofenoxi o p-clorofenoxi}$,

en Ij $R^1 = \text{metilo o etilo}$, $R^3 = H$, $A = -CO-$, $B = -CH_2-CH_2-$ y $R^2 = \text{m-flúorfenilo, p-flúorfenilo, m-clorofenilo, p-clorofenilo, m-flúorfenoxi, p-flúorfenoxi, m-clorofenoxi o p-clorofenoxi}$,

30 en Ik $R^1 = R^3 = H$, $A = -CHOH-$, $B = -CH_2-CH_2-$ y $R^2 = \text{m-flúorfenilo, p-flúorfenilo, m-clorofenilo, p-clorofenilo, m-flúorfenoxi, p-flúorfenoxi, m-clorofenoxi o p-clorofenoxi}$,

en II R^1 =metilo o etilo, R^3 =H, A= -CHOH-, B = -CH₂-CH₂-y
 R^2 = m-flúorfenilo, p-flúorfenilo, m-clorofenilo, p-clorofeni
lo, m-flúorfenoxi, p-flúorfenoxi, m-clorofenoxi ó p-clorofe-
noxi,

5 en Im R^1 =H, metilo o etilo, R^3 =H, A= -CO- o -CHOH-,
B = -CH=CH-, C_nH_{2n}-R² = pentilo, hexilo, heptilo, l-metilpen-
tilo ó 1,1-dimetilpentilo y C_mH_{2m+1} = H o metilo.

10 Los compuestos de fórmula I están estructuralmente
emparentados con las prostaglandinas que se derivan del ácido
7-(2-octilciclopentil)-heptánico (ácido prostánico). Los com-
puestos de fórmula I se derivan del ácido 13-tiaprostánico.

M significa preferentemente MgCl o MgBr.

15 En las reacciones descritas a continuación para la
obtención de los compuestos de partida, pero también de los
compuestos de fórmula I, se trata de procedimientos de analo-
gía. Sus condiciones de reacción se pueden tomar de las obras
standard de la química orgánica preparativa, por ejemplo,
HOUBEN-WEYL, Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme
Verlag, Stuttgart ó ORGANIC SYNTHESSES, J. Wiley, New York -
20 London - Sydney.

25 Los compuestos de fórmula II a V son conocidos o se
pueden obtener de compuestos conocidos, en analogía a proce-
dimientos conocidos. Así, por ejemplo, el 7-(3-hidroxi-5-
oxo-1-ciclopentenil)-5-heptenato de metilo se describe en
TETRAHEDRON LETTERS, 1973, cuaderno 25, páginas 2313 - 2316.
El ácido 7-(3-hidroxi-5-oxo-1-ciclopentenil)-heptánico se des-
cribe, por ejemplo, en REC.TRAV.CHIM. 87, páginas 1421 - 1434
(1968). El ácido 7-(3,5-dihidroxi-1-ciclopentenil)-heptánico
30 se puede obtener de éste por reducción del grupo carbonilo
con un agente reductor adecuado, preferentemente un hidruro

de metal complejo. Los tioles de fórmula III se obtienen de los correspondientes $2-(C_n H_{2n} - R^1) - 2-C_m H_{2m+1}$ -oxiranos por reacción con H_2S . Los compuestos de fórmula IV se obtienen, por ejemplo, de los derivados de ciclopenteno de fórmula II por
5 adición de un cetal etilénico de un compuesto de fórmula $HS-CH_2-CO-(C_n H_{2n-1} - R^2)_a - (C_m H_{2m})_b - H$ e hidrólisis.

Los compuestos, que por lo demás corresponden a la fórmula I, donde sin embargo como mínimo un grupo hidroxil y/o un grupo carbonilo y/o un grupo $COOR^1$ se presenta en forma
10 funcionalmente modificada, se pueden obtener preferentemente según los procedimientos con los que también se obtienen los compuestos de fórmula I, partiendo sin embargo de productos previos en los cuales los correspondientes grupos hidroxil y/o un grupo carbonilo y/o un grupo $COOR^1$ se presentan en forma
15 funcionalmente modificada. Los restos, mediante los cuales están funcionalmente modificados los grupos mencionados se deberán poder disociar fácilmente, por regla general ser, sin embargo, estables con respecto a los compuestos de fórmula V.

En los grupos OH funcionalmente modificados se trata de grupos OH esterificados, por ejemplo, con un ácido carboxílico o sulfónico saturado o insaturado, alifático, cicloalifático o aromático, sustituido o insustituido, o también con un ácido inorgánico. Los ésteres de ácido carboxílico preferentes se derivan de ácidos grasos que contienen 1 a 18, preferentemente 1 a 6 átomos de carbono, tales como ácido fórmico, acético, butírico o isobutírico, pero también, por ejemplo, de ácido pivalínico, tricloroacético, benzoico, p-nitrobenzoico, palmitínico, estearínico u oléico. Los ésteres de ácido sulfónico preferentes se derivan de ácidos alquilsulfónicos con 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, ácido metano-

20
25
30

o etanosulfónico, o de ácidos arilsulfónicos con 6 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, ácido benceno-, p-tolueno-, 1- y 2-naftalinsulfónico, pero también de ácidos sulfónicos sustituidos, tales como el ácido 2-hidroxietano- ó 4-bromobencenosulfónico. Los ésteres de ácido inorgánico preferentes son los sulfatos y fosfatos.

Los grupos OH funcionalmente modificados se pueden presentar también en forma eterada, por ejemplo, como aralcoxi con preferentemente 7 a 19 átomos de carbono, tal como benciloxi, p-metilbenciloxi, 1- y 2-feniletoksi, difenilmetoksi, trifenilmetoksi, o 1- ó 2-naftilmetoksi; alcoxi con preferentemente hasta 6 átomos de carbono, especialmente metoxi, etoxi o terobutoxi; tetrahidropiranioloxi; o trialkilsililoxi, preferentemente trimetilsililoxi.

Los grupos ceto pueden estar preferentemente funcionalmente modificados como hemiacetales, tales como $-C(OH)(OR^4)-$, cetales tales como $-C(OR^4)_2$ o cetales cíclicos, por ejemplo, etilencetales, pudiendo los restos R^4 ser iguales o diferentes y significar, por regla general, restos alquilo con 1 a 6 átomos de carbono. Como los restos R^4 representan sin embargo sólo grupos protectores, que ya no aparecen en los productos finales de la presente invención, su naturaleza en sí no es crítica.

Grupos $COOR^1$ funcionalmente modificados, preferentes, son aquéllos que bajo condiciones de reacción benignas, ante todo en medio básico, neutro o sólo débilmente ácido, se pueden transformar en el grupo $COOR^1$. En los grupos $COOR^1$ funcionalmente modificados se trata preferentemente de $-CON^3$, $-CN$, $-C(=NH)OR^5$, $-C(=NR^5)OR^6$, $-COSR^5$, $-CSOR^5$, $-CSSR^5$, $-C(OR^5)_3$ o $-COOR^7$. R^5 y R^6 son iguales o diferentes y significan, ade-

más de H, un resto orgánico de bajo peso molecular, cuya naturaleza no es en sí crítica, ya que no aparece en los productos finales de la presente invención, por ejemplo, alquilo con hasta 6 átomos de carbono. R⁷ puede tener en sí los significados indicados para R⁵ y R⁶ con excepción del indicado para R¹. R⁷ significa, especialmente, un resto orgánico de silicio, preferentemente un grupo trialquilsililo, tal como trimetilsililo o dimetil-terc.butilsililo.

La reacción de un compuesto de fórmula II con un tiol de fórmula III se efectúa, por regla general, en presencia de un catalizador básico y en presencia o bajo ausencia de un disolvente inerte, a temperaturas entre unos -20 y +50°C, preferentemente entre 0 y 30°. Como disolventes son adecuados, preferentemente, los alcoholes tales como metanol o etanol, además los hidrocarburos tales como benceno o tolueno; también el agua o el amoniaco líquido. Catalizadores básicos adecuados son, por ejemplo, los hidróxidos de metal alcalino o de metal alcalino-térreo, tales como NaOH, KOH o Ca(OH)₂; alcoholatos de metal alcalino, tales como NaOCH₃, NaOC₂H₅ o K-terc.-C₄H₉; sales básicas, preferentemente carbonatos o acetatos, tales como K₂CO₃ o NaOCOCH₃; amoniaco; aminas tales como trietilamina, terc.butilamina, ciclohexilamina, dicitclohexilamina, dimetilaniлина, piperidina, pirrolidina, piridina, quinolina, diazabicyclo-[2,2,2]-octano o diazabicyclo-[3,4,0]-noneno; o los hidróxidos amónicos cuaternarios, tales como hidróxido de amonio tetrametílico o hidróxido de amonio benciltrimetílico.

La reacción de una cetona de fórmula IV con un compuesto organometálico de fórmula V se efectúa en los disolventes usuales para tales reacciones, preferentemente éteres, tales como dietiléter, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano

(THF), hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, o también en mezclas de estos disolventes, preferentemente a temperaturas entre unos -25 y $+20^{\circ}$.

5 La reacción de los compuestos que por lo demás corresponden a la fórmula I, en donde, sin embargo, como mínimo un grupo hidroxil y/o el grupo carbonilo y/o el grupo COOR^1 se presentan en forma funcionalmente modificada, con agentes solvolizantes se efectúa, por ejemplo, a temperaturas entre -20 y $+40^{\circ}$. Por regla general se trabaja en presencia de un catalizador ácido, preferentemente básico, bajo empleo de un disolvente inerte.

15 Agentes solvolizantes son, preferentemente, los agentes hidrolizantes, tales como agua pura o agua en mezcla con disolventes orgánicos, en la mayoría de los casos en presencia de un catalizador ácido o básico. Como disolventes orgánicos entran en consideración, por ejemplo, los alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, terc-butílico alcohol, alcohol amílico, 2-metoxietanol o 2-etoxietanol; éteres tales como dietiléter, THF, dioxano y etilenglicoldimetiléter, ácidos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico o ácido butírico; ésteres tales como acetato de etilo o acetato de butilo; cetonas tales como acetona; amidas tales como dimetilformamida (DMF) o hexametil fósforotriamida (HMPT); nitrilos tal como acetonitrilo; sulfóxidos tal como sulfóxido dimetílico (DMSO); sulfonas tal como S,S-dióxido de tetrahidrotiofeno; así como las mezclas de estos disolventes.

25 Como catalizadores ácidos son adecuados en una solvolisis los ácidos inorgánicos, por ejemplo, el ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico o bromhídrico; los ácidos orgáni-

30

cos tales como ácido cloroacético, ácido tricloroacético o ácido trifluoroacético, ácido metan-, etan-, benceno- o p-toluenosulfónico. Como catalizadores básicos se emplean en una solvólisis de éstas convenientemente hidróxidos de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, tales como hidróxido sódico, potásico o cálcico, o sales básicas, tales como carbonato sódico o potásico. También se pueden emplear bases orgánicas, por ejemplo, etil-, dietil-, trietil-, isopropil-, n-butil- o tri-n-butilamina, etanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, dimetilanilina, pirrolidina, piperidina, morfolina, piridina, α -picolina o quinolina; los hidróxidos amónicos cuaternarios, tales como, por ejemplo, hidróxido de amonio tetrametilico, o hidróxido de amonio benciltrimetilico se pueden emplear como catalizadores básicos. En lugar de un disolvente se puede emplear un exceso de catalizador.

Los tiempos de solvólisis se encuentran entre aproximadamente 1 hora y unas 48 horas; se trabaja a temperaturas entre unos -5° y unos 80° , preferentemente a temperatura ambiente.

Un compuesto de fórmula I ($A = -CO-$) se puede reducir, por ejemplo, con hidruros de metal, especialmente con hidruros de metal complejos, al correspondiente alcohol. El potencial de reducción de los hidruros no debe ser tan grande como para que varíe el grupo $COOR^1$. Son adecuados, por ejemplo, el borohidruro sódico, en caso dado en presencia de bromuro de litio, además, borohidruro de litio, especialmente también los borohidruros trialquílicos complejos, tales como hexillimonilborano de litio o hidruros de boro, tal como hidruro de litio-perhidro-9b-borafenalilo; borohidruro de calcio, borohidruro de magnesio, hidruros de litio- y sodio- al-

coxialuminio, por ejemplo, $\text{LiAl}(\text{O-terc.-C}_4\text{H}_9)_3\text{H}$, trialcoxiborohidruros de sodio, por ejemplo, trimetoxiborohidruro sódico,

La reducción se efectúa convenientemente en un disolvente inerte, por ejemplo, en un alcohol, tal como metanol, etanol o alcohol isopropílico, en un éter tal como dietiléter, tetrahidrofurano o dioxano, o también en agua o bien en mezclas de estos disolventes a temperaturas entre -20° y 40° , preferentemente a temperatura ambiente. Los tiempos de reacción se encuentran en la mayoría de los casos entre 15 minutos y 6 horas.

Un éster de fórmula I ($\text{R}^1 =$ alquilo con 1 a 4 átomos de carbono) se puede obtener de un ácido de fórmula I ($\text{R}^1 = \text{H}$) por reacción con un agente esterificante. Agentes esterificantes son, por ejemplo, los alcoholes con hasta 4 átomos de carbono, preferentemente en presencia de un ácido inorgánico u orgánico, tal como HCl , HBr , HJ , H_2SO_4 , H_3PO_4 , ácido trifluoracético, de un ácido sulfónico, tal como ácido benceno sulfónico o ácido p-toluenosulfónico, o de un intercambiador de iones ácido; diazoalcanos con hasta 4 átomos de carbono, preferentemente diazometano; olefinas (por ejemplo isobutileno), preferentemente en presencia de catalizadores ácidos (por ejemplo, ZnCl_2 , BF_3 , H_2SO_4 , ácido arilsulfónico, ácido pirofosfórico, ácido bórico, ácido oxálico); haluros alquílicos con hasta 4 átomos de carbono, preferentemente bromuros, tales como bromuro etílico, propílico, isopropílico o butílico, pero también los cloruros o ioduros correspondientes; ésteres alquílicos de ácido carboxílico o ácido sulfónico, pudiendo el resto ácido ser arbitrario y el resto alquilo contener hasta 4 átomos de carbono, preferentemente acetato, formiato, metilsulfonato, etilsulfonato o p-toluenosulfonato de

metilo, de etilo, de propilo, de isopropilo o de butilo; y es especialmente también el éster de ácido dialquilsulfúrico con hasta 4 átomos de carbono, tal como sulfato dimetílico o sulfato dietílico.

5 La esterificación se efectúa convenientemente en un disolvente inerte, preferentemente anhidro, por ejemplo en un éter tal como dietiléter, o THF, o en un alcohol, preferentemente en uno de los alcoholes mencionados, con hasta 4 átomos de carbono, o también en un hidrocarburo, tal como éster de petróleo, hexano, benceno o tolueno, o en mezclas de estos disolventes a temperaturas entre -10° y 40° , preferentemente a temperatura ambiente. Los tiempos de reacción se encuentran por regla general entre 30 minutos y 20 horas.

15 Los ésteres de fórmula I ($R^1 =$ alquilo con 1 a 4 átomos de carbono) se pueden transformar por solvólisis en otros compuestos de fórmula I (preferentemente con $R^1 = H$). Tiene preferencia la hidrólisis básica a los ácidos de fórmula I (o bien a sus sales). Se trabaja preferentemente en medios acuosos, por ejemplo, en mezclas de agua con alcoholes, preferentemente alcanoles inferiores, tales como metanol o etanol, o con éteres, tales como etilenglicol o metiléter, etilenglicoldimetiléter, THF o dioxano, a temperaturas entre 0° y 40° , preferentemente a temperatura ambiente. Los tiempos de reacción ascienden aproximadamente desde 1 hora a 12 horas.

25 Los ácidos carboxílicos libres de fórmula I ($R^1 = H$) se pueden transformar, por reacción con una base, en una de sus sales metálicas o bien amónicas fisiológicamente compatibles. Como sales entran especialmente en consideración las sales del sodio, potasio, magnesio, calcio y amonio, además
30 las sales de amonio sustituido, tales como, por ejemplo, las sa

les de dimetil- y dietilamonio, monoetanol-, dietanol- y trietanol-amonio, ciclohexilamonio, diciticlohexilamonio y dibenciletilendiamonio. A la inversa, los ácidos de fórmula I se pueden liberar de sus sales metálicas y amónicas mediante 5 tratamientos con ácidos, ante todo con ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico.

Los compuestos de fórmula I se obtienen en la mayoría de los casos como mezclas de distintas formas estereoisó-
10 meras, es decir, por regla general, como mezclas de racematos. Los racematos se pueden aislar de las mezclas de racematos y obtener en forma pura, por ejemplo, por recristalización de los compuestos mismos o de derivados de buena cristalización, por destilación, especialmente sin embargo por métodos cromatográficos, entrando en consideración tanto los métodos cromatográficos de absorción como de distribución, así como formas 15 mixtas.

Los racematos se pueden separar según métodos conocidos, tal y como se indican en la literatura, en sus antípodas ópticos. Se da preferencia al método de la separación química. Así, una base ópticamente activa se puede hacer reaccionar con el grupo carboxilo de un compuesto de fórmula I. Por 20 ejemplo, las sales diastereómeras de aminoésteres se pueden formar con aminas ópticamente activas, tales como quinina, cinconidina, brucina, cinconina, hidroxihidrindamina, morfina, 25 l-feniletilamina, l-naftiletilamina, feniloxinaftilmetilamina, quinidina, estriquina, aminoácidos básicos tales como lisina, arginina. En forma similar se pueden obtener los éster-diastereómeros por esterificación de ácidos carboxílicos de fórmula I ($R^1 = H$) con alcoholes ópticamente activos, 30 tales como borneol, mentol, octanol-2. Las sales diastereóme-

ras obtenidas, o bien los ésteres, se pueden separar por cristalización y de la mezcla liberar los compuestos ópticamente activos.

5 Pero también los otros grupos funcionales existentes en los compuestos de fórmula I se pueden emplear para la formación de diastereómeros. Así, por ejemplo, se pueden esterificar los grupos OH con ácidos ópticamente activos, tales como ácido (+)- y (-)-tartárico o ácido canférico o reaccionar
10 los grupos ceto con hidracinas ópticamente activas, tal como mentilhidracina y de estos derivados obtener los enantiómeros puros.

Además, naturalmente es posible obtener compuestos ópticamente activos según los métodos descritos empleando productos de partida que ya sean ópticamente activos.

15 Los nuevos compuestos se pueden emplear en mezcla con excipientes medicinales sólidos, líquidos y/o semilíquidos como medicamentos en la medicina humana o veterinaria. Como sustancias excipiente entran en consideración aquellos productos orgánicos o inorgánicos que sean adecuados para
20 aplicación parenteral, enteral o topical y que no reaccionen con los nuevos compuestos, tales como, por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, polietilenglicoles, gelatina, lactosa, fécula, estearato de magnesio, talco, vaselina, colessterina. Para la aplicación parenteral sirven especialmente las soluciones, preferentemente las soluciones ole-
25 ginosas o acuosas, así como las suspensiones, emulsiones o implantados. Para la aplicación enteral son adecuadas las tabletas, grageas, jarabes, zumos o supositorios, para la aplicación topical los ungüentos, cremas o polvos. Los preparados
30 indicados pueden estar en caso dado esterilizados o mezclados

con agentes auxiliares tales como agentes de lubricación, conservación, estabilización o humectación, emulsionantes, sales para influenciar la presión osmótica, sustancias de tampón, colorantes, sazonantes y/o aromatizantes.

5 Las sustancias se administran preferentemente en una dosificación de 0,01 a 200 mg por unidad de dosificación; la dosificación depende de las especies a tratar, de la forma de aplicación y de la finalidad de tratamiento, por lo que puede sobrepasar o quedar por debajo de los valores arriba in-
10 dicados.

Los espectros infrarrojo (IR) se caracterizaron por indicación de las bandas principales (como película).

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se midieron en CDCl_3 contra tetrametilsilano y se caracterizaron por indicación de las señales en ppm; aquí significan
15 m = multiplet, q = cuartet, t = triplet, d = duplet y s = singlet.

Cada uno de los compuestos de fórmula I mencionados en los ejemplos siguientes es especialmente adecuado para la
20 obtención de medicamentos.

Ejemplo 1

Se funden 0,3 g de ácido 7-(3-hidroxi-5-oxo-1-ciclopentenil)-heptánico, se agregan 0,6 g de 2-hidroxi-3-p-flúorfenoxi-2-metil-propiltiol, se enfría a 0° , se agregan 0,4
25 cc de piperidina, se deja reposar durante 45 minutos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se mezcla entonces con 15 cc de CHCl_3 y 4 cc de HCl acuoso 1-n, la fase orgánica se separa, la fase acuosa se extrae con CHCl_3 , las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, se seca sobre MgSO_4 , el disol-
30 vente se separa por destilación y después de purificar cromat-

tográficamente (gel de sílice/cloroformo : metanol = 9:1) se obtiene, como aceite, el ácido 11,15-dihidroxi-15-metil-16-p-flúorfenoxi-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostánico,

IR: 1215, 1500, 1710, 1740 y 3350 cm^{-1} ;

5 RMN: 1,4 (s), 2,3 (t), 3,9 (s), 4,3 (m), 6,8 - 7,1 (m).

En forma análoga se obtiene de ácido 7-(3-hidroxi-5-oxo-1-ciclopentenil)-heptánico por reacción con un tiol de fórmula III correspondiente: ácido 11,15-dihidroxi-15-metil-16-fenoxi-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostánico, ácido 10 11,15-dihidroxi-15-metil-16-p-clorofenoxi-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostánico, ácido 11,15-dihidroxi-15-metil-16-p-bromofenoxi-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostánico, ácido 11,15-dihidroxi-15-metil-16-p-hidroxifenoxi-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostánico, ácido 11,15-dihidroxi-15-metil-16-p-metoxifenoxi-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostánico, ácido 11,15-dihidroxi-15-metil-16-p-toliloxi-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostánico, ácido 11,15-dihidroxi-15-metil-16-m-clorofenoxi-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostánico, ácido 11,15-dihidroxi-15-metil-16-m-tri-20 flúormetilfenoxi-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostánico, ácido 11,15-dihidroxi-15-metil-16-p-triflúormetilfenoxi-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostánico, ácido 11,15-dihidroxi-15-metil-16-(2,4-diclorofenoxi)-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostánico, ácido 11,15-dihidroxi-15-metil-16-(2,4-dimetoxifenoxi)-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostánico, ácido 11,15-dihidroxi-15-metil-16-(2,4,6-trimetilfenoxi)-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostánico, ácido 11,15-dihidroxi-15-metil-16-(3,4,5-trimetoxifenoxi)-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostánico, ácido 11,15-dihidroxi-15-metil-16-metoxi-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostánico, ácido 30 11,15-dihidroxi-15-metil-16-etoxi-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-te

tranor-prostánico, ácido 11,15-dihidroxi-16-fenoxi-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostánico, ácido 11,15-dihidroxi-16-p-fluorfenoxi-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostánico, ácido 11,15-dihidroxi-16-p-clorofenoxi-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostánico, ácido 11,15-dihidroxi-16-p-trifluormetilfenoxi-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostánico, ácido 11,15-dihidroxi-16-p-metoxifenoxi-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostánico, ácido 11,15-dihidroxi-16-m-trifluormetilfenoxi-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostánico,
10 IR: 1160, 1230, 1490, 1590, 1700, 1730, 2950 y 3410 cm^{-1}
RMN: 2,3 (t), 4,1 (m), 4,2 - 4,5 (m), 7,0 - 7,5 (m).

Ejemplo 2

A una mezcla de 0,3 g de ácido 7-(3-hidroxi-5-oxo-1-ciclopentenil)-heptánico, 6 cc de etanol seco y 0,6 g de 2-p-fluorfenil-2-hidroxi-propiltiol se agregan, a 0°, 0,4 cc de piperidina, la mezcla se deja reposar durante 2 horas a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le agregan 20 cc de H_2O , 4 cc de HCl 1-n y 30 cc de CHCl_3 y se elabora como descrito en el ejemplo 1. Se obtiene, como aceite, el ácido 11,15-dihidroxi-15-p-fluorfenil-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostánico,
15
20 IR: 1220, 1505, 1605, 1708, 1740 y 3400 cm^{-1} ;
RMN: 1,61 (s), 2,3 (t), 4,2 (m), 6,9 - 7,15 (m), 7,3-7,5(m).

En forma análoga se obtienen de ácido 7-(3-hidroxi-5-oxo-1-ciclopentenil)-heptánico por reacción con un tiol de fórmula III correspondiente: ácido 11,15-dihidroxi-15-p-fluorfenil-9-oxo-13-tia-18,19,20-trinor-prostánico, ácido 11,15-dihidroxi-15-p-fluorfenil-9-oxo-13-tia-19,20-dinor-prostánico, ácido 11,15-dihidroxi-15-p-fluorfenil-9-oxo-13-tia-20-nor-prostánico, ácido 11,15-dihidroxi-15-p-fluorfenil-9-oxo-13-

- tia-prostánico, ácido 11,15-dihidroxi-15-p-clorofenil-9-oxo-13-tia-prostánico, ácido 11,15-dihidroxi-15-p-bromofenil-9-oxo-13-tia-prostánico, ácido 11,15-dihidroxi-15-p-hidroxifenil-9-oxo-13-tia-prostánico, ácido 11,15-dihidroxi-15-p-metoxifenil-9-oxo-13-tia-prostánico, ácido 11,15-dihidroxi-15-p-trifluormetilfenil-9-oxo-13-tia-prostánico, ácido 11,15-dihidroxi-15-(3,4,5-trimetoxifenil)-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostánico,
- 5
- IR: 1130, 1600, 1670, 1710, 1740, 2950, 3450 cm^{-1} ;
- 10 RMN: 1,63 (s), 2,3 (t), 3,8 (s), 4,23 (q), 5,4 (m), 6,63 (s), ácido 11,15-dihidroxi-15-metil-16-m-clorofenil-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostánico,
- IR: 1400, 1495, 1700, 1740, 2950, 3450 cm^{-1} ;
- 15 RMN: 1,25 (s), 2,35 (t), 4,3 (m), 5,6 (m), 7,0-7,4 (m), ácido 11,15-dihidroxi-15-p-flúorfenil-9-oxo-13-tia-16,17,18,19,20-pentanor-prostánico, ácido 11,15-dihidroxi-15-p-clorofenil-9-oxo-13-tia-16,17,18,19,20-pentanor-prostánico, ácido 11,15-dihidroxi-15-p-metoxifenil-9-oxo-13-tia-16,17,18,19,20-pentanor-prostánico, ácido 11,15-dihidroxi-15-p-trifluormetilfenil-9-oxo-13-tia-16,17,18,19,20-pentanor-prostánico,
- 20
- ácido 11,15-dihidroxi-16-p-flúorfenil-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostánico, ácido 11,15-dihidroxi-16-p-clorofenil-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostánico, ácido 11,15-dihidroxi-16-p-metoxifenil-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostánico, ácido 11,15-dihidroxi-16-p-trifluormetilfenil-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostánico, ácido 11,15-dihidroxi-15-(2-naftil)-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostánico,
- 25
- IR: 1600, 1705 - 1740 y 2900 - 3400 cm^{-1} ;
- 30 RMN: 1,76 (s), 2,28 (t), 4,2 (m), 7,42 (m), 7,8 (m); ácido 11,15-dihidroxi-15-m-clorofenil-9-oxo-13-tia-17,18,19,

20-tetranor-prostánico, ácido 11,15-dihidroxi-15-p-clorofenil-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostánico, IR: 1710, 1740 y 3400 cm^{-1} ; RMN: 1,65 (s), 2,3 (t), 4,25 (q), 7,3 (m).

5 Ejemplo 3

A una mezcla de 0,3 g de ácido 7-(3-hidroxi-5-oxo-1-ciclopentenil)-heptánico y 0,6 g de 2-hidroxi-3-p-flúorfenoxi-2-metil-propiltiol se agregan a 0° 0,4 cc de morfolina, se deja reposar durante 65 minutos a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se elabora como descrito en el ejemplo 1. Se obtiene, como aceite, el ácido 11,15-dihidroxi-16-p-flúorfenoxi-15-metil-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostánico.

En forma análoga se obtienen del ácido 7-(3-hidroxi-5-oxo-1-ciclopentenil)-heptánico por reacción con un tiol de fórmula III correspondiente: ácido 11,15-dihidroxi-15-p-flúorfenoximetil-9-oxo-13-tia-prostánico, ácido 11,15-dihidroxi-15-p-clorofenoximetil-9-oxo-13-tia-prostánico, ácido 11,15-dihidroxi-15-p-bromofenoximetil-9-oxo-13-tia-prostánico, ácido 11,15-dihidroxi-15-p-hidroxifenoximetil-9-oxo-13-tia-prostánico, ácido 11,15-dihidroxi-15-p-metoxifenoximetil-9-oxo-13-tia-prostánico, ácido 11,15-dihidroxi-15-p-trifluórmetilfenoximetil-9-oxo-13-tia-prostánico, ácido 11,15-dihidroxi-15-p-flúorbencil-9-oxo-13-tia-prostánico, ácido 11,15-dihidroxi-15-p-clorobencil-9-oxo-13-tia-prostánico y ácido 11,15-dihidroxi-15-p-metoxibencil-9-oxo-13-tia-prostánico.

25 Ejemplo 4

Se funden 0,3 g de ácido 7-(3-hidroxi-5-oxo-1-ciclopentenil)-5-heptánico, se agregan 0,6 g de 2-hidroxi-3-p-flúorfenoxi-2-metil-propiltiol, se enfría a 5°, se agregan 0,4 cc de piperidina, se deja reposar durante 45 minutos a temperatu

ra ambiente y la mezcla de reacción se elabora como descrito en el ejemplo 1. Se obtiene el ácido 11,15-dihidroxi-15-metil-16-p-flúorfenoxi-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-prosténico.

5 En forma análoga se obtienen del ácido 7-(3-hidroxi-5-oxo-1-ciclopentenil)-5-hepténico por reacción con un tiol de fórmula III correspondiente: ácido 11,15-dihidroxi-15-metil-16-fenoxi-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-prosténico, ácido 11,15-dihidroxi-15-metil-16-p-clorofenoxi-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-prosténico, ácido 11,15-dihidroxi-15-metil-16-p-bromofenoxi-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-prosténico, ácido 11,15-dihidroxi-15-metil-16-p-hidroxifenoxi-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-prosténico, ácido 11,15-dihidroxi-15-metil-16-p-metoxifenoxi-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-prosténico, ácido 11,15-dihidroxi-15-metil-16-p-toliloxi-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-prosténico, ácido 11,15-dihidroxi-15-metil-16-p-trifluórmetilfenoxi-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-prosténico, ácido 11,15-dihidroxi-15-metil-16-(2,4-diclorofenoxi)-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-prosténico, ácido 11,15-dihidroxi-15-metil-16-(2,4-dimetoxifenoxi)-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-prosténico, ácido 11,15-dihidroxi-15-metil-16-(2,4,6-trimetilfenoxi)-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-prosténico, ácido 11,15-dihidroxi-15-metil-16-(3,4,5-trimetoxifenoxi)-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-prosténico, ácido 11,15-dihidroxi-15-metil-16-metoxi-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-prosténico y el ácido 11,15-dihidroxi-15-metil-16-etoxi-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-prosténico.

Ejemplo 5

30 A una mezcla de 0,3 g de ácido 7-(3-hidroxi-5-oxo-1-ciclopentenil)-5-hepténico, 6 cc de etanol seco y 0,6 g de

2-p-flúorfenil-2-hidroxi-propiltiol se agregan, a 0°, 0,4 cc de piperidina, la mezcla se deja reposar durante 2 horas a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le agregan 20 cc de H₂O, 4 cc de HCl 1-n y 30 cc de CHCl₃ y se elabora como descrito en el ejemplo 1. Se obtiene el ácido 11,15-dihidroxi-15-p-flúorfenil-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-prosténico.

En forma análoga se obtienen del ácido 7-(3-hidroxi-5-oxo-1-ciclopentenil)-5-hepténico por reacción con un tiol de fórmula III correspondiente: ácido 11,15-dihidroxi-15-p-flúorfenil-9-oxo-13-tia-18,19,20-trinor-5-prosténico, ácido 11,15-dihidroxi-15-p-flúorfenil-9-oxo-13-tia-19,20-dinor-5-prosténico, ácido 11,15-dihidroxi-15-p-flúorfenil-9-oxo-13-tia-20-nor-5-prosténico, ácido 11,15-dihidroxi-15-p-flúorfenil-9-oxo-13-tia-5-prosténico, ácido 11,15-dihidroxi-15-p-clorofenil-9-oxo-13-tia-5-prosténico, ácido 11,15-dihidroxi-15-p-bromofenil-9-oxo-13-tia-5-prosténico, ácido 11,15-dihidroxi-15-p-hidroxifenil-9-oxo-13-tia-5-prosténico, ácido 11,15-dihidroxi-15-p-metoxifenil-9-oxo-13-tia-5-prosténico, ácido 11,15-dihidroxi-15-p-trifluormetilfenil-9-oxo-13-tia-5-prosténico, ácido 11,15-dihidroxi-16-p-flúorfenil-9-oxo-13-tia-5-prosténico, ácido 11,15-dihidroxi-16-p-clorofenil-9-oxo-13-tia-5-prosténico, ácido 11,15-dihidroxi-16-p-bromofenil-9-oxo-13-tia-5-prosténico, ácido 11,15-dihidroxi-16-p-hidroxifenil-9-oxo-13-tia-5-prosténico, ácido 11,15-dihidroxi-16-p-metoxifenil-9-oxo-13-tia-5-prosténico y ácido 11,15-dihidroxi-16-p-trifluormetilfenil-9-oxo-13-tia-5-prosténico.

Ejemplo 6

A una mezcla de 0,3 g de ácido 7-(3-hidroxi-5-oxo-1-ciclopentenil)-5-hepténico y 0,6 g de 2-hidroxi-3-p-flúor-

fenoxi-2-metil-propiltiol se agregan, a 0°C, 0,4 cc de morfolina, se deja reposar durante 65 minutos a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se elabora como descrito en el ejemplo 1. Se obtiene el ácido 11,15-dihidroxi-16-p-fluorfenoxi-15-metil-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-prosténico.

En forma análoga se obtienen del ácido 7-(3-hidroxi-5-oxo-1-ciclopentenil)-5-hepténico por reacción con un tiol de fórmula III correspondiente: ácido 11,15-dihidroxi-15-p-fluorfenoximetil-9-oxo-13-tia-5-prosténico, ácido 11,15-dihidroxi-15-p-clorofenoximetil-9-oxo-13-tia-5-prosténico, ácido 11,15-dihidroxi-15-p-bromofenoximetil-9-oxo-13-tia-5-prosténico, ácido 11,15-dihidroxi-15-p-hidroxifenoximetil-9-oxo-13-tia-5-prosténico, ácido 11,15-dihidroxi-15-p-metoxifenoximetil-9-oxo-13-tia-5-prosténico, ácido 11,15-dihidroxi-15-p-trifluormetilfenoximetil-9-oxo-13-tia-5-prosténico, ácido 11,15-dihidroxi-15-p-fluorbencil-9-oxo-13-tia-5-prosténico, ácido 11,15-dihidroxi-15-p-clorobencil-9-oxo-13-tia-5-prosténico y ácido 11,15-dihidroxi-15-p-metoxibencil-9-oxo-13-tia-5-prosténico.

Ejemplo 7

Análogo al ejemplo 4 se obtienen por reacción del ácido 7-(3-hidroxi-5-oxo-ciclopentenil)-5-hepténico con los tioles de fórmula III correspondientes: ácido 11,15-dihidroxi-9-oxo-13-tia-5-prosténico, ácido 11,15-dihidroxi-15-metil-9-oxo-13-tia-5-prosténico, ácido 11,15-dihidroxi-15,16-dimetil-9-oxo-13-tia-5-prosténico, ácido 11,15-dihidroxi-16,16-dimetil-9-oxo-13-tia-5-prosténico, ácido 11,15-dihidroxi-15,16,16-trimetil-9-oxo-13-tia-5-prosténico, ácido 11,15-dihidroxi-15-etil-9-oxo-13-tia-5-prosténico, ácido 11,15-dihidroxi-15-propil-9-oxo-13-tia-5-prosténico, ácido 11,15-dihidro-

xi-15-butil-9-oxo-13-tia-5-prosténico, y ácido 11,15-dihidroxi-15-pentil-9-oxo-13-tia-5-prosténico.

Ejemplo 8

5 Análogo al ejemplo 5 se obtienen por reacción del ácido 7-(3-hidroxi-5-oxo-ciclopentenil)-5-hepténico con los tioles de fórmula III correspondientes: ácido 11,15-dihidroxi-9-oxo-13-tia-20-homo-5-prosténico, ácido 11,15-dihidroxi-15-metil-9-oxo-13-tia-20-homo-5-prosténico, ácido 11,15-dihidroxi-15,16-dimetil-9-oxo-13-tia-20-homo-5-prosténico, ácido 11,15-dihidroxi-16,16-dimetil-9-oxo-13-tia-20-homo-5-prosténico, ácido 11,15-dihidroxi-15,16,16-trimetil-9-oxo-13-tia-20-homo-5-prosténico, ácido 11,15-dihidroxi-9-oxo-13-tia-20-etil-5-prosténico, ácido 11,15-dihidroxi-15-metil-9-oxo-13-tia-20-etil-5-prosténico, ácido 11,15-dihidroxi-15,16-dimetil-9-oxo-13-tia-20-etil-5-prosténico, ácido 11,15-dihidroxi-16,16-dimetil-9-oxo-13-tia-20-etil-5-prosténico y ácido 11,15-dihidroxi-15,16,16-trimetil-9-oxo-13-tia-20-etil-5-prosténico.

Ejemplo 9

20 Análogo al ejemplo 6 se obtienen por reacción del ácido 7-(3-hidroxi-5-oxo-ciclopentenil)-5-hepténico con los tioles de fórmula III correspondientes: ácido 11,15-dihidroxi-15-fenil-9-oxo-16,17,18,19,20-pentanor-13-tia-5-prosténico, ácido 11,15-dihidroxi-15-p-tolil-9-oxo-16,17,18,19,20-pentanor-13-tia-5-prosténico, ácido 11,15-dihidroxi-15-fenil-9-oxo-17,18,19,20-tetranor-13-tia-5-prosténico, ácido 11,15-dihidroxi-15-p-tolil-9-oxo-17,18,19,20-tetranor-13-tia-5-prosténico, ácido 11,15-dihidroxi-16-fenil-9-oxo-17,18,19,20-tetranor-13-tia-5-prosténico, ácido 11,15-dihidroxi-16-p-tolil-9-oxo-17,18,19,20-tetranor-13-tia-5-prosténico, ácido 11,15-dihidroxi-15-metil-16-fenil-9-oxo-17,18,19,20-tetranor-13-tia-5-

prosténico, ácido 11,15-dihidroxi-15-metil-16-p-tolil-9-oxo-17,18,19,20-tetranor-13-tia-5-prosténico, ácido 11,15-dihidroxi-15,16-dimetil-16-fenil-9-oxo-17,18,19,20-tetranor-13-tia-5-prosténico, ácido 11,15-dihidroxi-15,16-dimetil-16-p-tolil-9-oxo-17,18,19,20-tetranor-13-tia-5-prosténico, ácido 11,15-dihidroxi-16,16-dimetil-16-fenil-9-oxo-17,18,19,20-tetranor-13-tia-5-prosténico y ácido 11,15-dihidroxi-16,16-dimetil-16-p-tolil-9-oxo-17,18,19,20-tetranor-13-tia-5-prosténico.

Ejemplo 10

Análogo al ejemplo 6 se obtienen por reacción del ácido 7-(3-hidroxi-5-oxo-ciclopentil)-5-hepténico con los tioles de fórmula III correspondientes: ácido 11,15-dihidroxi-15-fenil-9-oxo-13-tia-5-prosténico, ácido 11,15-dihidroxi-15-p-tolil-9-oxo-13-tia-5-prosténico, ácido 11,15-dihidroxi-15-bencil-9-oxo-13-tia-5-prosténico y ácido 11,15-dihidroxi-15-p-tolilmetil-9-oxo-13-tia-5-prosténico.

Ejemplo 11

Bajo nitrógeno, a temperatura ambiente, se gotea 1 g de ácido 11,15-dihidroxi-15-metil-16-p-fluorfenoxi-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prosténico, disuelto en 10 cc de THF seco, a una suspensión de 3,3 g de LiAl(O-terc.C₄H₉)₃H en 25 cc de THF seco, se deja reposar durante 1 hora a temperatura ambiente, se vierte en 70 cc de HCl 1-n enfriado con hielo, se extrae con CHCl₃ y la fase orgánica se elabora como descrito en el ejemplo 1. Se obtiene el ácido 9,11,15-trihidroxi-15-metil-16-p-fluorfenoxi-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prosténico, como aceite.

IR: 1220, 1710 y 3400 cm⁻¹

RMN: 1,37 (s), 2,30 (t), 3,85 (s), 4,14 (m), 6,7 - 7,0 (m).

En forma análoga se obtienen de los correspondientes compuestos 9-oxo de fórmula I, por reacción con LiAl (O-terc.C₄H₉)₃H: ácido 9,11,15-trihidroxi-15-m-clorofenil-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostánico, ácido 9,11,15-trihidroxi-15-p-clorofenil-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostánico, ácido 9,11,15-trihidroxi-15-metil-16-p-flúorfenil-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostánico, ácido 9,11,15-trihidroxi-15-metil-16-fenoxi-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostánico, ácido 9,11,15-trihidroxi-15-metil-16-p-toliloxi-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostánico, ácido 9,11,15-trihidroxi-15-metil-16-p-clorofenoxi-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostánico, ácido 9,11,15-trihidroxi-15-metil-16-metoxi-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostánico, ácido 9,11,15-trihidroxi-15-metil-16-etoxi-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostánico, ácido 9,11,15-trihidroxi-15-metil-16-p-clorofenil-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostánico, ácido 9,11,15-trihidroxi-16-p-flúorfenil-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostánico, ácido 9,11,15-trihidroxi-16-p-flúorfenoxi-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostánico, ácido 9,11,15-trihidroxi-16-fenoxi-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostánico, ácido 9,11,15-trihidroxi-16-p-toliloxi-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostánico, ácido 9,11,15-trihidroxi-16-p-clorofenoxi-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostánico, ácido 9,11,15-trihidroxi-16-metoxi-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostánico, ácido 9,11,15-trihidroxi-16-etoxi-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostánico, ácido 9,11,15-trihidroxi-16-p-clorofenil-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostánico, ácido 9,11,15-trihidroxi-15-metil-16-m-clorofenoxi-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostánico, ácido 9,11,15-trihidroxi-15-metil-16-m-trifluórmetilfenoxi-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostánico.

Ejemplo 12

Análogo al ejemplo 11 se obtienen de los correspon-

dientes compuestos 9-oxo de fórmula I, por reacción con LiAl
(O-terc.C₄H₉)₃H: ácido 9,11,15-trihidroxi-15-p-flúorfenil-13-
tia-prostánico, ácido 9,11,15-trihidroxi-15-p-clorofenil-13-
tia-prostánico, ácido 9,11,15-trihidroxi-15-p-bromofenil-13-
5 tia-prostánico, ácido 9,11,15-trihidroxi-15-p-hidroxifenil-
13-tia-prostánico, ácido 9,11,15-trihidroxi-15-p-metoxifenil-
13-tia-prostánico, ácido 9,11,15-trihidroxi-15-p-trifluormetil-
fenil-13-tia-prostánico, ácido 9,11,15-trihidroxi-15-feniloxi-
metil-13-tia-prostánico, ácido 9,11,15-trihidroxi-15-p-flúor-
10 fenoximetil-13-tia-prostánico, ácido 9,11,15-trihidroxi-15-p-
toliloximetil-13-tia-prostánico, ácido 9,11,15-trihidroxi-15-
metoximetil-13-tia-prostánico, ácido 9,11,15-trihidroxi-15-
etoximetil-13-tia-prostánico y ácido 9,11,15-trihidroxi-15-p-
flúorbencil-13-tia-prostánico.

15 Ejemplo 13

Análogo al ejemplo 11 se obtienen de los correspon-
dientes compuestos 9-oxo de fórmula I, por reacción con LiAl
(O-terc.C₄H₉)₃H: ácido 9,11,15-trihidroxi-13-tia-5-prosténico,
20 ácido 9,11,15-trihidroxi-15-metil-13-tia-5-prosténico, IR:
1710, 2200 y 3700 cm⁻¹; RMN: 0,85 (t), 1,2(s), 1,0-2,6 (m),
2,6-3,05 (m+s), 4,15 (m), 5.1-5,4 (m), ácido 9,11,15-trihidro-
xi-15,16-dimetil-13-tia-5-prosténico, ácido 9,11,15-trihidroxi-
16,16-dimetil-13-tia-5-prosténico, ácido 9,11,15-trihidroxi-
15,16,16-trimetil-13-tia-5-prosténico, ácido 9,11,15-trihidro-
25 xi-13-tia-20-homo-5-prosténico, ácido 9,11,15-trihidroxi-15-
metil-13-tia-20-homo-5-prosténico, ácido 9,11,15-trihidroxi-
13-tia-20-etil-5-prosténico y ácido 9,11,15-trihidroxi-15-me-
til-13-tia-20-etil-5-prosténico.

30 Ejemplo 14

Una mezcla de 1 g de ácido 11,15-dihidroxi-15-me-
til-16-p-flúorfenil-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-pros-
ténico, 0,6 g de NaBH₄ y 15 cc de metanol se agita durante 3

horas a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se elabora entonces como descrito en el ejemplo 11. Se obtiene el ácido 9,11,15-trihidroxi-15-metil-16-p-flúorfenil-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-prosténico en forma de aceite.

5 En forma análoga se obtienen por reacción de los correspondientes compuestos 9-oxo de fórmula I con NaBH_4 : ácido 9,11,15-trihidroxi-15-fenil-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-prosténico, ácido 9,11,15-trihidroxi-15-p-tolil-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-prosténico, ácido 9,11,15-trihidroxi-15-fenil-13-tia-16,17,18,19,20-pentanor-5-prosténico, ácido 9,11,15-trihidroxi-15-p-flúorfenil-13-tia-16,17,18,19,20-pentanor-5-prosténico, ácido 9,11,15-trihidroxi-15-p-tolil-13-tia-16,17,18,19,20-pentanor-5-prosténico, ácido 9,11,15-trihidroxi-16-fenil-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-prosténico, ácido 9,11,15-trihidroxi-16-p-flúorfenil-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-prosténico, ácido 9,11,15-trihidroxi-16-p-tolil-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-prosténico, ácido 9,11,15-trihidroxi-15-metil-16-fenil-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-prosténico y ácido 9,11,15-trihidroxi-15-metil-16-p-tolil-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-prosténico.

Ejemplo 15

100 mg de ácido 11,15-dihidroxi-15-metil-16-p-flúorfenoxi-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prosténico, disueltos en 10 cc de dietiléter, se mezclan con solución etérea de diazometano en exceso hasta que no se aprecie ningún desarrollo de nitrógeno. El disolvente se separa por destilación y después de purificar cromatográficamente (gel de sílice/benceno : cloroformo = 1:1) del residuo se obtiene el 11,15-dihidroxi-15-metil-16-p-flúorfenoxi-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostenato de metilo.

En forma análoga se obtienen de los compuestos de fórmula I obtenibles según los ejemplos 1 a 9, por reacción con diazometano, los correspondientes ésteres de metilo, especialmente

- 5 11,15-dihidroxi-15-metil-16-fenoxi-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostanato de metilo, 11,15-dihidroxi-15-metil-16-p-toliloxi-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostanato de metilo, 11,15-dihidroxi-15-metil-16-metoxi-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostanato de metilo, 11,15-dihidroxi-15-metil-16-etoxi-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostanato de metilo, 11,15-dihidroxi-15-p-flúorfenil-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostanato de metilo, 11,15-dihidroxi-15-p-flúorfenil-9-oxo-13-tia-prostanato de metilo, 11,15-dihidroxi-16-p-flúorfenil-9-oxo-13-tia-prostanato de metilo, 11,15-dihidroxi-15-p-flúorfenoximetil-9-oxo-13-tia-prostanato de metilo, 11,15-dihidroxi-15-p-flúorbencil-9-oxo-13-tia-prostanato de metilo, 11,15-dihidroxi-15-metil-16-fenoxi-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-prostenato de metilo, 11,15-dihidroxi-15-metil-16-p-toliloxi-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-prostenato de metilo, 11,15-dihidroxi-15-metil-16-metoxi-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-prostenato de metilo, 11,15-dihidroxi-15-metil-16-etoxi-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-prostenato de metilo, 11,15-dihidroxi-15-p-flúorfenil-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-prostenato de metilo, 11,15-dihidroxi-15-p-flúorfenil-9-oxo-13-tia-5-prostenato de metilo, 11,15-dihidroxi-16-p-flúorfenil-9-oxo-13-tia-5-prostenato de metilo, 11,15-dihidroxi-15-p-flúorfenoximetil-9-oxo-13-tia-5-prostenato de metilo, 11,15-dihidroxi-15-p-flúorbencil-9-oxo-13-tia-5-prostenato de metilo, 11,15-dihidroxi-9-oxo-13-tia-5-prostenato de metilo, 11,15-dihidroxi-15-metil-9-oxo-13-tia-5-prostenato de metilo, 11,15-dihidroxi-15,16-dimetil-9-
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30

5. oxo-13-tia-5-prostenato de metilo, 11,15-dihidroxi-16,16-dimetil-9-oxo-13-tia-5-prostenato de metilo, 11,15-dihidroxi-15-pentil-9-oxo-13-tia-5-prostenato de metilo, 11,15-dihidroxi-9-oxo-13-tia-20-homo-5-prostenato de metilo, 11,15-dihidroxi-15-metil-9-oxo-13-tia-20-homo-5-prostenato de metilo, 11,15-dihidroxi-9-oxo-13-tia-20-etil-5-prostenato de metilo, 11,15-dihidroxi-15-metil-9-oxo-13-tia-20-etil-5-prostenato de metilo, 11,15-dihidroxi-15-fenil-9-oxo-16,17,18,19,20-pentanol-13-tia-5-prostenato de metilo, 11,15-dihidroxi-15-p-tolil-9-oxo-16,17,18,19,20-pentanol-13-tia-5-prostenato de metilo, 11,15-dihidroxi-15-fenil-9-oxo-17,18,19,20-tetranor-13-tia-5-prostenato de metilo, 11,15-dihidroxi-15-p-tolil-9-oxo-17,18,19,20-tetranor-13-tia-5-prostenato de metilo, 11,15-dihidroxi-16-fenil-9-oxo-17,18,19,20-tetranor-13-tia-5-prostenato de metilo, 11,15-dihidroxi-16-p-tolil-9-oxo-17,18,19,20-tetranor-13-tia-5-prostenato de metilo, 11,15-dihidroxi-15-metil-16-fenil-9-oxo-17,18,19,20-tetranor-13-tia-5-prostenato de metilo.

Ejemplo 16

20 Análogo al ejemplo 15 se obtienen de los compuestos de fórmula I, obtenibles según los ejemplos 11 a 14, por reacción con diazometano los correspondientes ésteres de metilo, especialmente

25 9,11,15-trihidroxi-15-metil-16-p-flúorfenoxi-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostanato de metilo, 9,11,15-trihidroxi-15-metil-16-fenoxi-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostanato de metilo, 9,11,15-trihidroxi-15-metil-16-p-toliloxi-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostanato de metilo, 9,11,15-trihidroxi-16-p-flúorfenil-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostanato de metilo, 9,11,15-trihidroxi-16-p-flúorfenoxi-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostanato de metilo, 9,11,15-trihidroxi-16-fenoxi-13-

5 tia-17,18,19,20-tetranor-prostanato de metilo, 9,11,15-trihidroxi-16-p-toliloxi-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostanato de metilo, 9,11,15-trihidroxi-15-p-flúorfenil-13-tia-prostanato de metilo, 9,11,15-trihidroxi-15-feniloximetil-13-tia-prostanato de metilo, 9,11,15-trihidroxi-15-p-flúorfenoximetil-13-tia-prostanato de metilo, 9,11,15-trihidroxi-15-p-toliloximetil-13-tia-prostanato de metilo, 9,11,15-trihidroxi-15-p-flúorbencil-13-tia-prostanato de metilo, 9,11,15-trihidroxi-13-tia-5-prostenato de metilo, 9,11,15-trihidroxi-15-metil-13-tia-10 5-prostenato de metilo, 9,11,15-trihidroxi-15,16-dimetil-13-tia-5-prostenato de metilo, 9,11,15-trihidroxi-16,16-dimetil-13-tia-5-prostenato de metilo, 9,11,15-trihidroxi-13-tia-20-homo-5-prostenato de metilo, 9,11,15-trihidroxi-13-tia-20-etil-5-prostenato de metilo, 9,11,15-trihidroxi-15-fenil-13-tia-15 17,18,19,20-tetranor-5-prostenato de metilo, 9,11,15-trihidroxi-15-p-tolil-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-prostenato de metilo, 9,11,15-trihidroxi-15-fenil-13-tia-16,17,18,19,20-pentanor-5-prostenato de metilo, 9,11,15-trihidroxi-15-p-flúorfenil-13-tia-16,17,18,19,20-pentanor-5-prostenato de metilo, 9,11,15-trihidroxi-15-p-tolil-13-tia-16,17,18,19,20-pentanor-5-prostenato de metilo, 9,11,15-trihidroxi-16-fenil-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-prostenato de metilo, 9,11,15-trihidroxi-16-p-flúorfenil-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-prostenato de metilo, 9,11,15-trihidroxi-15-metil-16-fenil-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-prostenato de metilo.

Ejemplo 17

30 a) Análogo al ejemplo 1 se hacen reaccionar 0,28 g de 7-(3-hidroxi-5-oxo-1-ciclopentenil)-5-heptenato de metilo con 0,6 g de 2-hidroxi-3-p-flúorfenoxi-2-metil-propiltio en presencia de 0,4 cc de piperidina. Se obtiene el 11,15-dihidroxi-

droxi-15-metil-16-p-flúorfenoxi-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-prostenato de metilo.

5 b) 0,1 g de 11,15-dihidroxi-15-metil-16-p-flúorfenoxi-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-prostenato de metilo se agitan durante 90 horas en una mezcla de 2 cc de una solución acuosa saturada de NaCN y 6 cc de metanol. Se satura con NaCl, se extrae con cloroformo, la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre $MgSO_4$, el disolvente se separa por destilación y después de purificar el residuo cromatográficamente
10 (gel de sílice/ $CHCl_3$: CH_3OH = 9:1) se obtiene el ácido 11,15-dihidroxi-15-metil-16-p-flúorfenoxi-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-prosténico.

15 c) A una solución de etanolato sódico etanólico, obtenido de 0,12 g de sodio y 10 cc de etanol seco se gotean 2,2 g de ácido 11,15-dihidroxi-15-metil-16-p-flúorfenoxi-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-prosténico, disuelto en 10 cc de dietiléter seco, el disolvente se separa por destilación y como residuo se obtiene la sal sódica del ácido 11,15-dihidroxi-15-metil-16-p-flúorfenoxi-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-prosténico.
20

25 d) Una mezcla de 1,54 g de la sal de plata del ácido 11,15-dihidroxi-15-metil-16-p-flúorfenoxi-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-prosténico, 0,52 g de ioduro etílico y 10 cc de etanol seco se agitan durante 4 horas a temperatura ambiente, se agregan 20 cc de dietiléter seco, se filtra, el disolvente se separa por destilación y como residuo se obtiene el 11,15-dihidroxi-15-metil-16-p-flúorfenoxi-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-prostenato de etilo.

Ejemplo 18

30 a) A una mezcla de 2,4 g de ácido 7-(3-hidroxi-5-

5 . oxo-1-ciclopentenil)-5-hepténico, 1,9 g de 1-tioheptan-2-on-etilencetal (obtenible de 1-bromo-heptan-2-ona por reacción con etilenglicol, al 1-bromo-heptan-2-on-etilencetal y reacción de este compuesto con NaHS) y 20 cc de etanol seco se agregan a 0°, 2 cc de piperidina, se deja reposar durante 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla se vierte en 50 cc de agua de hielo, se extrae con cloroformo, la fase orgánica se lava con H₂O hasta que el agua de lavado ya no reaccione alcalinamente, se seca sobre MgSO₄, el disolvente se separa por destilación y como residuo se obtiene el ácido 11-hidroxi-15,15-etilendioxi-9-oxo-13-tia-5-prosténico.

10

b) 0,1 g de ácido 11-hidroxi-15,15-etilendioxi-9-oxo-13-tia-5-prosténico se reduce análogo al ejemplo 14 con NaBH₄ y el ácido 9,11-dihidroxi-15,15-etilendioxi-13-tia-5-prosténico obtenido se agita a continuación durante 2 horas a temperatura ambiente con 10 cc de HCl acuoso 1-n y 10 cc de dioxano. La mezcla de reacción se satura con NaCl, se extrae con benceno, la fase orgánica se seca y el disolvente se separa por destilación. Como residuo se obtiene el ácido 9,11-dihidroxi-15-oxo-13-tia-5-prosténico.

15

20

c) 0,37 g de ácido 9,11-dihidroxi-15-oxo-13-tia-5-prosténico, disueltos en 10 cc de dietiléter seco, se gotean a una solución de ioduro de magnesio metílico, obtenido de 0,024 g de virutas de magnesio y 0,14 g de ioduro metílico en 15 cc de dietiléter seco, la mezcla de reacción se agita durante 1 hora, se vierte en 50 cc de solución acuosa saturada de NH₄Cl, se extrae con dietiléter, la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, el disolvente se separa por destilación y como residuo se obtiene el ácido 9,11,15-trihidroxi-15-metil-13-tia-5-prosténico.

25

30

Ejemplo 19

Análogo al ejemplo 1 se obtienen por adición de los tioles correspondientes a los derivados de ciclopenteno correspondientes:

5 11,15-dihidroxi-15-(4-piridil)-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostanato de metilo,

IR: 1600, 1740 y 3000 - 3500 cm^{-1} ,

RMN: 1,63 (s), 2,28 (t), 3,70 (s), 4,29 (m), 7,33 (m) y 8,45 (m);

10 ácido 11,15-dihidroxi-15-(2-tienil)-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostánico,

ácido 11,15-dihidroxi-15-metil-9-oxo-13-tia-19-oxa-prostánico,

IR: 1115, 1710, 1740 y 3400 cm^{-1} ,

RMN: 1,27 (s), 2,32 (t), 3,31 (s), 4,22 (q);

15 ácido 11,15-dihidroxi-15-metil-9-oxo-13-tia-18-oxa-prostánico,

IR: 1715, 1740 y 3400 cm^{-1} ,

RMN: 1,21 (t), 1,32 (s), 2,31 (t), 3,50 (q), 4,28 (q);

20 ácido 11,15-dihidroxi-15,19-dimetil-9-oxo-13-tia-18-oxa-prostánico,

ácido 11,15-dihidroxi-15-metil-20-etil-9-oxo-13-tia-18-oxa-prostánico,

ácido 11,15-dihidroxi-15,20,20-trimetil-9-oxo-13-tia-19-oxa-prostánico

25 así como los ésteres de metilo de los compuestos mencionados en último lugar.

Ejemplo 20

Análogo al ejemplo 14 se obtienen de los correspondientes compuestos 9-oxo de fórmula I (A = -CO-, B = -CH=CH-) por reacción con NaBH_4 :

30

ácido 9,11,15-trihidroxí-16-p-flúorfenoxi-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-prosténico,

IR: 1210, 1505, 1710, 2700, 2940, 3700 cm^{-1} ;

RMN: 1,1-2,6(m), 2,7-3,1(m), 4,05(m), 4,2(m), 5,30(m), 5,45(m),
5 6,85(s), 6,95(d)

ácido 9,11,15-trihidroxí-16-m-clorofenoxi-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-prosténico,

IR: 1710, 2400, 3650 cm^{-1} ;

RMN: 1,1-2,6(m), 2,6-3,1(m), 4,05(m), 4,2(m), 5,3(m), 5,4(m),
10 6,6-7,4(m)

ácido 9,11-dihidroxí-15-metoxi-16-p-flúorfenoxi-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-prosténico,

IR: 1210, 1505, 1710, 2700, 2940, 3700 cm^{-1} ;

RMN: 1,1-2,6(m), 2,95(m), 3,50(s), 3,75(m), 4,0(m), 4,10(m),
15 5,40(m), 5,60(m), 6,85(d), 6,95(d).

En el siguiente ejemplo 21 se describe la obtención de un compuesto de fórmula III:

Ejemplo 21

20 g de una dispersión al 20 % de hidruro sódico en
20 aceite de parafina se lava tres veces con 30 cc n-pentano seco, el disolvente se retira, se agregan 33 g de ioduro de trimetilsulfoxonio, se gotean entonces 100 cc de sulfóxido dimetílico, se agita durante 20 minutos a temperatura ambiente hasta que haya terminado el desarrollo de gas, se agrega gota
25 a gota una solución de 14,2 g de 2-heptanona en 15 cc de sulfóxido dimetílico, se agita durante otras 2 horas, bajo enfriamiento con hielo se agregan 500 cc de agua, se extrae tres veces, cada una con 250 cc de éter, los extractos etéricos reunidos se lavan con agua, se seca con sulfato sódico, el di
30 solvente se separa por destilación y después de fraccionar el

residuo, se obtiene el 2-metil-2-pentiloxirano como líquido incoloro; p.eb. = 55° (20 mm Hg).

5 En 150 cc de metanol se introduce, bajo enfriamiento con hielo, hidrógeno sulfurado hasta que el aumento en peso sea de 3,2 g, se agrega una solución de 370 mg de dietilamina en 11 cc de metanol y a continuación 4,8 g de 2-metil-2-pentiloxirano en 18 cc de metanol, nuevamente se introduce durante 15 minutos gas de hidrógeno sulfurado en la solución, se deja reposar durante 12 horas a temperatura ambiente, el
10 disolvente se separa por destilación, el residuo se disuelve en 50 cc de éter de petróleo (p.eb. = 50 - 70°), se lava con agua, se seca con sulfato sódico, el disolvente se separa por destilación y como residuo se obtiene el 2-hidroxi-2-metilheptantiol como líquido incoloro;
15 IR: 920, 1140, 1380, 1465, 2570 y 3450 cm⁻¹;
RMN: Señales en 0,96 ppm, 1,26 ppm, 2,27 ppm y 2,67 ppm.

Los ejemplos a continuación se refieren a preparados farmacéuticos que contienen los compuestos de fórmula general I o bien sus sales farmacológicamente compatibles.

20 Ejemplo A: Tabletas

Una mezcla, compuesta de 30 g de la sal sódica del ácido 11,15-dihidroxi-15-metil-16-p-flúorfenoxi-9-oxo-13-tia-
17,18,19,20-tetranor-prostánico, 50 g de lactosa, 16 g de fécula de maíz, 2 g de polvo de celulosa y 2 g de estearato de
25 magnesio se prensa en la forma usual a tabletas de manera que cada tableta contenga 30 mg de la sustancia activa.

Ejemplo B: Grageas

Análogo al ejemplo A se prensan tabletas que a continuación se recubren en la forma usual de un revestimiento

compuesto de azúcar, fécula de maíz, talco y traganta.

En forma análoga se obtienen tabletas y grageas que contengan una o varias de las demás sustancias activas de fórmula I o bien de sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles.

5

NOTA .-

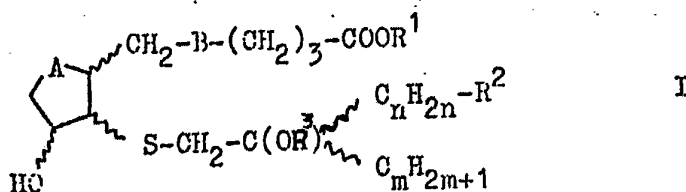
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental; también se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Alemania, bajo el número P 24 22 924, de fecha de 11 de mayo de 1.974, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DE ACIDO 13-TIAPROSTANICO; caracterizándose por lo siguiente:

10

15

20

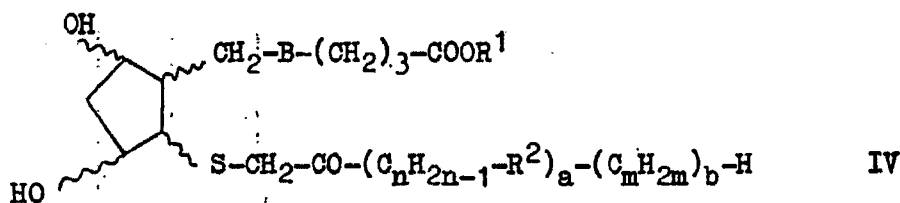
1.- Procedimiento para la obtención de un compuesto de fórmula general I



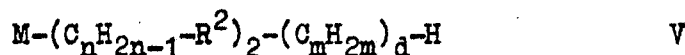
donde A significa -CO- o -CHOH-, B significa -CH₂-CH₂- o -CH=CH-, R¹ significa H o alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, m representa un número entero entre 0 y 5, n representa un número

25

mero entero entre 0 y 3, ó cuando B es -CH=CH, también 4, 5, 6, 7, 8 ó 9, R² significa alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, fenoxi, piridilo, tienilo, naftilo, fenilo sustituido ór F, Cl, Br, OH, OCH₃ ó CF₃, ó fenoxi sustituido por F, Cl, Br, OH, OCH₃, CH₃ ó CF₃, ó, cuando B es -CH=CH-, también hidrógeno, fenilo o tolilo, y R³ significa H, metilo ó etilo, y una línea ondulada (~~~~) indica que estos enlaces pueden estar en la posición α ó β, así como sus sales fisiológicamente compatibles, caracterizado porque un compuesto de fórmula IV



donde a significa 1 ó 0 y b significa 0 ó 1 y B, R¹, R², m y n tienen los significados arriba indicados, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula V



donde M significa litio, MgCl, MgBr ó MgJ, o significa 0 ó 1 y d significa 1 ó 0 y R², m y n tienen los significados arriba indicados siendo a + b = 1, c + d = 1 y a + c = 1, o porque un compuesto, que por lo demás corresponde a la fórmula I, en el que sin embargo como mínimo un grupo hidroxilo y/o el grupo carbonilo y/o el grupo COOR¹ se presenta en forma funcionalmente modificada, se hace reaccionar con un agente solvolizante, y/o, porque un compuesto de fórmula I (A = -CO-) se transforma por reacción con un agente reductor en otro compuesto de fórmula I (A = -CHOH-), y/o porque un compuesto de fórmula I (R¹ = H) se transforma por reacción con un agen-

5 te esterificador en otro compuesto de fórmula I (R^1 = alqui-
lo con 1 a 4 átomos de carbono), y/o porque un compuesto de
fórmula I se transforma por reacción con un agente solvolizan-
te en otro compuesto de fórmula I, y/o, porque un compuesto
de fórmula I se disocia en sus racematos y/o enantiómeros,
y/o, porque un ácido de fórmula I (R^1 = H) se transforma por
tratamiento con una base en una de sus sales fisiológicamente
compatibles, o de una de sus sales se libera por tratamiento
con un ácido.

10 2.- Procedimiento para la obtención de nuevos deri-
vados de ácido 13-tiaprostánico, tal y como queda sustancial-
mente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 42 hojas, escritas a máquina
por una sola cara.

Madrid

15 15 DIC. 1976

MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG.

[Handwritten signature]