



ESPAÑA

19 ES	11	NUMERO	10 A1
	21	153,043	
	22	FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
P 25 50 004.3	7 Noviembre 1975	República Federal Alemana.

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

54 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL ACIDO 13-TIAPROSTANICO.

71 SOLICITANTE (S)
MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG.

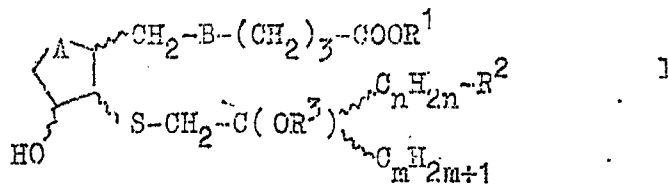
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
61. Darmstadt 2, República Federal Alemana.

72 INVENTOR (ES)
Dr. Dieter Orth, Dr. Klaus Irscher, Dr. Hans-Eckart Radunz y Dr. Manfred Baumgarth.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
Don José Miguel Gómez-Acebo Pombo.

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



5 donde A significa -CO- ó -CHOH-, B significa -CH₂-CH₂- ó -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 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 por F, Cl, Br, OH, OCH₃ o CF₃ o fenoxi sustituido por F, Cl, Br, OH, OCH₃, CH₃ o CF₃, o, cuando B es -CH=CH-, también hidrógeno, fenilo o toliilo, y R³ significa H, metilo o etilo, y una línea ondulada (wavy) indica que estos enlaces pueden estar en posición α ó β, así como sus sales fisiológicamente compatibles.

15 El cometido de la presente invención es la creación de nuevos medicamentos. Este cometido se solucionó mediante el hallazgo de los 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 de ácido 13-tiaprostánico de fórmula I poseen valiosas propiedades farmacológicas. Así presentan, por ejemplo, efectos reductores de la presión sanguínea, tal y como se demuestra en el gato narcotizado con barbiturato en infusión continua. En este ensayo se registra quimográficamente la presión sanguínea arterial. Las sustancias

25

de ensayo se infunden durante un período de 10 minutos en solución acuosa de propilenglicol.

Además, en los derivados de ácido 13-tiaprostánico de fórmula I se presentan propiedades vasodilatadoras, antiflogísticas, diuréticas, desconvulsionantes de los bronquios, 5 inhibidores 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 propiedades descongestionadoras de la mucosidad nasal, lo que se puede demostrar según 10 métodos para ello usuales. Los derivados de ácido prostánico de fórmula I pueden influenciar también la función del corpus luteum, en el transporte ovular a través del oviducto, la nidación y la fertilidad. Así, en especial los compuestos de fórmula I con B = cis-1,2-vinileno un efecto sincronizador del Oestrus, 15 por ejemplo, en las reses.

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 preparación de otros medicamentos.

20 Objeto de la invención son los compuestos de fórmula I, donde A, B, R¹, R², R³, m y n tienen los significados arriba indicados.

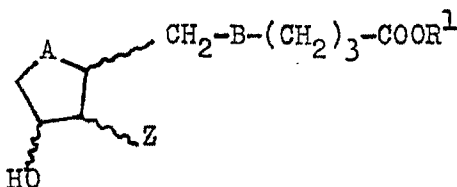
Los compuestos de fórmula I contienen como mínimo 3 átomos de carbono asimétricos en el anillo de 5 miembros. Cuando 25 A significa -CHOH-, entonces habrá en el anillo 4 centros de asimetría. En la cadena lateral tioéter se pueden presentar otros centros de asimetría. Los compuestos de fórmula I se pueden presentar, por lo tanto, en un gran número de formas estereoisómeras; generalmente se presentarán como mezclas racémicas.

30 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:

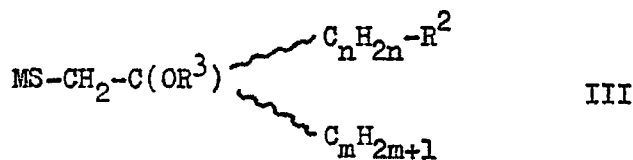
5.



10.

donde Z significa un grupo nucleófilo y A, B y R^1 tienen los significados arriba indicados, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III:

15.



20.

donde M significa H, un equivalente de un átomo alcalino o alcalinotérreo o amonio, y R^2 , R^3 , m y n tienen los significados arriba indicados, o si 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 $COOR^1$ está

25.

presente en forma funcionalmente modificada, se hace reaccionar con un agente solvolizante o un agente hidrolizante, y/o si un compuesto de fórmula I ($A = -CO-$) se transforma por reacción con un agente reductor en otro compuesto de fórmula I ($A = -CHOH-$), o si un compuesto de fórmula I ($R^1 = H$) se transforma por reac-

30.

ción con un compuesto esterificador en otro compuesto de fórmula

- I (R^1 = alquilo con 1 a 4 átomos de carbono), y/o si un compuesto de fórmula I se transforma por reacción con un agente solvolyzante en otro compuesto de fórmula I, y/o si un compuesto de fórmula I se disocia en sus racematos y/o enantiómeros, y/o si
5. un ácido de fórmula I ($R^1 = H$) se transforma mediante tratamiento con una base en una de sus sales fisiológicamente compatibles, o se libera de una de sus sales 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, que se caracteriza porque un compuesto de fórmula I se lleva junto con como mínimo un agente auxiliar o excipiente sólido, líquido o semilíquido y, en caso dado junto con una ulterior sustancia activa, a una forma de dosificación adecuada.
- 10.
- 15.

Quando A significa un grupo $-CHOH-$, entonces el grupo OH puede estar en posición α ó β .

Quando B es un resto 1,2-vinileno, entonces éste estará preferentemente sustituido en posición cis.

20. En las fórmulas de arriba significa R^1 especialmente hidrógeno, pero también 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.

25. 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 isobuti-
- 30.

lo.

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

5.

En aquellos compuestos de fórmula I, en los cuales C_nH_{2n} es un resto alquileo ramificado, el resto $\text{C}_m\text{H}_{2m+1}$ es, 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 encuentra en la posición 1. En el caso de que C_nH_{2n} sea un resto alquileo ramificado, entonces una ramificación que en caso dado si se presenta en $\text{C}_m\text{H}_{2m+1}$ se encontrará por lo general lo más alejada posible de la posición 1.

10.

15.

C_nH_{2n} significa, además de un enlace sencillo C-C o bien C-O ($n = 0$, R^2 distinto a H) alquileo con 1 a 3 átomos de carbono, preferentemente metileno, etilideno o isopropilideno.

20.

Cuando B es $-\text{CH}=\text{CH}-$, entonces C_nH_{2n} puede ser, además, también alquileo con 4 a 9 átomos de carbono, preferentemente alquileo sin ramificar con 4 a 9 átomos de carbono, tal como tetrametileno, pentametileno, hexametileno o heptametileno, pero también alquileo ramificado con 4 a 9 átomos de carbono, tal como

25.

$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)-$,
 $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$
 CH_2- , $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_6-$ ó $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-(\text{CH}_2)_6-$.

30.

En la agrupación $\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{R}^2$, donde R^2 es igual a 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, sin embargo, también de un resto alquilo especialmente ramificado en la posición
5. 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,
10. 1,1-dimetilpentilo, 1-etilpentilo, 1,1-dimetilhexilo, 1,1-dimetilheptilo, 1,3,3-trimetilbutilo ó 1,1,2,2-tetrametilpropilo; pero también, por ejemplo, 3,3-dimetilbutilo ó 4,4-dimetilpentilo.

- R^2 significa metoxi, etoxi, fenoxi, 2-piridilo, 3-pirilo, 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 ser también hidrógeno, fenilo o toliilo. Cuando R^2 es
15. 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, en la posición m ó p.
- 20.

- R^2 es, por lo tanto, preferentemente m-flúorfenilo, p-flúorfenilo, m-clorofenilo, p-clorofenilo, p-bromofenilo, p-hidroxifenilo, p-metoxifenilo, m-trifluórmetilfenilo, p-trifluórmetilfenilo, fenoxi, m-flúorfenoxi, p-flúorfenoxi, m-clorofenoxi, p-clorofenoxi, p-bromofenoxi, p-hidroxifenoxi, p-metoxifenoxi, p-metilfenoxi, m-trifluórmetilfenoxi o p-trifluórmetilfenoxi, pero también, por ejemplo, 2,4-dicloro-, 3,4-dicloro-,
- 25.
- 30.

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.

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

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

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

en Ia $R^1 = H$,

15. en Ib $R^1 =$ metilo o etilo,

en Ic $A = -CO-$,

en Id $A = -CHOH-$,

en Ie $B = \text{cis-CH=CH-}$,

en If $n = 0$ ó 1 ,

20. en Ig $m = 1$,

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

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

25.

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

30.

clorofenoxi o p-clorofenoxi,

5. en Ik $R^1 = R^3 = H$, $A = -CHOH-$, $B = -CH_2-CH_2-$ y $R^2 = m$ -flúorfenilo, p-flúorfenilo, m-clorofenilo, p-clorofenilo, m-flúorfenoxi, p-flúorfenoxi, m-clorofenoxi o p-clorofenoxi,
10. en Il $R^1 =$ metilo o etilo, $R^3 = H$, $A = -CHOH-$, $B = -CH_2-CH_2-$ y $R^2 = m$ -flúorfenilo, p-flúorfenilo, m-clorofenilo, p-clorofenilo, m-flúorfenoxi, p-flúorfenoxi, m-clorofenoxi o p-clorofenoxi,
10. en Im $R^1 = H$, metilo o etilo, $R^3 = H$, $A = -CO-$ o $-CHOH-$, $B = -CH=CH-$, $C_nH_{2n}-R^2 =$ pentilo, hexilo, heptilo, 1-metilpentilo ó 1,1-dimetilpentilo y $C_mH_{2m+1} = H$ o metilo,
15. en In $R^1 = R^3 = H$, $A = -CHOH-$, $B = cis-CH=CH-$, $C_nH_{2n}-R^2 =$ pentilo, fenoximetilo o m-clorofenoximetilo, y $C_mH_{2m+1} = H$ o metilo.

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

25. M significa preferentemente H, Na, K, 1/2 Ca, o NH_4^+ . Además, M puede ser también un equivalente de otro átomo de metal alcalino o alcalinotérreo o significar un anión amonio sustituido por 1-4 restos de alquilo, preferentemente con 1-6 átomos de carbono, por restos cicloalquilo, preferentemente con 5-7 átomos de carbono o por restos aralquilo, con, preferentemente, 7-11 átomos de carbono.

30. Z significa un grupo nucleófilo. Como tales entran especialmente en consideración Cl, Br, I, grupos trialquilamónicos, tales como trimetilamonio, grupos dialquilbencilamonio,

tales como bencildimetilamonio, grupos alquilsulfoniloxi, con 1 - 4 átomos de carbono, tal como metilsulfoniloxi o 2-hidroxi-tilsulfoniloxi y, grupos arilsulfoniloxi, en caso dado sustituidos, con 6 a 11 átomos de carbono, tales como fenilsulfoniloxi, p-tolilsulfoniloxi, p-bromofenilsulfoniloxi, 1-naftilsulfoniloxi ó 2-naftilsulfoniloxi.

5.

En las reacciones para la obtención de los compuestos de partida, descritas a continuación, pero también para la obtención de los compuestos de fórmula I, se trata de procedimientos de analogía. 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 u ORGANIC SYNTHESSES, J. Wiley, New York - London - Sydney.

10.

15.

Los compuestos de fórmula II y III son conocidos o se pueden obtener de compuestos conocidos en analogía a procedimientos conocidos. Así se obtiene, por ejemplo, un compuesto de fórmula II con $A = -CO-$, $R^1 = CH_3$ y $Z = Cl, Br$ o I , del conocido compuesto éster metílico del ácido 7-(3-hidroxi-5-oxo-1-ciclopentenil)-5-hepténico (TETRAHEDRON LETTERS 1975, cuaderno 25, páginas 2313 - 2316) por adición de HZ ($Z = Cl, Br$ ó I).

20.

El éster metílico del ácido 7-(3-hidroxi-2-Z-5-oxo-1-ciclopentenil)-5-hepténico obtenido se puede reducir por reacción con un boro-hídruo complejo, por ejemplo, con $NaBH_4$ al éster metílico del ácido 7-(3,5-dihidroxi-2-Z-1-ciclopentil)-5-hepténico y/o hacer reaccionar al ácido libre correspondiente mediante saponificación básica cuidadosa, por ejemplo, con KOH en mezclas de dioxano/agua a temperatura aproximadamente de ambiente. Con especial ventaja se pueden obtener los compuestos de fórmula II

25.

30.

con $A = -CHOH-$ y $Z = I$ del conocido 1,4-dibenciloxi-2-(1,3-dio-

5. xolan-2-il-metil)-3-p-toluenosulfoniloxi-ciclopentano por reacción con NaI en dimetilformamida, acetona u otros disolventes dipolares apróticos, en caso dado en presencia de agua, hidrólisis del 1,4-dibenciloxi-2-(1,3-dioxolan-2-il-metil)-3-iodociclopentano con ácido clorhídrico diluido, reacción del 2-(3,5-dibenciloxi-2-iodo-1-ciclopentil)-aetaldehído obtenido con un compuesto de fórmula V:



10. en la que los restos R^4 pueden ser iguales o diferentes y significan especialmente fenilo, Restos R^4 preferentes son también el grupo metilo y el grupo etilo. Además, R^4 puede asumir todos los demás significados arriba indicados, por ejemplo,
15. propilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, hexilo, naftilo, o-, m- o p-tolilo.

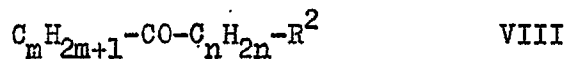
X significa especialmente Br, pero también Cl y, en caso dado I, en presencia de una base fuerte y disociación hidrogenolítica de ambos grupos bencilo.

20. Los compuestos de fórmula II con Z = alquilsulfoniloxi de 1-4 átomos de carbono o arilsulfoniloxi con 6-11 átomos de carbono se obtienen de los demás compuestos de fórmula II acabados de describir con Z = Cl, Br ó I, por transformación de los grupos .OH existentes según métodos conocidos en grupos tetrahidropiranioloxi, saponificación básica, por
25. ejemplo, con KOH en mezclas de dimetilformamida/agua a temperaturas entre unos 35° y unos 80° y reacción a continuación del ácido 7-(2-hidroxi-5-oxo-3-tetrahidropiranioloxi-1-ciclopentil)- o bien 7-(3,5-ditetrahidropiranioloxi-2-hidroxi-1-ciclopentil)-
30. o bien 7-(3,5-ditetrahidropiranioloxi-2-hidroxi-1-ciclopentil)-5-hepténico obtenido (después de acidificar) con

- los correspondientes cloruros de ácido sulfónico, tales como cloruro de ácido metilsulfónico, ácido bencenosulfónico o ácido p-toluenosulfónico. Pero también se puede, por ejemplo, hacer reaccionar 1,4-dihidroxi-2-(1,3-dioxolan-2-il-metil)-3-p-toluenosulfoniloxi-ciclopentano (J. AMER. CHEM. SOC. 94, 4342 [1972]) con ácido clorhídrico diluido y hacer reaccionar el 2-oxa-3,7-dihidroxi-6-p-tolueno-sulfoniloxi-biciclo[3,3,0]octano obtenido con un compuesto de fórmula V en presencia de una base fuerte.
- 5.
10. Los compuestos de fórmula III son sólo, en parte, conocidos. Se pueden obtener según métodos conocidos, por ejemplo, de los correspondientes 2-(C_nH_{2n}-R²)-2-C_mH_{2m+1}-oxiranos por reacción con H₂S y, en caso dado, ulterior transformación en las sales de metal alcalino, de metal alcalinotérreo o amónicas.
15. Asimismo se pueden hacer reaccionar directamente los 2-(C_nH_{2n}-R²)-2-C_mH_{2m+1}-oxiranos con hidrógenosulfuros de metal alcalino, de metal alcalinotérreo o amónicos, obteniéndose entonces directamente los compuestos de fórmula III, donde M es distinto a H.
20. Productos intermedios de fórmula III especialmente importantes son los de la fórmula IIIa, que, por lo demás, corresponden a la fórmula III, y en la que M, m y n tienen los significados arriba indicados, en la que, sin embargo, R² significa fenoxi, piridilo, tienilo, naftilo, fenilo sustituido por F, Cl, Br, OH, OCH₃ o CF₃ o fenoxi sustituido por F, Cl, Br, OH, OCH₃, CH₃ o CF₃, y R³ significa hidrógeno. Tienen especial importancia los productos intermedios de fórmula IIIb, que, por lo demás, corresponden a la fórmula IIIa, en la que, sin embargo, n es 1. Ante todo, son, sin embargo, valiosos
- 25.
30. los productos intermedios de fórmula IIIc, que, por lo demás

corresponden a la fórmula IIIb, en la que, sin embargo, m es 0 ó 1. Los compuestos de fórmula III y especialmente los de las fórmulas preferentes IIIa y IIIc se obtienen por reacción de compuestos carbonilo de fórmula VIII:

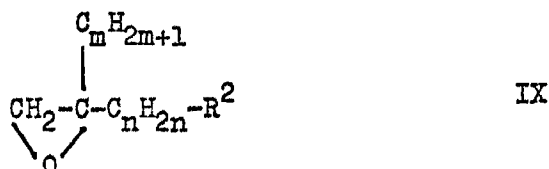
5.



donde m, n y R² tienen el significado arriba indicado con un agente formador de radicales metilo, por ejemplo, diazometano o ioduro de trimetilsulfoxonium, a los epóxidos de fórmula IX

10.

15.



donde m, n y R² tienen los significados arriba indicados y reacción de estos epóxidos con H₂S, preferentemente en presencia de un disolvente inerte adecuado, por ejemplo, de un alcohol inferior, tal como metanol, o etanol y, especialmente, en presencia de un catalizador básico, por ejemplo, de un hidróxido de metal alcalino, tal como NaOH o KOH, o de una amina, tal como dietilamina, trietilamina, piperidina o morfolina.

20.

25.

Los compuestos, que por lo demás corresponden a la fórmula I, en los cuales, sin embargo, como mínimo un grupo hidróxi y/o un grupo carbonilo y/o un grupo COOR¹ se encuentra en forma funcionalmente modificada, se pueden obtener preferentemente según los procedimientos con los que también se obtienen los compuestos de fórmula I, donde, sin embargo, se

30.

parte de productos previos, en los cuales los correspondientes grupos hidroxilo y/o un grupo carbonilo y/o un grupo COOR^1 están presentes en forma funcionalmente modificada. Los restos, mediante los cuales están los grupos mencionados funcionalmente modificados, deberán ser fácilmente dissociables, por regla general, sin embargo, estables con respecto a los compuestos de fórmula V.

5.

10.

15.

20.

25.

30.

En los grupos OH funcionalmente modificados se trata preferentemente de grupos OH esterificados, por ejemplo, con un ácido carboxílico saturado o insaturado, alifático, cicloalifático o aromático, sustituido o insustituido, o también sulfónico, o también por un ácido inorgánico. Esteres de ácido carboxílico preferentes se derivan de ácidos grasos, que tienen 1 a 18, preferentemente 1 a 6 átomos de carbono, tal como el ácido fórmico, acético, butírico o isobutírico, pero también, por ejemplo, del ácido pivalínico, tricloroacético, benzóico, p-nitrobenzóico, palmitínico, estearínico u oléico. Esteres de ácido sulfónico preferentes se derivan de los ácidos alquilsulfónicos con 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, ácido metan- o etan-sulfónico, o ácidos arilsulfónicos con 6 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, ácido benceno-, p-tolueno-, 1- y 2-naftalin-sulfónico, pero también de ácidos sulfónicos sustituidos, tales como ácido 2-hidroxietan- o 4-bromobenceno-sulfónico. Esteres de ácidos inorgánicos preferentes son los sulfatos y fosfatos.

Los grupos OH funcionalmente modificados se pueden presentar también en forma eterizada, por ejemplo, como aralcoxi, preferentemente con 7 a 19 átomos de carbono, tal como benciloxi, p-metilbenciloxi, 1- y 2-feniletoxi, difenilmetoxi, trifenilmetoxi o 1- ó 2-naftilmetoxi; alcoxi, preferentemente con hasta 6 átomos de carbono, especialmente metoxi, etoxi o terc.butoxi;

tetrahidropiranioloxi; o trialkilsililoxi, preferentemente trimetilsililoxi.

5. Los grupos ceto pueden estar preferentemente funcionalmente modificados como hemiacetales, tal como $-C(OH)(OR^6)-$, cetales, tal como $-C(OR^6)_2$ o cetales cíclicos, por ejemplo, etilencetales, donde los restos R^6 son iguales o distintos y, por regla general, significan restos alquilo con 1 a 6 átomos de carbono. Como los restos R^6 , sin embargo, solo representan grupos protectores, que ya no aparecen en los productos finales de la presente invención, su naturaleza no es crítica.
10. Grupos $COOR^1$ funcionalmente modificados, preferentes, son aquellos que bajo condiciones de reacción benignas, ante todo en medio básico, neutro o solo débilmente ácido, se pueden transformar en el grupo $COOR^1$. En los grupos $COOR^1$ funcionalmente modificados se trata preferentemente de $-CON_3$, $-CN$, $-C(=NR^7)OR^8$, $-COSR^7$, $-CSOR^7$, $-CSSR^7$, $-C(OR^7)_3$ ó $-COOR^9$. R^7 y R^8 son iguales o diferentes y significan, además de H, un resto orgánico de bajo peso molecular, cuya naturaleza no es crítica, ya que no aparece en los productos finales de la presente invención, por ejemplo, alquilo con hasta 6 átomos de carbono. R^9 puede tener los significados indicados para R^7 y R^8 , con excepción de los indicados para R^1 . R^9 significa especialmente un resto silicio-orgánico, preferentemente un grupo trialkilsililo, tal como trimetilsililo o dimetil-terc.butilsililo.
15. 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 $+50^\circ$, preferentemente entre 0 y 30° . Como disolventes son preferentemente adecuados los alcoholes, tal como metanol o etanol, demás, los hidrocarburos tales como benceno o tolueno; también el agua o el amoniaco lí-
- 20.
- 25.
- 30.

- quido. Catalizadores básicos adecuados son, por ejemplo, los hidróxidos de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, tales como NaOH, KOH o $\text{Ca}(\text{OH})_2$; los alcoholatos de metal alcalino, tales como NaOCH_3 , NaOC_2H_5 o K-terc.- $\text{O}-\text{C}_4\text{H}_9$; las sales básicas, preferentemente los carbonatos o acetatos, tales como K_2CO_3 o NaOCOCH_3 ; amoníaco; las aminas, tales como trietilamina, terc.butilamina, ciclohexilamina, dicitclohexilamina, dimetilanelina, piperidina, pirrolidina, piridina, quinolina, diazabicyclo- $[\underline{2},2,\underline{2}]$ -octano o diazabicyclo- $[\underline{3},4,\underline{0}]$ -noneno; los hidróxidos amónicos cuaternarios, tales como hidróxido tetrametilamónico o hidróxido benciltrimetilamónico.

- La reacción de los compuestos, que por lo demás corresponden a la fórmula I, en los cuales, sin embargo, como mínimo un grupo hidroxilo y/o el grupo carbonilo y/o el grupo COOR^1 están presentes en forma funcionalmente modificada, con agentes solvolizantes, se efectúa, por ejemplo, a temperaturas entre -20°C y 40°C . Por regla general se trabaja en presencia de un catalizador ácido, preferentemente de un catalizador básico, empleando un disolvente inerte.

- Agentes solvolizantes, son, preferentemente, los medios 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, alcohol terc.butílico, alcohol amílico, 2-metoxietanol ó 2-etoxietanol; los éteres tales como dietiléter, THF, dioxano o etilenglicoldimetiléter, los ácidos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico o ácido butírico; los ésteres tales como acetato de etilo o acetato de butilo; las cetonas tal como acetona; las amidas, tal como dimetilformamida (DMF) o hexametilénfósforotriamida (HMPT); los nitrilos, tales como acetonitrilo; los sulfóxidos tales como DMSO; las sulfonas tales como tetrahidrotiofen- S,S -

dióxido, así como las mezclas de estos disolventes.

5. Como catalizadores ácidos son adecuados en una solvólisis los ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico o bromhídrico; los ácidos orgánicos, tales como ácido cloroacético, ácido tricloroacético o ácido trifluoroacético, ácido metano-, etano-, benceno- o p-tolueno-sulfónico. Como catalizadores básicos se emplean en una solvólisis convenientemente hidróxidos de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, tales como carbonato sódico o potásico. También se pueden emplear como
10. catalizadores básicos las bases orgánicas, por ejemplo, etil-, dietil-, trietil-, isopropil-, n-butil- o tri-n-butilamina, etanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, dimetilanimina, pirrolidina, piperidina, morfolina, piridina, -picolina o quinolina; o hidróxidos amónicos cuaternarios, tales como, por ejemplo, hidróxido
15. tetrametilamónico o hidróxido benciltrimetilamónico. En lugar de un disolvente se puede emplear también un exceso del catalizador.

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

Agente hidrogenolizante es especialmente el hidrógeno catalíticamente activado.

25. Las disociaciones hidrogenolíticas de los grupos protectores, por ejemplo, de los grupos bencilo, se efectúan bajo condiciones de reacción en sí conocidas, preferentemente en presencia de un catalizador de metal, tal como de Raney-níquel o Raney-cobalto, ante todo, en presencia de un catalizador de metal noble, tal como Pt o Pd, en caso dado empleando un soporte,
30. tal como carbono o CaSO_4 ; también se pueden emplear catalizado-

Como catalizadores ácidos son adecuados en una solvólisis los ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico o bromhídrico; los ácidos orgánicos, tales como ácido cloroacético, ácido tricloroacético o ácido trifluor-
5 acético, ácido metano-, etano-, benceno- o p-tolueno-sulfónico. Como catalizadores básicos se emplean en una solvólisis 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
10 como catalizadores básicos las bases orgánicas, por ejemplo, etil-, dietil-, trietil-, isopropil-, n-butil- o tri-n-butilamina, etanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, dimetilanimina, pirrolidina, piperidina, morfolina, piridina, α -picolina o quinclina; o hidróxidos amónicos cuaternarios, tales como, por ejemplo,
15 hidróxido tetrametilamónico o hidróxido benciltrimetilamónico. En lugar de un disolvente se puede emplear también un exceso del catalizador.

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

Agente hidrogenolizante es especialmente el hidrógeno catalíticamente activado.

Las disociaciones hidrogenolíticas de los grupos protectores, por ejemplo, de los grupos bencilo, se efectúan bajo
25 condiciones de reacción en sí conocidas, preferentemente en presencia de un catalizador de metal, tal como de Raney-níquel o Raney-cobalto, ante todo, en presencia de un catalizador de metal noble, tal como Pt o Pd, en caso dado empleando un soporte,
30 tal como carbono o CaSO_4 ; también se pueden emplear catalizado-

res de óxido, por ejemplo, PtO. Disolventes adecuados para la realización de la disociación hidrogenolítica son, por ejemplo, los alcoholes, tales como metanol o etanol, los ácidos carboxílicos, tales como el ácido fórmico o ácido acético, los ésteres, tales como el acetato de etilo o butirato de etilo o bien las mezclas de estos disolventes. Las hidrogenólisis se efectúan preferentemente aproximadamente entre temperatura ambiente y unos 40°.

Un compuesto de fórmula I (A = -CO-) se puede reducir, por ejemplo, con hidruros de metal, especialmente hidruros de metal complejos, al correspondiente alcohol. El potencial reductor de los hidruros no debe ser, sin embargo, tan grande como para modificar el grupo COOR¹. Son adecuados, por ejemplo, el borohidruro sódico, en caso dado en presencia de bromuro de litio; además, el borohidruro de litio, especialmente también los borohidruros trialcalinos complejos, tales como litiohexilimoliborano o borohidruros, tales como hidruro de litio-perhidro-9b-boranfenalilo; borohidruro cálcico, borohidruro de magnesio, hidruros de litio- y sodio-alcoxialuminio, por ejemplo, LiAl(O-terc.-C₄H₉)₃H, trialcoxiborohidruros sódicos, por ejemplo, borohidruro de trimetoxi 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 (R¹ = alquilo con 1 a 4 átomos de carbono) se puede obtener de un ácido de fórmula I (R¹ = 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, HI, H₂SO₄, H₃PO₄, ácido trifluoroacético, de un ácido sulfónico tal como ácido bencenosulfónico 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, ZnCl₂, BF₃, H₂SO₄, 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 correspondientes cloruros o ioduros; los ésteres alquílicos de ácido carboxílico o ácido sulfónico, pudiendo el resto del 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, en especial, también ésteres de ácido dialquilsulfúrico con hasta 4 átomos de carbono, tal como sulfato dimetílico o sulfato dietílico.

La esterificación se efectúa convenientemente en un disolvente inerte, preferentemente anhídrico, por ejemplo, en un éter, tal como dietiléter o THF, en un alcohol, preferentemente en uno de los alcoholes mencionados con hasta 4 átomos de carbono, o también en un hidrocarburo, tal como éter 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.

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 alcoholes inferiores, tales como metanol o etanol, o con éteres, tales como etilenglicolmonometiléter, etilenglicoldimetiléter, THF o dioxano a temperaturas entre 0° y 40° , preferentemente a temperatura ambiente. Los tiempos de reacción ascienden aproximadamente desde 1 hora hasta 12 horas.

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 las sales de amonio sustituido, tales como, por ejemplo, las sales dimetil- y dietilamónicas, monoetanol-, dietanol- y trietanol-amónicas, ciclohexilamónicas, dicitclohexilamónicas y dibenciletildiamónicas. A la inversa, los ácidos de fórmula I se pueden liberar de sus sales metálicas y amónicas mediante tratamiento con ácidos, ante todo 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 estereoisómeras, 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 mismos compuestos o de derivados de buena cristalización, por destilación, especialmente, sin embargo, con ayuda de métodos cromatográficos,

entrando en consideración tanto los métodos de cromatografía por absorción, como cromatografía de distribución, así como también las formas mixtas.

5 Los racematos se pueden separar en los antípodas ópticos según métodos conocidos, tal y como se indican en la literatura. 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 ejemplo, las sales diastereómeras se pueden formar con aminas ópticamente activas, tales como quinina, cinconidina, brucina, cinconina, hidroxihidrindamina, morfina, l-feniletilamina, l-naftiletilamina, feniloxinaftilmetilamina, quinidina, estricnina, aminoácidos básicos, tales como lisina, arginina, y aminoésteres. En forma similar se pueden obtener los éster-diastereómeros por esterificación de ácidos carboxílicos de fórmula I ($R^1 = H$) con alcoholes ópticamente activos, tales como borneol, mentol, octanol-2. 10 Las sales o bien los ésteres diastereómeros que se obtienen se separan por cristalización y de la mezcla se liberan los compuestos ópticamente activos.

20 Pero también los demás grupos funcionales existentes en los compuestos de fórmula I se pueden emplear para la formación de los diastereómeros. Así se pueden, por ejemplo, esterificar grupos OH con ácidos ópticamente activos, tales como el ácido (+)- y (-)-tartárico o ácido canférico o reaccionar los 25 grupos ceto con hidrazinas ópticamente activas, tales como metilhidrazina, y obtener de estos derivados los enantiómeros puros.

Asimismo es, naturalmente, posible obtener compuestos ópticamente activos según los métodos descritos empleando productos de partida, que ya sean ópticamente activos. 30

Los nuevos compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles se pueden emplear para la obtención de preparados farmacéuticos, llevándolos junto con un excipiente o agente auxiliar y, en caso dado, junto con una o varias ulteriores sustancias activas a una forma de dosificación adecuada. Los preparados así obtenidos se pueden emplear como medicamentos en la medicina humana o veterinaria. Como sustancias excipiente entran en consideración materiales orgánicos o inorgánicos, que sean adecuados para la aplicación enteral, parenteral o topical, y que no reaccionen con los nuevos compuestos, por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, polietilenglicoles, gelatina, carbohidratos, tales como lactosas o fécula, estearato de magnesio, talco, vaselina. Para la aplicación enteral sirven especialmente las tabletas, grageas, cápsulas, jarabes, zumos, gotas o supositorios, para la aplicación parenteral las soluciones, preferentemente las soluciones oleaginosas o acuosas, además las suspensiones, emulsiones o implantados, para la aplicación topical los ungüentos, cremas y polvos.

Los nuevos compuestos se pueden también liofilizar y emplear los liofilizados obtenidos, por ejemplo, para la preparación de preparados inyectables. Los preparados indicados pueden estar esterilizados y/o contener adyuvantes, tales como lubricantes, agentes de conservación, estabilización y/o humectación, emulsionantes, sales para influenciar la presión osmótica, sustancias tampón, colorantes, sazonantes y/o aromatizantes. Si se desea, pueden contener también una o varias ulteriores sustancias activas.

Las sustancias se administran preferentemente en una dosificación de 0,01 hasta 200 mg por unidad de dosificación; la dosificación depende de la especie tratada, de la forma de

aplicación y de la finalidad de empleo, y, por lo tanto, se pueden sobrepasar o quedar por debajo de los valores indicados.

Si se quiere aprovechar, por ejemplo, el efecto sincronizante del estro de los compuestos de fórmula I, especialmente de fórmula Ie y In; entonces es especialmente ventajoso
5 inyectar, por ejemplo, a las reses (vacas o bien novillas) aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 20 mg, preferentemente desde unos 0,5 mg hasta unos 15 mg, especialmente desde unos
1,5 mg hasta unos 10 mg de la sustancia activa por vía intramuscular. Es ventajoso administrar la dosis eficaz mediante una sola
10 inyección entre aproximadamente el séptimo día y aproximadamente el doceavo día del ciclo, pero también se pueden inyectar varias veces dosis individuales y, en caso dado, repartidas en el transcurso de varios días. También en otros animales útiles, por
15 ejemplo, en perros, caballos, ovejas y cerdos, se puede sincronizar el estro mediante administración de un compuesto de fórmula I, especialmente de fórmula Ie y In. La dosis eficaz varía aquí en dependencia del peso corporal medio de las especies tratadas y se puede determinar sin dificultad por el especialista
20 con ayuda de los valores directrices indicados más arriba para las reses.

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

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

Cada uno de los compuestos de fórmula I mencionados en los ejemplos a continuación es especialmente adecuado para la
30 preparación de medicamentos.

Ejemplo 1

Una mezcla de 0,35 g de ácido 7-(3-hidroxi-5-oxo-2-iodo-ciclopentil)-heptánico (obtenible de ácido 7-(3-hidroxi-5-oxo-1-ciclopentenil)-heptánico por adición de HI), 0,23 g de 2-hidroxi-3-p-flúorfenoxi-2-metil-propiltiolato sódico, 10 cc de tetrahidrofurano y 10 cc de etanol se agita durante 4 horas a temperatura ambiente, después se mezcla la mezcla de reacción con 40 cc de CHCl_3 y 30 cc de solución acuosa saturada de NaCl, se separa la fase orgánica, la fase acuosa se extrae con CHCl_3 , las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, se seca sobre MgSO_4 , el disolvente se separa por destilación y después de purificar cromatográficamente (gel de sílice/cloroformo : metanol = 9 : 1) se obtiene el ácido 11,15-dihidroxi-15-metil-16-p-flúorfenoxi-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostánico como aceite.

IR: 1215, 1500, 1710, 1740 y 3350 cm^{-1} ;
RMN: 1,4 (s), 2,3 (t), 3,9 (s), 4,3 (m), 6,8 - 7,1 (m).

En forma análoga se obtienen del ácido 7-(3-hidroxi-5-oxo-2-iodo-ciclopentil)-heptánico por reacción con la sal sódica de un tiol correspondiente de fórmula III:

- ácido 11,15-dihidroxi-15-metil-16-fenoxi-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostánico,
- ácido 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,
- 5 ácido 11,15-dihidroxi-15-metil-16-m-trifluórmetilfenoxi-9-oxo-
13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostánico,
- ácido 11,15-dihidroxi-15-metil-16-p-trifluórmetilfenoxi-9-oxo-
13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostánico,
- 10 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,
- 15 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 11,15-dihidroxi-15-metil-16-etoxi-9-oxo-13-tia-17,18,19,
20-tetranor-prostánico,
- 20 ácido 11,15-dihidroxi-16-fenoxi-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetra-
nor-prostánico,
- ácido 11,15-dihidroxi-16-p-flúorfenoxi-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-
tetranor-prostánico,
- 25 ácido 11,15-dihidroxi-16-p-clorofenoxi-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-
tetranor-prostánico,
- ácido 11,15-dihidroxi-16-p-trifluórmetilfenoxi-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-
30 tetranor-prostánico,

ácido 11,15-dihidroxi-16-m-trifluórmetilfenoxi-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostánico,

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).

5 Ejemplo 2

Una mezcla de 0,4 g de ácido 7-(3-hidroxi-5-oxo-2-p-toluenosulfoniloxi-ciclopentil)-heptánico, 6 cc de etanol seco y 0,2 g de 2-p-flúorfenil-2-hidroxipropil-tiol se agita durante 2 horas a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le agregan 20 cc de H_2O y 30 cc de CHCl_3 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-prostánico como aceite.

IR: 1220, 1505, 1605, 1708, 1740 y 3400 cm^{-1} ;

15 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 del ácido 7-(3-hidroxi-5-oxo-2-p-toluenosulfoniloxi-ciclopentil)-heptánico por reacción de la sal sódica de un tiol correspondiente de fórmula III:

20 ácido 11,15-dihidroxi-15-p-flúorfenil-9-oxo-13-tia-18,19,20-trinor-prostánico,

ácido 11,15-dihidroxi-15-p-flúorfenil-9-oxo-13-tia-19,20-dinor-prostánico,

ácido 11,15-dihidroxi-15-p-flúorfenil-9-oxo-13-tia-20-nor-prostánico,

25 ácido 11,15-dihidroxi-15-p-flúorfenil-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-trifluórmetilfenil-9-oxo-13-tia-pros-
tánico,

5 ácido 11,15-dihidroxi-15-(3,4,5-trimetoxifenil)-9-oxo-13-tia-
17,18,19,20-tetranor-prostánico,

IR: 1130, 1600, 1670, 1710, 1740, 2950, 3450 cm^{-1} ;

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,

10 IR: 1400, 1495, 1700, 1740, 2950, 3450 cm^{-1} ;

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,

15 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-trifluórmetilfenil-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,

25 ácido 11,15-dihidroxi-16-p-metoxifenil-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-
tetranor-prostánico,

ácido 11,15-dihidroxi-16-p-trifluórmetilfenil-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,

IR: 1600, 1705 - 1740 y 2900-3400 cm^{-1} ;

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,

5 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).

Ejemplo 3

10 Análogo al ejemplo 1 se obtienen por reacción de ácido 7-(3-hidroxi-5-oxo-2-iodo-ciclopentil)-heptánico con la sal sódica de un tiol correspondiente de fórmula III:

ácido 11,15-dihidroxi-15-p-flúorfenoximetil-9-oxo-13-tia-prostánico,

15 ácido 11,15-dihidroxi-15-p-clorofenoximetil-9-oxo-13-tia-prostánico,

ácido 11,15-dihidroxi-15-p-bromofenoximetil-9-oxo-13-tia-prostánico,

20 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,

25 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.

Ejemplo 4

Análogo al ejemplo 1 se obtienen del ácido 7-(3-hidroxi-5-oxo-2-iodo-ciclopentil)-5-hepténico (obtenible de ácido 7-(3-hidroxi-5-oxo-1-ciclopentenil)-5-hepténico por adición de HI) por reacción de la sal sódica de un tiol correspondiente de fórmula III:

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

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-trifluórometilfenoxi-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,

ácido 11,15-dihidroxi-15-metil-16-etoxi-9-oxo-13-tia-17,18,19,
20-tetranor-5-prosténico,

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

Ejemplo 5

Una mezcla de 3,05 g de ácido 7-(3-hidroxi-5-oxo-2-bro-
mociclopentil)-5-hepténico (obtenible de ácido 7-(3-hidroxi-5-
10 oxo-1-ciclopentenil)-5-hepténico por adición de HBr), 60 cc de
etanol seco y 2,1 g de 2-p-flúorfenil-2-hidroxi-propiltiolato
sódico, se agita durante 3 horas 0°, la mezcla se deja reposar
durante 2 horas a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción
se le agregan 30 cc de una solución acuosa saturada de NaCl
15 y 60 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.

Análogo se obtienen del ácido 7-(3-hidroxi-5-oxo-2-
bromo-ciclopentil)-5-hepténico por reacción con la sal sódica
20 de un correspondiente tiol de fórmula III:

ácido 11,15-dihidroxi-15-p-flúorfenil-9-oxo-13-tia-18,19,20-tri-
nor-5-prosténico,

ácido 11,15-dihidroxi-15-p-flúorfenil-9-oxo-13-tia-19,20-dinor-
5-prosténico,

25 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,

30 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-trifluórometilfenil-9-oxo-13-tia-5-prosténico,

5 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,

10 ácido 11,15-dihidroxi-16-p-metoxifenil-9-oxo-13-tia-5-prosténico,
y

ácido 11,15-dihidroxi-16-p-trifluórometilfenil-9-oxo-13-tia-5-prosténico.

Ejemplo 6

15 Análogo al ejemplo 1 se obtienen del ácido 7-(3-hidroxi-5-oxo-2-iodo-ciclopentil)-5-hepténico por reacción con la sal sódica de un tiol correspondiente de fórmula III:

ácido 11,15-dihidroxi-15-p-flúorfenoximetil-9-oxo-13-tia-5-prosténico,

20 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,

25 ácido 11,15-dihidroxi-15-p-hidroxifenoximetil-9-oxo-13-tia-5-prosténico,

ácido 11,15-dihidroxi-16-metil-9-oxo-13-tia-5-prosténico,

ácido 11,15-dihidroxi-17-etil-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-trifluórmethylfenoximetil-9-oxo-13-tia-5-prosténico,

ácido 11,15-dihidroxi-15-p-flúorbencil-9-oxo-13-tia-5-prosténico,

ácido 11,15-dihidroxi-15-p-clorobencil-9-oxo-13-tia-5-prosténico,

5 co, y

ácido 11,15-dihidroxi-15-p-metoxibencil-9-oxo-13-tia-5-prosténico.

Ejemplo 7

10 Análogo al ejemplo 1 se obtienen por reacción de ácido 7-(3-hidroxi-5-oxo-2-iodo-ciclopentil)-5-hepténico con las sales sódicas de los tioles correspondientes de fórmula III:

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,

15 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,

20 ácido 11,15-dihidroxi-15-butil-9-oxo-13-tia-5-prosténico, y

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

Ejemplo 8

25 Análogo al ejemplo 5 se obtienen por reacción del ácido 7-(3-hidroxi-5-oxo-2-bromo-ciclopentil)-5-hepténico con las sales sódicas de los tioles correspondientes de fórmula III:

- 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-pros-
ténico
5 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-prosténi-
co,
10 ácido 11,15-dihidroxi-15,16-dimetil-9-oxo-13-tia-20-etil-5-pros-
ténico,
ácido 11,15-dihidroxi-16,16-dimetil-9-oxo-13-tia-20-etil-5-pros-
ténico, y
ácido 11,15-dihidroxi-15,16,16-trimetil-9-oxo-13-tia-20-etil-
15 5-prosténico.

Ejemplo 9

Análogo al ejemplo 1 se obtienen por reacción del áci-
do 7-(3-hidroxi-5-oxo-2-iodo-ciclopentil)-5-hepténico con las
sales sódicas de los tioles correspondientes de fórmula III:

- 20 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-
25 tia-5-prosténico,
ácido 11,15-dihidroxi-15-p-tolil-9-oxo-17,18,19,20-tetranor-13-
tia-prosténico,
ácido 11,15-dihidroxi-16-fenil-9-oxo-17,18,19,20-tetranor-13-
tia-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,
- 5. 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,
- 10. 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.

15. Ejemplo 10

Análogo al ejemplo 1 se obtienen por reacción de ácido 7-(3-hidroxi-5-oxo-2-iodo-ciclopentil)-5-hepténico con las sales sódicas de los tioles correspondientes de fórmula III:

- ácido 11,15-dihidroxi-15-fenil-9-oxo-13-tia-5-prosténico,
- 20. 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 se gotean a temperatura ambiente 1 g de
- 25. ácido 11,15-dihidroxi-15-metil-16-p-flúorfenoxi-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 $LiAl(O-terc.-C_4H_9)_3H$ 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
- 30. $CHCl_3$ y la fase orgánica se elabora como en el ejemplo 1. Se ob-

tiene el ácido 9,11,15-trihidroxi-15-metil-16-p-flúorfenoxi-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostánico 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).

5. Análogo se obtienen de los correspondientes compuestos 9-oxo- de fórmula I por reacción con $\text{LiAl}(\text{O-terc.}-\text{C}_4\text{H}_9)_3\text{H}$:
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,
10. 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,
15. 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,
20. 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,
25. 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,
30. ácido 9,11,15-trihidroxi-16-p-flúorfenil-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,
5. ácido 9,11,15-trihidroxi-16-metoxi-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostánico,
- ácido 9,11,15-trihidroxi-16-metil-13-tia-5-prosténico,
- ácido 9,11,15-trihidroxi-17-etil-13-tia-5-prosténico,
- ácido 9,11,15-trihidroxi-16-etoxi-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostánico,
10. 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-trifluormetilfenoxi-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostánico.
- 15.

Ejemplo 12

Análogo al ejemplo 11 se obtienen de los correspondientes compuestos 9-oxo de fórmula I por reacción con $\text{LiAl}(\text{O-terc.-C}_4\text{H}_9)_3\text{H}$:

- ácido 9,11,15-trihidroxi-15-p-flúorfenil-13-tia-prostánico,
20. ácido 9,11,15-trihidroxi-15-p-clorofenil-13-tia-prostánico,
- ácido 9,11,15-trihidroxi-15-p-bromofenil-13-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-trifluormetilfenil-13-tia-prostánico,
25. ácido 9,11,15-trihidroxi-15-feniloximetil-13-tia-prostánico,
- ácido 9,11,15-trihidroxi-15-p-flúorfenoximetil-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
30. ácido 9,11,15-trihidroxi-15-p-flúorbencil-13-tia-prostánico.

Ejemplo 13

Análogo al ejemplo 11 se obtienen de los correspondientes compuestos 9-oxo de fórmula I por reacción con $\text{LiAl}(\text{O-terc.}-\text{C}_4\text{H}_9)_3\text{H}$:

5. ácido 9,11,15-trihidroxi-13-tia-5-prosténico,
ácido 9,11,15-trihidroxi-15-metil-13-tia-5-prosténico,
IR: 1710, 2200 y 3700 cm^{-1} ;
RMN: 0,85(5), 1,2(s), 1,0-2,6(m), 2,6-3,05(m+s), 4,15(m),
5,1-5,4(m),
10. ácido 9,11,15-trihidroxi-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-trihidroxi-13-tia-20-homo-5-prosténico,
ácido 9,11,15-trihidroxi-15-metil-13-tia-20-homo-5-prosténico,
15. ácido 9,11,15-trihidroxi-13-tia-20-etil-5-prosténico, y
ácido 9,11,15-trihidroxi-15-metil-13-tia-20-etil-5-prosténico.

Ejemplo 14

Una mezcla de 1 g de ácido 11,15-dihidroxi-15-metil-16-p-flúorfenil-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-prosténico,

20. 0,6 g de NaBH_4 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 como aceite.

25. Análogo 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,
30. 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,
- 5 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,
- 10 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
- 15 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-prostánico, disueltos en 10 cc de dietiléter se mezclan con solución etérica de diazometano en exceso hasta que no se aprecie ningún desarrollo más de nitrógeno. El disolvente se separa por destilación y después de purificar cromatográficamente el residuo (gel de sílice/benceno : cloroformo = 1 : 1) se obtiene el 11,15-dihidroxi-15-metil-16-p-flúorfenoxi-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostenoato de metilo.

20

25

Análogo se obtienen de los compuestos obtenidos según los ejemplos 1 a 9 de fórmula I por reacción con diazometano los correspondientes ésteres de metilo, en especial:

- 11,15-dihidroxi-15-metil-16-fenoxi-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostenato de metilo,
- 11,15-dihidroxi-15-metil-16-p-toliloxi-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostanato de metilo,
- 5 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,
- 10 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,
- 15 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,
- 20 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,
- 25 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,
- 30 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,
5 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-oxo-13-tia-5-prostenato de metilo,
11,15-dihidroxi-16,16-dimetil-9-oxo-13-tia-5-prostenato de metilo,
10 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,
15 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-pentanor-13-tia-5-prostenato de metilo,
20 11,15-dihidroxi-15-p-tolil-9-oxo-16,17,18,19,20-pentanor-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,
25 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,
30 11,15-dihidroxi-15-metil-16-fenil-9-oxo-17,18,19,20-tetranor-13-tia-5-prostenato de metilo.

Ejemplo 16

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:

5

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,

10

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-flúorfenoxi-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostanato de metilo,

15

9,11,15-trihidroxi-16-p-flúorfenoxi-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prostanato de metilo,

9,11,15-trihidroxi-16-fenoxi-13-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

20

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,

25

9,11,15-trihidroxi-15-p-fluorbencil-13-tia-prostanato de metilo,

9,11,15-trihidroxi-13-tia-5-prostenato de metilo,

9,11,15-trihidroxi-15-metil-13-tia-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,

30

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-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,
5 9,11,15-trihidroxi-15-fenil-13-tia-16,17,18,19,20-pentanor-5-prostenato de metilo,
9,11,15-trihidroxi-15-p-fluorfenil-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,
10 9,11,15-trihidroxi-16-fenil-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-prostenato de metilo,
9,11,15-trihidroxi-16-p-fluorfenil-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-prostenato de metilo,
15 9,11,15-trihidroxi-15-metil-16-fenil-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-prostenato de metilo.

Ejemplo 17

- a) Análogo al ejemplo 1 se hacen reaccionar 0,37 g de 7-(3-hidroxi-5-oxo-2-iodo-ciclopentil)-5-heptenato de metilo con 0,24 g
20 de 2-hidroxi-3-p-fluorfenoxi-2-metil-propiltiolato sódico. Se obtiene el 11,15-dihidroxi-15-metil-16-p-fluorfenoxi-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-prostenato de metilo.
- b) 0,1 g de 11,15-dihidroxi-15-metil-16-p-fluorfenoxi-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-prostenato de metilo se agitan durante
25 90 horas en una mezcla de 2 cc de una solución acuosa, saturada, de NaCl y 6 cc de metanol. Se satura con NaCl, se extrae con cloroformo, la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre MgSO₄, el disolvente se separa por destilación y después de purificar el residuo cromatográficamente (gel de sílice/CHCl₃):

CH₃OH = 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.

- 5 c) A una solución etanólica de etanolato sódico, obtenida 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.
- 10 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 agita durante 4 horas a temperatura ambiente, se agregan 20 cc de dietiléter seco, se filtra, el disolvente se separa por
- 15 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

- 20 Análogo al ejemplo 1 se obtiene por reacción de los correspondientes tiolatos sódicos de fórmula III con los correspondientes derivados de ciclopentano de fórmula II:

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

IR: 1600, 1740 y 3000 - 3500 cm⁻¹,

- 25 RMN: 1,63 (s), 2,28 (t), 3,70 (s), 4,29 (m), 7,33 (m) y 8,45 (m);
ácido 11,15-dihidroxi-15-(2-tienil)-9-oxo-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prosténico,

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

IR: 1115, 1710, 1740 y 3400 cm⁻¹,

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

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);

5 ácido 11,15-dihidroxi-15,19-dimetil-9-oxo-13-tia-18-oxa-prostá-
nico,

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

10 ácido 11,15-dihidroxi-15,20,20-trimetil-9-oxo-13-tia-19-oxa-prog
tánico,

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

Ejemplo 19

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

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

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

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

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

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

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

ácido 9,11-dihidroxi-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),
5,40(m), 5,60(m), 6,85(d), 6,95(d).

Ejemplo 20

2,84 g de ácido 9 α ,11 α -dibenciloxi-15-hidroxi-15-
5 metil-13-tia-5-cis-prosténico, disueltos en 20 cc de ácido acé-
tico glacial, se hidrogenan en presencia de 0,7 g de catalizador
de Pd/C al 10 % a temperatura ambiente hasta la recepción de 2
equivalentes de hidrógeno, se filtra, se vierte en 100 cc de
agua, se extrae 3 veces, cada una con 20 cc de cloruro metilénico,
10 las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, se seca sobre
MgSO₄, el disolvente se separa por destilación y después de pu-
rificar el residuo cromatográficamente se obtiene el ácido
9 α , 11 α ,15-trihidroxi-15-metil-13-tia-5-cis-prosténico.
IR: 1710, 2200 y 3700 cm⁻¹;
15 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).

El producto de partida se obtiene como sigue:

4 α -dibenciloxi-2 α -(1,3-dioxolan-1-il-metil)-3 α -p-
toluenosulfoniloxi-ciclopentano se agita durante 8 horas con
20 NaI en exceso en DMF a 40°; se vierte después en agua, se extrae
con cloruro metilénico, la fase orgánica se seca, el disolvente
se separa por destilación, el residuo se recoge en etanol,
se agrega 2-hidroxi-2-metil-heptantiolato sódico, se agita du-
rante 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se
25 vierte en solución acuosa saturada de NaCl, se extrae con cloruro
metilénico, se seca sobre MgSO₄, el disolvente se separa por
destilación, el residuo se agita durante 2 horas con HCl acuoso
0,03-n, la fase acuosa se extrae con cloruro metilénico, se seca
sobre MgSO₄, el disolvente se separa por destilación y se obtiene
30 el 2- $\sqrt{3}$ α ,5 α -dibenciloxi-2-(2-hidroxi-2-metil-heptilmercapto)-

1 α -ciclopentil γ -acetaldehído. Este se hace reaccionar entonces con ácido 5-trifenilfosfoniovaleriánico en presencia de una base fuerte bajo las condiciones de reacción descritas en el ejemplo 11.

5. En forma análoga se pueden obtener otros compuestos, que por lo demás corresponden a la fórmula I, en los cuales, sin embargo, los dos grupos OH enlazados con el anillo de 5 miembros están protegidos como benciléter.

Ejemplo 21

10. Análogo al ejemplo 20 se obtiene por hidrogenación de ácido 9 α , 11 α -dibenciloxi-15-hidroxi-16-m-clorofenoxi-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-cis-prosténico el ácido 9 α , 11 α , 15-trihidroxi-16-m-clorofenoxi-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-cis-prosténico,

15. IR: 1710, 2400, 3650 cm^{-1} ;
R^NN: 1,1-2,6(m), 2,6-3,1(m), 4,05(m), 4,2(m), 5,3(m), 5,4(m),
6,6-7,4(m).

En el ejemplo 22 a continuación se describe la obtención de un compuesto de fórmula III.

20. Ejemplo 22

- a) 20 g de una dispersión al 20 % de hidruro sódico en aceite de parafina se lava 3 veces con 30 cc de n-pentano seco, el disolvente se retira, se agregan 33 g de ioduro trimetilsulfoxónico, se gotean entonces 100 cc de sulfóxido dimetílico, se agita durante 20 minutos a temperatura ambiente hasta terminar el desarrollo de gas, se gotea 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 3 veces, cada una con 250 cc de éter, los extractos etéricos reunidos se lavan con agua, se seca con sulfato sódico,
- 25.
- 30.

el disolvente 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.

b) En 150 cc de metanol se introducen, bajo enfriamiento con hielo, hidrógeno, sulfurado hasta que el aumento en peso ascienda a 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, se introducen nuevamente durante 15

10.

minutos gas de hidrógeno sulfurado en la solución, se deja reposar durante 12 horas a temperatura ambiente, el 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-metil-heptantiol como líquido incoloro;

15.

IF: 920, 1140, 1380, 1465, 2570 y 3450 cm^{-1} ;

20.

RMN: señales en 0,96 ppm, 1,26 ppm, 2,27 ppm y 2,67 ppm.

Ejemplo 23

25.

Análogo al ejemplo 22 a) se obtienen de los oxiranos siguientes:

2-p-flúorfenoximetiloxirano,

2-m-flúorfenoximetiloxirano,

2-p-clorofenoximetiloxirano,

30.

2-m-clorofenoximetiloxirano,

- 2-p-bromofenoximetiloxirano,
2-m-bromofenoximetiloxirano,
2-p-hidroxifenoximetiloxirano,
2-p-metoxifenoximetiloxirano,
5 2-m-metoxifenoximetiloxirano,
2-p-trifluórmethylfenoximetiloxirano,
2-m-trifluórmethylfenoximetiloxirano,
2-fenoximetiloxirano,
2- α -piridilmetiloxirano,
10 2- β -piridilmetiloxirano,
2- α -tienilmetiloxirano,
2- β -tienilmetiloxirano,
2- α -naftilmetiloxirano y
2- β -naftilmetiloxirano
- 15 por reacción con H₂S en presencia de dietilamina:
- 2-hidroxi-3-p-flúorfenoxi-propantiol,
2-hidroxi-3-m-flúorfenoxipropantiol,
2-hidroxi-3-p-clorofenoxi-propantiol,
2-hidroxi-3-m-clorofenoxi-propantiol,
20 2-hidroxi-3-p-bromofenoxi-propantiol,
2-hidroxi-3-m-bromofenoxi-propantiol,
2-hidroxi-3-p-hidroxifenoxi-propantiol,
2-hidroxi-3-m-hidroxifenoxi-propantiol,
2-hidroxi-3-p-metoxifenoxi-propantiol,
25 2-hidroxi-3-m-metoxifenoxi-propantiol,
2-hidroxi-3-p-trifluórmethylfenoxi-propantiol,
2-hidroxi-3-m-trifluórmethylfenoxi-propantiol,
2-hidroxi-3-fenoxi-propantiol,
2-hidroxi-3- α -piridil-propantiol,
30 2-hidroxi-3- β -piridil-propantiol,
2-hidroxi-3- α -tienil-propantiol,

2-hidroxi-3- β -tienil-propantiol,
2-hidroxi-3- α -naftil-propantiol y
2-hidroxi-3- β -naftil-propantiol.

5 Los ejemplos a continuación se refieren a preparados farmacéuticos, que contienen compuestos de fórmula general I o bien sus sales fisiológicamente compatibles:

Ejemplo A: Tabletetas

10 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 magnesio se prensa en la forma usual a tabletetas, de manera que cada tableta contenga 30 mg de la sustancia activa.

Ejemplo B: Grageas

15 Análogo al ejemplo A se prensan tabletetas, que a continuación se recubren en la forma usual con un revestimiento compuesto de azúcar, fécula de maíz, talco y traganta.

20 En forma análoga se obtienen tabletetas y grageas, que contienen una o varias de las demás sustancias activas de fórmula I o bien de sus sales fisiológicamente compatibles.

Ejemplo C: Solución inyectable

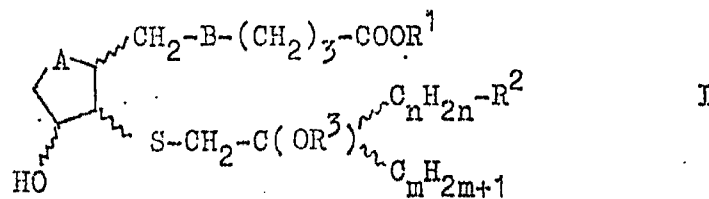
25 10 g de ácido 9 α ,11 α ,15-trihidroxi-15-metil-13-tia-5-prosténico se disuelven en una mezcla de 4 l de agua destilada, 0,5 l de etanol y 0,5 l de etilenglicol, la solución se filtra en forma estéril. La solución de inyección obtenida se llena, según necesidades, en ampollas conteniendo 2,5 cc, 5 cc ó 10 cc de la solución inyectable.

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.

5

REIVINDICACIONES

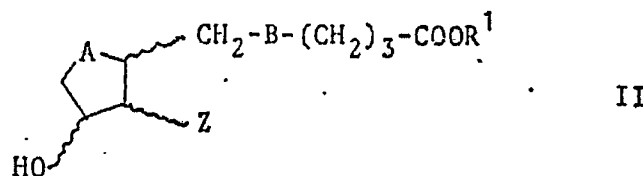
1.- Procedimiento para la obtención de derivados del ácido 13-tiaprostánico de fórmula general I



5 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 significa un número entero entre 0 y 5, n significa un número entero entre 0 y 3, o, 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 por F, Cl, Br, OH, OCH₃ o CF₃ o fenoxi sustituido por F, Cl, Br, OH, OCH₃, CH₃ o CF₃, o, cuando es -CH=CH-, también hidrógeno, fenilo o toliilo, y R³ significa H, metilo o etilo, y una línea ondulada (~~~~) indica que estos enlaces pueden encontrarse en la posición α ó β,

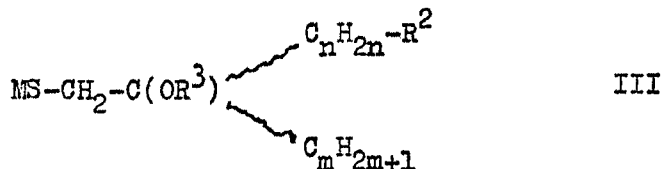
10 así como sus sales fisiológicamente compatibles, caracterizado porque un compuesto de fórmula II

15



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

20



5. donde M significa H, un equivalente de un átomo de metal alcalino o alcalinotérreo o amonio y R^2 , R^3 , m y n tienen los significados arriba indicados, o porque un compuesto, que por lo demás corresponde a la fórmula I, pero donde como mínimo un grupo hidroxilo y/o el grupo carbonilo y/o el grupo COOR^1
10. está presente en forma funcionalmente modificada, se hace reaccionar con un agente solvolizante o un agente hidrogenolizante, y/o porque un compuesto de fórmula I ($A = -\text{CO}-$) se transforma por reacción con un agente reductor en otro compuesto de fórmula I ($A = -\text{CHOH}-$), y/o porque un compuesto de fórmula I ($R^1 = \text{H}$)
15. 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 ($R^1 = \text{H}$)
20. 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.

25. 2.- Procedimiento para la obtención de derivados del ácido 13-tiaprostánico, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 53 hojas escritas a máquina

por una sola cara.

Madrid, 31 OCT. 1977

MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT
BESCHRANKTER HAFTUNG

~~J. M. GOMEZ AGERO Y POMBO~~
P. p. Firmador J. Suarez Pina

