



19 ES	11	NUMERO	463723	10 AI
	21	FECHA DE PRESENTACION		
	22			

PATENTE DE INVENCION

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

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

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

71 SOLICITANTE (S) MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG.
---

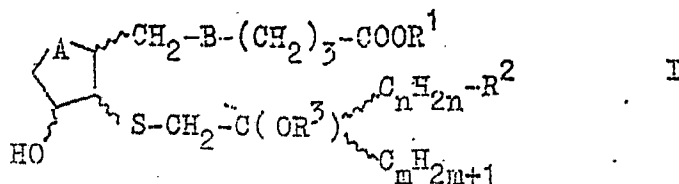
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 61 Darmstadt 2, República Federal Alemana.
---

72 INVENTOR (ES) Dr. Dieter Orth, Dr. Klaus Irmscher, 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 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ó -CH=CH-, R<sup>1</sup> 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, R<sup>2</sup> significa alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, fenoxi, piridilo, tienilo, naftilo, fenilo sustituido por F, Cl, Br, OH, OCH<sub>3</sub> o CF<sub>3</sub> o fenoxi sustituido por F, Cl, Br, OH, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub> o CF<sub>3</sub>, o, cuando B es -CH=CH-, también hidrógeno, fenilo o toloilo, y R<sup>3</sup> significa H, metilo o etilo, y una línea ondulada (w) indica que estos enlaces pueden estar en posición α ó β, así como sus sales fisiológicamente compatibles.
- 10.
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, antiflo-  
5. gísticas, diuréticas, desconvulsionantes de los bronquios, 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 métodos para ello usuales. Los derivados de ácido prostánico  
10. 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, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, m y n tienen los significados arriba indicados.

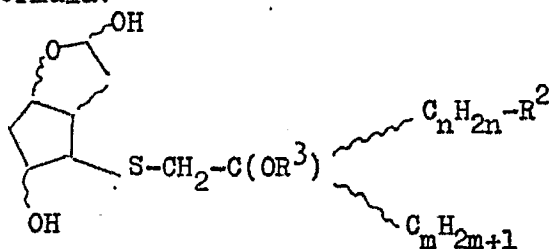
Los compuestos de fórmula I contienen como mínimo 3 átomos de carbono asimétricos en el anillo de 5 miembros. Cuando A significa -CHOH-, entonces habrá en el anillo 4 centros de  
25. asimetría. En la cadena lateral tioéter se pueden presentar otros centros de asimetría. Los compuestos de fórmula I se 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:

5.

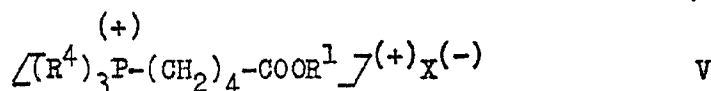


IV

10.

donde  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $m$  y  $n$  tienen los significados arriba indicados, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula V

15.



donde  $R^4$  significa alquilo con 1-6 átomos de carbono, fenilo, naftilo o fenilo o naftilo sustituido por alquilo con 1-4 átomos de carbono, y  $X$  significa Cl, Br o I, y  $R^1$  tiene el significado arriba indicado, 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 presente en forma funcionalmente modificada, se ha-

20.

ce 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 reacción 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 trans-

25.

30.

5. forma por reacción con un agente solvolizante 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 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.

10. 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.

15. Cuando A significa un grupo  $-CHOH-$ , entonces el grupo OH puede estar en posición  $\alpha$  ó  $\beta$ .

Cuando 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 isobutilo.

30. Cuando B es  $-CH=CH-$  y  $R^2$  es H, significa n preferente-

mente 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  $C_mH_{2m+1}$  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  $C_mH_{2m+1}$  se encontrará por lo general lo más alejada posible de la posición 1.

10.  $C_nH_{2n}$  significa, además de un enlace sencillo C-C ó bien C-O ( $n = 0$ ,  $R^2$  distinto a H) alquileo con 1 a 3 átomos de carbono, preferentemente metileno, etilideno o isopropilideno.
15. Cuando B es  $-CH=CH-$ , 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
20.  $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ ,  $-C(CH_3)_2CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)CH(CH_3)-$ ,  
 $-CH(C_2H_5)CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$ ,  
 $C(CH_3)_2CH_2CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2-$ ,  $-CH(C_2H_5)CH_2CH_2-$ ,  
 $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2-$   
 $CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2-$ ,
25.  $-CH_2CH_2CH_2CH_2C(CH_3)_2-$ ,  $-CH(CH_3)-(CH_2)_6-$  ó  $-C(CH_3)_2-(CH_2)_6-$ .

30. En la agrupación  $C_nH_{2n}-R^2$ , 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, tam-

5. bién de un resto alquilo especialmente ramificado 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-trimetilbutilo, 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 también, por ejemplo, 3,3-dimetilbutilo ó 4,4-dimetilpentilo.
- 10.

15.  $R^2$  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,  $OCH_3$  ó  $CF_3$ , 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 tolilo. 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, en la posición m ó p.
- 20.

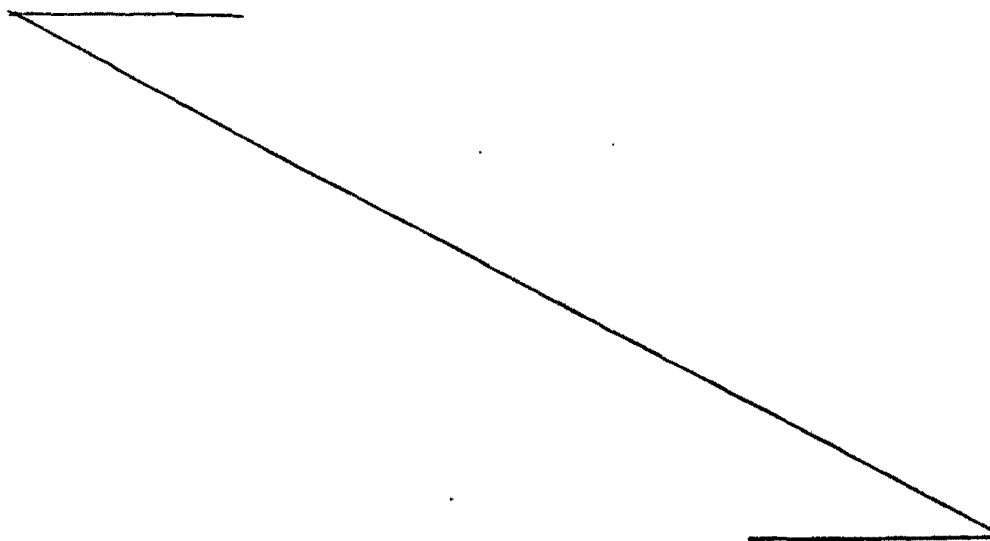
25.  $R^2$  es, por lo tanto, preferentemente m-flúorfenilo, p-flúorfenilo, m-clorofenilo, p-clorofenilo, p-bromofenilo, p-hidroxifenilo, p-metoxifenilo, m-trifluórmetilfenilo, p-trifluórmetilfenilo, fenoxi, m-flúorfenoxi, p-flúorfenoxi, m-clorofenoxi, p-clorofenoxi, p-bromofenoxi, p-hidroxifenoxi, p-metoxifenoxi,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

$R^3$  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,

15. en Ia  $R^1 = H$ ,  
en Ib  $R^1 = \text{metilo o etilo}$ ,  
en Ic  $A = -CO-$ ,  
en Id  $A = -CHOH-$ ,  
20. en Ie  $B = \text{cis-CH=CH-}$ ,



- en If  $n = 0 \text{ ó } 1$ ,
- en Ig  $m = 1$ ,
5. en Ih  $R^2 = m\text{-flúorfenilo, p-flúorfenilo, m-clorofenilo, p-clorofenilo, m-flúorfenoxi, p-flúorfenoxi, m-clorofenoxi o p-clorofenoxi,}$
- en Ii  $R^1 = R^3 = H, A = -CO-, B = -CH_2-CH_2-$  y  $R^2 = m\text{-flúorfenilo, p-flúorfenilo, m-clorofenilo, p-clorofenilo, m-flúorfenoxi, p-flúorfenoxi, m-clorofenoxi o p-clorofenoxi,}$
10. en Ij  $R^1 = \text{metilo o etilo, } R^3 = H, A = -CO-, B = -CH_2-CH_2-$  y  $R^2 = m\text{-flúorfenilo, p-flúorfenilo, m-clorofenilo, p-clorofenilo, m-flúorfenoxi, p-flúorfenoxi, m-clorofenoxi o p-clorofenoxi,}$
15. en Ik  $R^1 = R^3 = H, A = -CHOH-, B = -CH_2-CH_2-$  y  $R^2 = m\text{-flúorfenilo, p-flúorfenilo, m-clorofenilo, p-clorofenilo, m-flúorfenoxi, p-flúorfenoxi, m-clorofenoxi o p-clorofenoxi,}$
20. en Il  $R^1 = \text{metilo o etilo, } R^3 = H, A = -CHOH-, B = -CH_2-CH_2-$  y  $R^2 = m\text{-flúorfenilo, p-flúorfenilo, m-clorofenilo, p-clorofenilo, m-flúorfenoxi, p-flúorfenoxi, m-clorofenoxi o p-clorofenoxi,}$
25. en Im  $R^1 = H, \text{ metilo o etilo, } R^3 = H, A = -CO- \text{ o } -CHOH-, B = -CH=CH-, C_nH_{2n}-R^2 = \text{pentilo, hexilo, heptilo, 1-metilpentilo ó 1,1-dimetilpentilo y } C_mH_{2m+1} = H \text{ o metilo,}$
30. en In  $R^1 = R^3 = H, A = -CHOH-, B = \text{cis-CH=CH-}, C_nH_{2n}-R^2 = \text{pentilo, fenoximetilo o m-clorofenoximetilo, y } C_mH_{2m+1} = H \text{ o metilo.}$

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.

M significa preferentemente H, Na, K, 1/2 Ca, o  $\text{NH}_4^+$ . 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.

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

15. X significa especialmente Br, pero también Cl y, en caso dado I.

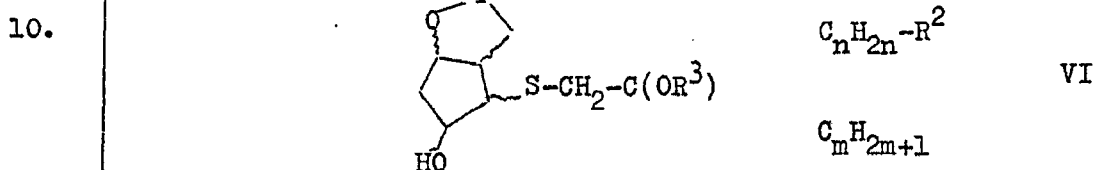
20. Z significa un grupo nucleófilo. Como tales entran especialmente en consideración Cl, Br, I, grupos trialquilamónicos, tales como trimetilamonio, grupos dialquilbencilamonio, tales como bencildimetilamonio, grupos alquilsulfoniloxi, con 1-4 átomos de carbono, tal como metilsulfoniloxi ó 2-hidroxiethylsulfoniloxi 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.

30. 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. Wilye, New York - London - Sydney.

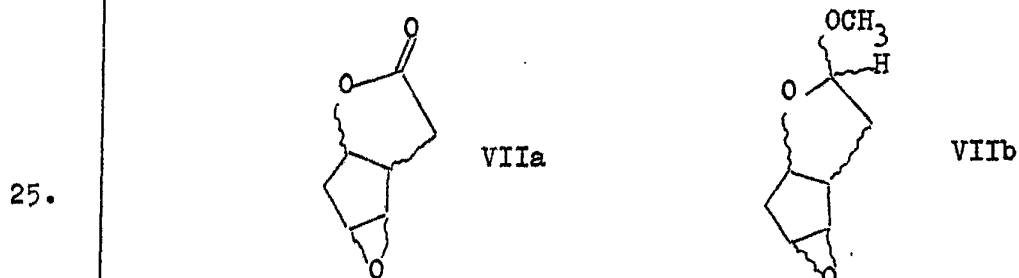
5. Los compuestos de fórmula IV y V son conocidos o se pueden obtener de compuestos conocidos en analogía a procedimientos conocidos.

Los compuestos de fórmula IV se obtienen de los compuestos de fórmula VI



15. donde T significa -CO- o -CHOR<sup>5</sup>-, y R<sup>5</sup> significa metilo o etilo, y R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, m y n tienen los significados arriba indicados, por reducción (cuando T significa -CO-) con hidruro de aluminio diisobutílico en tolueno a unos -90° hasta unos -70°C o por hidrólisis ácida (cuando T significa -CHOR<sup>5</sup>), por ejemplo, con ácido clorhídrico 0,03-n en mezclas de acetonitrilo/agua a temperatura ambiente.

20. Los compuestos de fórmula VI se obtienen, a su vez, por reacción de los conocidos compuestos VIIa o bien VIIb

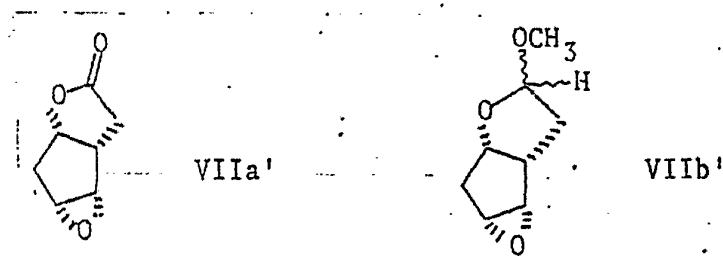


con un compuesto de fórmula III.

30. Las sales fosfónicas de fórmula V se conocen, por ejemplo, por la publicación alemana DOS 2431930 y de TETRAHEDRON LETTERS 1970, cuaderno 4, páginas 311-313.

De los productos de partida de fórmula VIIa o bien VIIb tienen, ante todo, importancia aquéllos, en los cuales todos los enlaces dibujados enlazados con el anillo de 5 miembros se encuentran en la posición  $\alpha$

5



10

15

Los compuestos, que por lo demás corresponden a la fórmula I, en los cuales, sin embargo, como mínimo un grupo hidroxilo y/o un grupo carbonilo y/o un grupo COOR<sup>1</sup> 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 parte de productos previos, en los cuales los correspondientes grupos hidroxilo y/o un grupo carbonilo y/o un grupo COOR<sup>1</sup> 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.

20

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-hidroxieta- ó 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 ó 1- ó 2-naftilmetoxi; alcoxi, preferentemente con hasta 6 átomos de carbono, especialmente metoxi, etoxi o terc.butoxi; tetrahidropirani-oxi; o trialquilsililoxi, preferentemente trimetilsililoxi.

Los grupos ceto pueden estar preferentemente funcionalmente modificados como hemiacetales, tal como  $-(OH)(OR^6)-$ , 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, sólo representan grupos protectores, que ya no aparecen en los productos finales de la presente invención, su naturaleza 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  $COOR^1$  funcional-

mente modificados se trata preferentemente de  $-\text{CON}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  
5  $-\text{C}(=\text{NR}^7)\text{OR}^8$ ,  $-\text{COSR}^7$ ,  $-\text{CSOR}^7$ ,  $-\text{CSSR}^7$ ,  $-\text{C}(\text{OR}^7)_3$  ó  $-\text{COOR}^9$ .  $\text{R}^7$  y  $\text{R}^8$   
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 inven-  
ción, por ejemplo, alquilo con hasta 6 átomos de carbono.  $\text{R}^9$   
puede tener los significados indicados para  $\text{R}^7$  y  $\text{R}^8$ , con excep-  
ción de los indicados para  $\text{R}^1$ .  $\text{R}^9$  significa especialmente un  
resto silicio-orgánico; preferentemente un grupo trialquilsililo,  
10 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 disol-  
vente inerte a temperaturas entre unos  $-20$  y  $+50^\circ$ , preferente-  
15 mente entre  $0$  y  $30^\circ$ . Como disolventes son preferentemente ade-  
cuados los alcoholes, tales como metanol o etanol, además, los  
hidrocarburos tales como benceno o tolueno; también el agua o  
el amoníaco líquido. Catalizadores básicos adecuados son, por  
ejemplo, los hidróxidos de metal alcalino o de metal alcalino-  
20 térreo, tales como  $\text{NaOH}$ ,  $\text{KOH}$  o  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ ; los alcoholatos de me-  
tal alcalino, tales como  $\text{NaOCH}_3$ ,  $\text{NaOC}_2\text{H}_5$  o  $\text{K-terc.-O-C}_4\text{H}_9$ ; las  
sales básicas, preferentemente los carbonatos o acetatos, tales  
como  $\text{K}_2\text{CO}_3$  o  $\text{NaOCOCH}_3$ ; amoníaco; las aminas, tales como trietil-  
amina, terc.butilamina, ciclohexilamina, dicitclohexilamina,  
25 dimetilnilina, piperidina, pirrolidina, piridina, quinolina,  
diazabicyclo- $[\bar{2}, 2, 2]$ -octano o diazabicyclo- $[\bar{3}, 4, 0]$ -noneno; los  
hidróxidos amónicos cuaternarios, tales como hidróxido tetrame-  
tilamónico o hidróxido benciltrimetilamónico.

La reacción de un compuesto de fórmula IV con un  
30 compuesto de fórmula V se efectúa según métodos en sí conocidos,

5 por ejemplo, por reacción según Wittig (trabajándose en presencia de una base fuerte, por ejemplo, de un hidruro de metal alcalino, tal como NaH o de un compuesto de alquil litio, tal como butillitio), preferentemente en sulfóxido dimetílico (DMSO) como disolvente a temperaturas entre unos 15° y unos 80°C. Especialmente conveniente es trabajar bajo una atmósfera de gas inerte, por ejemplo, bajo nitrógeno. En los compuestos de fórmula I así obtenidos significa B un doble enlace cis-C=C.

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

20 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, 25 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- 30 dióxido, así como las mezclas de estos disolventes.

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-butyl- o tri-n-butylamina, etanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, dimetilaminilina, pirrolidina, piperidina, morfolina, piridina,  $\alpha$ -picolina o quinolina;

o hidróxidos amónicos cuaternarios, tales como, por ejemplo, hidróxido tetrametilamónico o hidróxido benciltrimetilamónico.

15 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  $-5^{\circ}$  y unos  $80^{\circ}$ , 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  $\text{CaSO}_4$ ; 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 COOR<sup>1</sup>. 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 litiohexillimnilborano 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.-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>3</sub>H, 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 (R<sup>1</sup> = alquilo con 1 a 4 átomos de carbono) se puede obtener de un ácido de fórmula I (R<sup>1</sup> = 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, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 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, ZnCl<sub>2</sub>, BF<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 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 anhidro, 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 alcanoles inferiores, tales como metanol o etanol, o con éteres, tales como etilenglicolmonometiléter, etilenglicoldimetiléter, THF o dioxano a temperaturas entre  $0^\circ$  y  $40^\circ$ , 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, diciticlohexilamónicas y dibenciletilendiamónicas. 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 antípodos 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 acti-  
10 vas, tales como quinina, cinconidina, brucina, cinconina, hidroxihidrandamina, 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  
15 ópticamente activos, tales como borneol, mentol, octanol-2. 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 oleinosas 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, sazonzantes 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 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 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 órdó, repartidas en el transcurso de varios días. También en otros animales útiles, por 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 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) se midieron en  $\text{CDCl}_3$  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 preparación de medicamentos.

Ejemplo 1

5. Bajo nitrógeno se gotea una solución de 2,1 g de ácido 5-trifenilfosfoniovaleriánico, disuelto en 10 cc de DMSO seco a una solución agitada, que se obtuvo por adición de 0,27 g de NaH (como suspensión al 50 % en aceite mineral) a 10 cc de DMSO seco y la mezcla se mantiene durante 1 hora a 70°. Después de enfriar a temperatura ambiente se gotean bajo nitrógeno y agitación 0,3 g de 2-oxa-3,7-dihidroxi-6-(2-hidroxi-2-metil-heptilmercapto)-biciclo[3,3,0]octano, disueltos en 5 cc
10. de DMSO seco, a la solución del fosforilido y se sigue agitando durante otras 2 horas a 50°. Después de enfriar se vierte la mezcla de reacción en una mezcla compuesta de 10 cc de acetato de etilo, 40 g de hielo seco y 50 cc de agua, se separa la fase orgánica, la fase acuosa se lava 3 veces, cada una con 50 cc de acetato de etilo conteniendo 20 g de hielo seco, las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, el disolvente se separa por destilación y después de purificar el residuo cromatográficamente (gel de sílice/cloroforno) se obtiene el ácido 9,11,15-trihidroxi-
15. 15-metil-13-tia-5-prosténico,  
IR: 1710, 2200 y 3700 cm<sup>-1</sup>;  
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).
20. En forma análoga se obtienen por reacción de los correspondientes compuestos de partida de fórmula IV con el ilido del ácido 5-trifenilfosfoniovaleriánico:
25. ácido 9,11,15-trihidroxi-13-tia-5-prosténico,  
ácido 9,11,15-trihidroxi-16-p-flúorfenoxi-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-prosténico,
- 30.

IR: 1710, 2200 y 3700  $\text{cm}^{-1}$ .

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).

En forma análoga se obtienen por reacción de los correspondientes compuestos de partida de fórmula IV con el ilido del ácido 5-trifenilfosfoniovaleriánico:

ácido 9,11,15-trihidroxi-13-tia-5-prosténico,

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

10. IR: 1210, 1505, 1710, 2700, 2940, 3700  $\text{cm}^{-1}$ ;

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

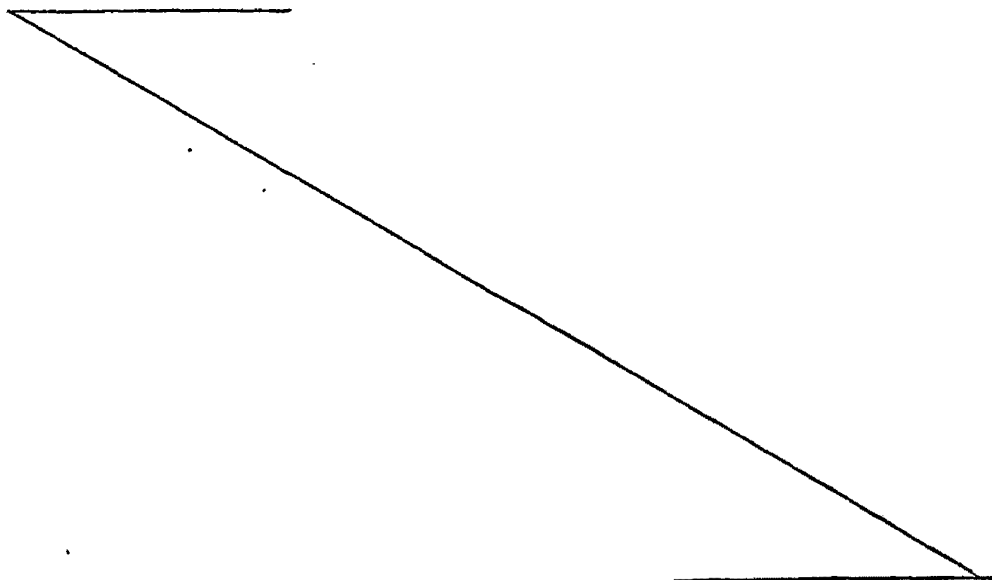
(empleando 2-oxa-3,7-dihidroxi-6-(2-hidroxi-3-p-flúorfenoxi-propilmercapto)-biciclo[3,3,0]octano como compuesto de partida

15. IV):

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

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

20.



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)

(empleando 2-oxa-3,7-dihidroxi-6-(2-hidroxi-3-m-clorofenoxi-propilmercapto)-biciclo[3,3,0]octano como compuesto de partida IV):

5 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  $\text{cm}^{-1}$ ;

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),

10 (empleando 2-oxa-3,7-dihidroxi-6-(2-metoxi-3-p-flúorfenoxi-propilmercapto)-biciclo[3,3,0]octano como compuesto de partida IV):

ácido 9,11,15-trihidroxi-16-metil-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,

15 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,

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

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

ácido 9,11,15-trihidroxi-17-etil-13-tia-5-prosténico,

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

ácido 9,11,15-trihidroxi-16-p-flúorfenil-13-tia-17,18,19,20-te-  
trnor-5-prosténico,

ácido 9,11,15-trihidroxi-15-m-clorofenil-13-tia-17,18,19,20-te-  
trnor-5-prosténico,

30 ácido 9,11,15-trihidroxi-16-m-cloroffnil-13-tia-17,18,19,20-te-  
trnor-5-prosténico,

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

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

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

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

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

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

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

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

Ejemplo 2

Bajo nitrógeno se gotean a temperatura ambiente 1 g de 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  $\text{LiAl}(\text{O-terc.}-\text{C}_4\text{H}_9)_3\text{H}$  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  $\text{CHCl}_3$  y la fase orgánica se elabora como en el ejemplo 1. Se obtiene el ácido 9,11,15-trihidroxi-15-metil-16-p-flúorfenoxi-13-tia-17,18,19,20-tetranor-prosténico como aceite,

IR: 1220, 1710 y 3400  $\text{cm}^{-1}$ ;

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

30 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,
- 5 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,
- 10 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,
- 15 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,
- 20 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,
- 25 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,
- 30 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,  
5 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-trifluórmethylfenoxi-13-  
10 tia-17,18,19,20-tetranor-prostánico.

Ejemplo 3

Análogo al ejemplo 2 se obtienen de los correspondien-  
tes compuestos 9-oxo de fórmula I por reacción con  $\text{LiAl}(\text{O-terc.}-$   
 $\text{C}_4\text{H}_9)_3\text{H}$ :

- 15 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-tia-prostánico,  
ácido 9,11,15-trihidroxi-15-p-hidroxifenil-13-tia-prostánico,  
ácido 9,11,15-trihidroxi-15-p-metoxifenil-13-tia-prostánico,  
20 ácido 9,11,15-trihidroxi-15-p-trifluórmethylfenil-13-tia-prostáni-  
co,  
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,  
25 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.

Ejemplo 4

Análogo al ejemplo 2 se obtienen de los correspondien

tes 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  $\text{cm}^{-1}$ ;  
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),  
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,  
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.

15 Ejemplo 5

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, 0,6 g de  $\text{NaBH}_4$  y 15 cc de metanol se agita durante 3 horas a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se elabora entonces  
20 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.

Análogo se obtienen por reacción de los correspondientes compuestos 9-oxo de fórmula I con  $\text{NaBH}_4$ :

- 25 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,
- 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 6

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,
- 10 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,
- 15 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,
- 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-prostemato 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 lo,
- 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 5-prostenato de metilo,
- 11,15-dihidroxi-16-fenil-9-oxo-17,18,19,20-tetranor-13-tia-5-5-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 7

Análogo al ejemplo 6 se obtienen de los compuestos de fórmula I obtenibles según los ejemplos 2 a 5 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-flúorbencil-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,  
10. 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,  
15. 9,11,15-trihidroxi-15-metil-16-fenil-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-prostenato de metilo.

Ejemplo 8

- Análogo al ejemplo 5 se obtienen de los correspondientes compuestos 9-oxo- de fórmula I (A = -CO-, B = -CH=CH-) por reacción con NaBH<sub>4</sub>:
20. 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<sup>-1</sup>;  
RMN: 1,1-2,6(m), 2,7-3,1(m), 4,05(m), 4,2(m), 5,30(m), 5,45(m),  
25. 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<sup>-1</sup>;  
RMN: 1,1-2,6(m); 2,6-3,1(m), 4,05(m), 4,2(m), 5,3(m), 5,4(m),  
30. 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  $\text{cm}^{-1}$ ;

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).

5.

Ejemplo 9

2,84 g de ácido 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -dibenciloxi-15-hidroxi-15-  
metil-13-tia-5-cis-prosténico, disueltos en 20 cc de ácido acé-  
tico glacial, se hidrogenan en presencia de 0,7 g de cataliza-  
dor 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 meti-  
lénico, las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, se se-  
ca sobre  $\text{MgSO}_4$ , el disolvente se separa por destilación y des-

10.

15.

pués de purificar el residuo cromatográficamente se obtiene el  
ácido 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,15-trihidroxi-15-metil-13-tia-5-cis-prosténico.

IR: 1710, 2200 y 3700  $\text{cm}^{-1}$ ;

RMN: 0,85(t), 1,2(s), 1,0-2,6 $\frac{1}{2}$ (m), 2,6-3,05(m+s), 4,15(m), 5,1  
5,4(m).

20.

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 10

25.

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

30.

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

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

Ejemplo 11

5. Bajo nitrógeno se gotea una solución de 4,2 g de ácido 5-trifenilfosfoniovaleriánico, disueltos en 20 cc de DMSO seco a una solución agitada que se obtuvo por adición de 0,54 g de NaH (como suspensión al 50 % en aceite mineral) a 20 cc de DMSO seco y la mezcla se mantiene durante 1 hora a 65°. Después de enfriar a temperatura ambiente se gotean, bajo nitrógeno y
10. agitación, 0,6 g de 2-oxa-3,7-sin-dihidroxi-6-anti-(2-hidroxi-2-metil-heptilmercapto)-cis-biciclo[3,3,0]octano, disueltos en 10 cc de DMSO seco a la solución del fosforilido y se agita durante otras 2 horas a 50°. Se elabora como descrito en el ejemplo 11 y se obtiene el ácido 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,15-trihidroxi-15-metil-13-tia-5-
15. cis-prosténico.

IR: 1710, 2200, 3700  $\text{cm}^{-1}$ ;

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).

20. En forma análoga se obtiene por reacción del ácido 5-trifenilfosfoniovaleriánico con 2-oxa-3,7-sin-dihidroxi-6-anti-(2-hidroxi-3-m-clorofenoxi-propilmercapto)-cis-biciclo[3,3,0]octano en presencia de NaH el ácido 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,15-trihidroxi-16-

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

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).

30. Los compuestos 2-oxa-3,7-sin-dihidroxi-16-anti-(2-hidroxi-2-metil-heptilmercapto)-cis-biciclo[3,3,0]octano y 2-oxa-3,7-sin-dihidroxi-6-anti-(2-hidroxi-3-m-clorofenoxipropilmercapto)-cis-biciclo[3,3,0]octano, necesarios como productos

5. de partida se pueden obtener, por ejemplo, por reacción del compuesto VIIa', 2-oxa-6,7-cis-epoxi-3-oxo-cis-biciclo[3,3,0]octano, (= compuesto I de J. AMER. CHEM. SOC. 94, 4344 [1972]) con 2-hidroxi-3-metil-heptantiol o bien con 2-hidroxi-3-clorofenoxipropantiol y ulterior reducción de los productos de reacción con hidruro de aluminio diisobutílico en tolueno a -78°C.

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

10. Ejemplo A: Tabletas

- Una mezcla, compuesta de 30 g de la sal sódica del ácido 1,15-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 tabletas, de manera que cada tableta contenga 30 mg de la sustancia activa.

Ejemplo B: Grageas

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

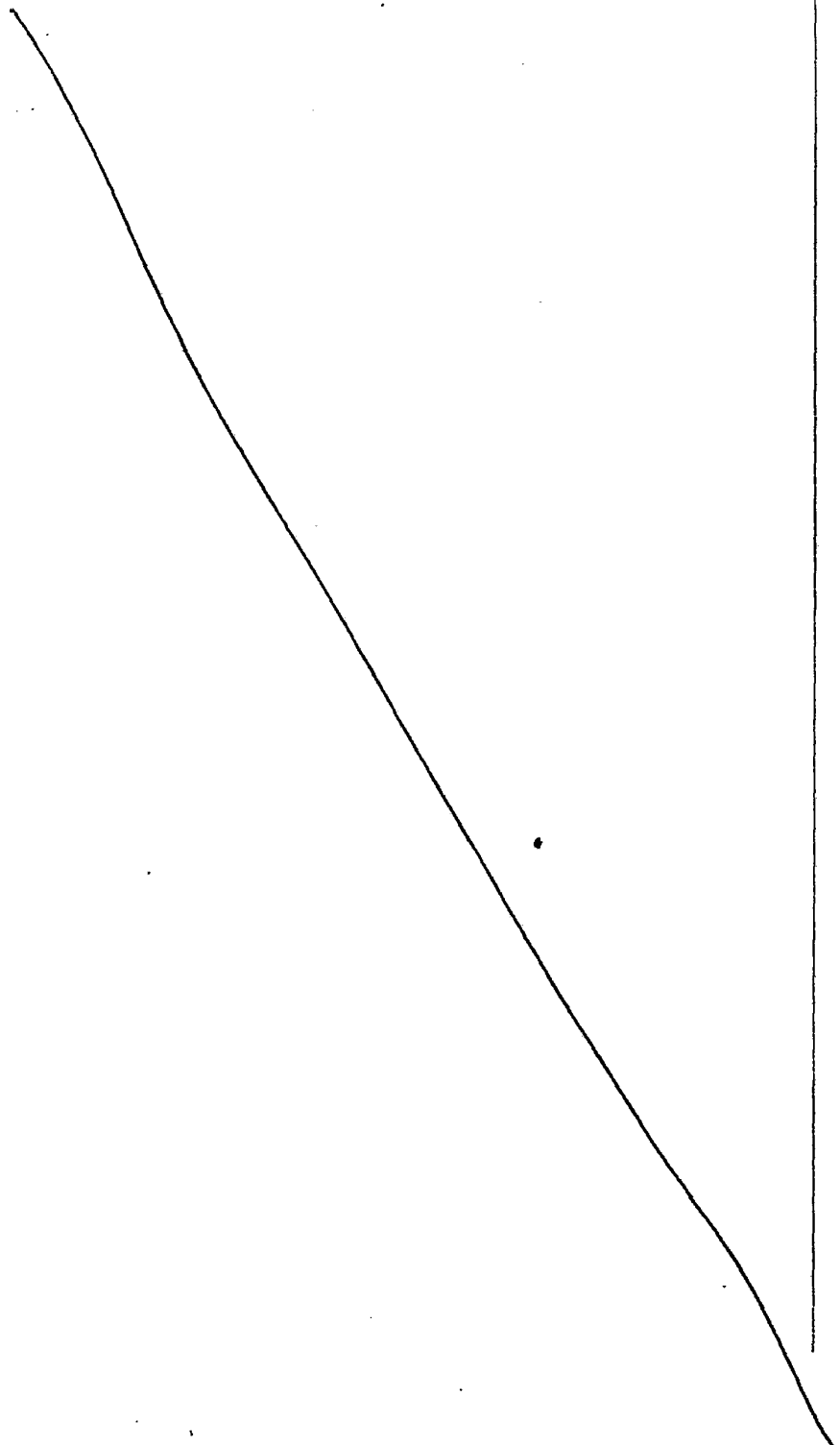
En forma análoga se obtienen tabletas y grageas, que contienen una o varias de las demás sustancias activas de fórmula I o bien de sus sales fisiológicamente compatibles.

Ejemplo C: Solución inyectable

25. 10 g de ácido 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -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
30. 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.

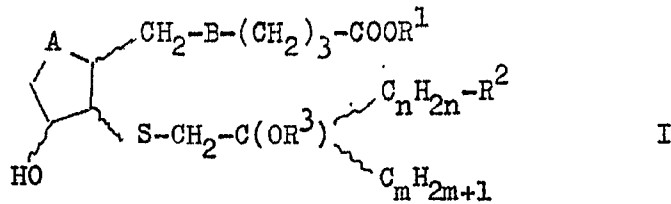
5.



REIVINDICACIONES

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

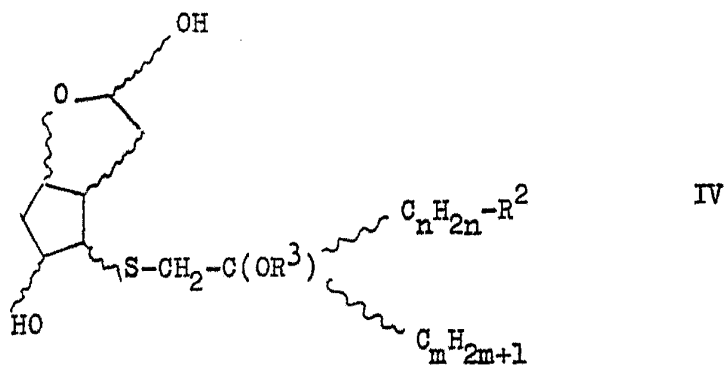
5.



10.

donde A significa -CO- o -CHOH-, B significa  $\diagup$ -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- o -CH=CH-, R<sup>1</sup> 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, R<sup>2</sup> significa alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, fenoxi, piridilo, tienilo, naftilo, fenilo sustituido por F, Cl, Br, OH, OCH<sub>3</sub> o CF<sub>3</sub> o fenoxi sustituido por F, Cl, Br, OH, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub> ó CF<sub>3</sub>, o, cuando es -CH=CH-, también hidrógeno, fenilo o toli-  
 15. lo, y R<sup>3</sup> significa H, metilo o etilo, y una línea ondulada (~~~~) indica que estos enlaces pueden encontrarse en la posición  $\alpha$  ó  $\beta$ , así como sus sales fisiológicamente compatibles, caracte-  
 20. rizado porque un compuesto de fórmula:

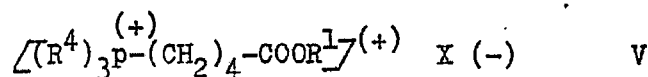
25.



30.

6

donde  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $m$  y  $n$  tienen los significados arriba indicados, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula V:



5. donde  $R^4$  significa alquilo con 1-6 átomos de carbono, fenilo, naftilo o fenilo o naftilo sustituido por alquilo con 1-4 átomos de carbono, y X significa Cl, Br o I, y  $R^1$  tiene el significado arriba indicado, o porque un compuesto, que por lo demás corresponde a la fórmula I, pero donde como mínimo un grupo hidroxil y/o el grupo carbonilo y/o el grupo  $COOR^1$  está presente en forma funcionalmente modificada, se hace reaccionar con un agente solvolizante o un agente hidrogenolizante,
10. 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 ( $R^1 = H$ ) 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.
- 15.
- 20.
- 25.

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

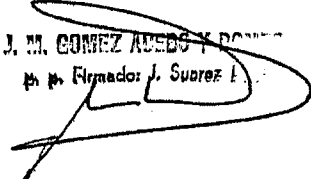
Esta Memoria consta de 40 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 31 OCT. 1977

MERCK PATENT GESELLSCHAFT  
MIT BESCHRANKTER HAFTUNG.

J. M. GOMEZ ACEBO Y COMPAÑIA

Ap. P. Remador: J. Suarez



5.

40