



ESPAÑA

19	ES	11	NUMERO	472511	10	A1
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION			

**PATENTE DE INVENCION**

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			
		P 26 44 972.9	6.10.76		Rep. Federal Alemana.

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07C; A61K		462.966

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

71	SOLICITANTE (S)
	MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG

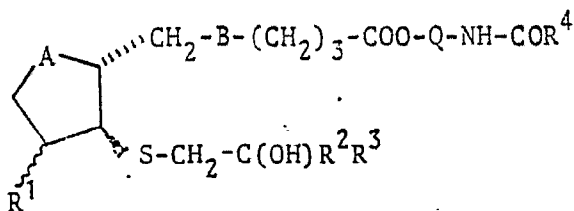
	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	61 Darmstadt 2, Postfach 4119, República Federal Alemana.

72	INVENTOR (ES)
	Hans-Eckart Radunz., Dieter Orth., Manfred Baumgarth., Hans-Jochen Schliep., Hans-Joachim Enekel

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.

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



donde A significa -CO- ó -CHOH-, B significa -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- ó -CH=CH-,  
 5 Q significa 1,4-fenileno ó 1,4-naftileno, R<sup>1</sup> significa H ú OH, R<sup>2</sup> sig-  
 nifica H ó CH<sub>3</sub>, R<sup>3</sup> significa alquilo con 1-8 átomos de carbono ó al-  
 quilo sustituido por Ar con 1 - 8 átomos de carbono, Ar representa  
 fenilo, fenilo sustituido por CH<sub>3</sub>, F, Cl, Br, OH, OCH<sub>3</sub> ó CF<sub>3</sub>; fenoxi  
 ó fenoxi sustituido por CH<sub>3</sub>, F, Cl, Br, OH, OCH<sub>3</sub> ó CF<sub>3</sub> y R<sup>4</sup> significa  
 10 NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, fenilo, p-acetilaminofenilo, p-benzoilaminofenilo ó fenil-  
 amino.

El cometido de la presente invención es la creación  
 de nuevos compuestos que, ante todo, se puedan emplear ventajosamente  
 para la obtención de medicamentos. Este cometido se solucionó median-  
 15 te el hallazgo de los nuevos compuestos de fórmula I.

Se ha descubierto que los derivados del ácido 13-tia-  
 protánico de fórmula I tienen valiosas propiedades farmacológicas.  
 Así se presentan, ante todo en los compuestos con A = -CO-, efectos  
 reductores de la presión sanguínea, que se pueden mostrar, por ejem-  
 20 plo, en el gato narcotizado con barbiturato en infusión continua. En  
 este ensayo se registra quimigráficamente la presión sanguínea arterial.  
 Las sustancias de ensayo se infunden durante un periodo de tiempo de  
 10 minutos en solución acuosa de propilenglicol.

Además, en los derivados del ácido 13-tiaprostánico  
 25 de fórmula I se presentan propiedades vasodilatadoras, antiflogísticas,  
 diuréticas, antiespasmódicas de los bronquios, inhibidoras de la secre

ción de los jugos gástricos, de la agregación de trombocitos, de la disociación de lípidos y de la liberación de noradrenalina, así como desinflamatorias de la mucosa nasal, que asimismo se pueden determinar según métodos para ello usuales. Los derivados del ácido 13-tiapros  
5 tánico de fórmula I pueden influenciar también la función del corpus luteum, el transporte ovario por la trompa uterina, la nidación y la fertilidad. Así muestran, especialmente los compuestos de fórmula I con B = cis-1,2-vinileno un efecto sincronizador del estro, por ejemplo en las reses.

10 Los compuestos de fórmula I se pueden emplear por lo tanto como medicamentos y también como productos intermedios para la obtención de otros medicamentos.

Como los compuestos de fórmula I cristalizan bien se pueden emplear también ventajosamente para la purificación de 13-tia-  
15 prostaglandinas con grupo carboxilo libre, por ejemplo, de las 13-tiaprostaglandinas de fórmula VI (véase más adelante) que por lo general se obtienen como aceites de difícil purificación. Después de transformar estos aceites en los compuestos de buena cristalización de fórmula I se pueden recristalizar estos, siempre que esto aún sea  
20 necesario, sencillamente y según métodos en sí conocidos, en disolventes usuales. Los compuestos puros de fórmula I se pueden hidrolizar entonces en forma en sí conocida, por ejemplo, enzimáticamente en analogía al método descrito en la publicación alemana DOS 22 42 792.

Debido a su constitución cristalina se pueden manipu-  
25 las los compuestos de fórmula I, también en forma especialmente sencilla, en la preparación de preparados farmacéuticos, por ejemplo, de tabletas. Además, los ésteres de la presente invención son compuestos sorprendentemente estables con excelente estabilidad al almacenamiento. En comparación con los ácidos libres están menos sometidos a una  
30 descomposición catalizadora de ácido y tienen por lo tanto una mejor

estabilidad, tanto todo también en solución.

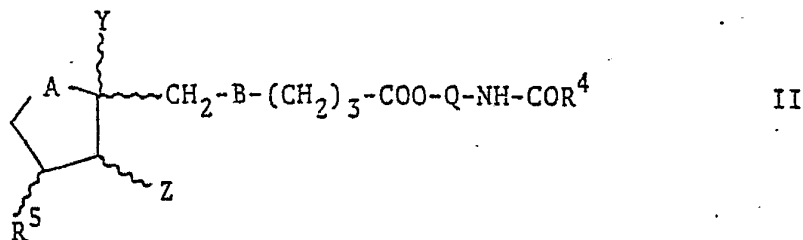
Objeto de la invención son los compuestos de fórmula I donde A, B, Q, Ar, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados arriba indicados.

5 En la fórmula I y en las otras fórmulas de esta solicitud se ha dibujado un enlace en la posición  $\alpha$  mediante línea de puntos, un enlace en posición  $\beta$  en trazo grueso. Los enlaces, que están en la posición  $\alpha$  ó  $\beta$  se han caracterizado mediante una línea ondulada.

10 Los compuestos de fórmula I contienen como mínimo 3 átomos de carbono asimétricos en el penta-anillo. Cuando A significa -CHOH- se encuentran en el anillo cuatro centros de asimetría. En la cadena lateral del tioéter se pueden presentar otros centros de asimetría. Los compuestos de fórmula I se pueden presentar por lo tanto  
15 en un gran número de formas estereoisómeras; por lo general se presentan como mezclas racémicas.

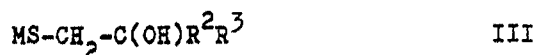
Objeto de la invención son, además de los recematos individuales y las mezclas racémicas también los isómeros ópticamente activos de fórmula I.

20 Objeto de la invención es, además, un procedimiento para la obtención de un compuesto de fórmula I, que consiste en que un compuesto de fórmula II

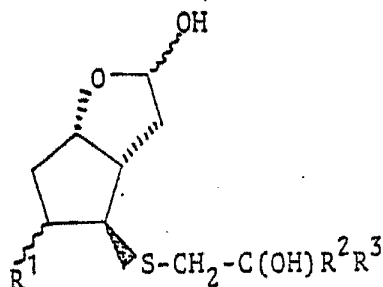


25 donde R<sup>5</sup> es R<sup>1</sup> (en el caso de que Z sea un grupo nucleófilo e Y signifique hidrógeno ó Z e Y juntos sean un ulterior enlace) ó junto con Z también puede ser un átomo de oxígeno (si Y significa hidrógeno),

Z significa un grupo nucleófilo o junto con Y significa un ulterior enlace (en caso de que  $R^5$  sea igual a  $R^1$ ), o junto con  $R^5$  también puede ser un átomo de oxígeno (en caso de que Y sea hidrógeno), y Y significa un átomo de hidrógeno, o (en el caso  $R^5 = R^1$ ) junto con Z también puede ser un ulterior enlace y A, B, Q,  $R^1$  y  $R^4$  tienen los significados arriba indicados, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general III

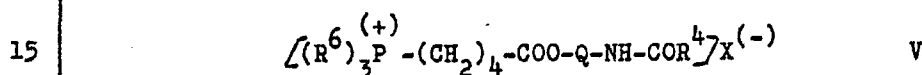


donde M significa H, un equivalente de un átomo de metal alcalino o alcalino-térreo o amonio, y  $R^2$  y  $R^3$  tienen los significados de arriba, o en que un compuesto de fórmula general IV

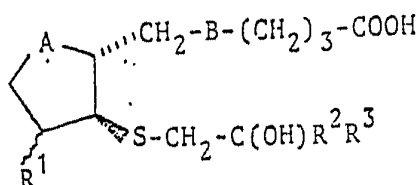


IV

donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen los significados de arriba, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general V

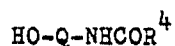


donde  $R^6$  significa alquilo con 1 - 4 átomos de carbono ó fenilo, X significa Cl, Br ó I y Q y  $R^4$  tienen los significados de arriba, o en que un compuesto de fórmula general VI



VI

donde A, B, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados arriba indicados, o uno de sus derivados de ácido reactivos, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula VII



VII

5 donde Q y R<sup>4</sup> tienen los significados arriba indicados, y/o en que un compuesto, que por lo demás corresponde a la fórmula I, en el que sin embargo como mínimo un grupo hidroxilo y/o un grupo carbonilo está presente en forma funcionalmente modificada, se hace reaccionar con un agente solvolizante, y/o en que un compuesto de fórmula general I  
10 (A = -CO-) por reacción con un medio reductor se transforma en otro compuesto de fórmula general I (A = -CHOH-).

Asimismo son objeto de la presente invención los medios que contienen los excipientes o sustancias auxiliares usuales en la farmacia, caracterizados porque contienen como mínimo un compuesto  
15 de fórmula general I.

Objeto de la invención es también un procedimiento para la obtención de uno de los medios anteriormente mencionados, caracterizado porque como mínimo un compuesto de fórmula general I junto con como mínimo un excipiente o sustancia auxiliar usual en la  
20 farmacia y en caso dado junto con una ulterior sustancia activa, se lleva a una forma de dosificación adecuada,

En los medios mencionados se trata ante todo de preparados farmacéuticos que se pueden emplear en un procedimiento terapéutico.

25 Cuando A significa un grupo -CHOH- el grupo OH puede estar en la posición  $\alpha$  ó  $\beta$ .

Cuando B significa un resto 1,2-vinileno entonces éste está preferentemente cis-sustituido.

R<sup>1</sup> significa en las fórmulas anteriores, además de

hidrógeno, especialmente también OH.

$R^2$  significa además de hidrógeno, también metilo.

$R^3$  es alquilo con 1 hasta 8 átomos de carbono, preferentemente alquilo sin ramificar con, especialmente, 4 a 7 átomos de carbono, tal como butilo, pentilo, hexilo ó heptilo; pero también metilo, etilo, propilo u octilo.

Cuando  $R^3$  significa un resto alquilo ramificado, entonces se trata preferentemente de restos alquilo ramificados con 5 hasta 7 átomos de carbono, tal como 1-metilbutilo, 1-metilpentilo, 1-metilhexilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,1-dimetilpentilo, 4-metilpentilo ó 4,4-dimetilpentilo; entran en consideración, por ejemplo, también isopropilo, isobutilo, terc.butilo, isopentilo, neopentilo, 1-metilheptilo ó 1,1-dimetilhexilo.

$R^3$  puede ser también alquilo sustituido por Ar, con 1 - 8 átomos de carbono, preferentemente con 1 ó 2 átomos de carbono. Ar significa, además de fenilo o fenoxi, también un resto fenilo o fenoxi sustituido por  $CH_3$ , F, Cl, Br, OH,  $OCH_3$  ó  $CF_3$ , teniendo preferencia los restos Ar simplemente sustituidos, ante todo cuando están sustituidos en la posición m ó p. Restos Ar sustituidos, especialmente preferentes, son en detalle: p-tolilo, p-toliloxi, p-fluorfenilo, p-fluorfenoxi, p-clorofenilo, p-clorofenoxi, m-clorofenilo, m-clorofenoxi, m-bromofenoxi, m-bromofenilo, m-bromofenoxi, p-hidroxifenilo, p-hidroxifenoxi, m-hidroxifenilo, m-hidroxifenoxi, p-metoxifenilo, p-metoxifenoxi, m-metoxifenilo, m-metoxifenoxi, m-trifluormetilfenilo, m-trifluormetilfenoxi. De los otros restos momosustituidos Ar sean mencionados, como ejemplo: m-tolilo, m-toliloxi, o-fluorfenilo, o-fluorfenoxi, m-fluorfenilo, m-fluorfenoxi, o-clorofenilo, o-clorofenoxi, p-bromofenilo, p-bromofenoxi, p-trifluormetilfenilo y p-trifluormetilfenoxi. Siempre que Ar esté varias veces sustituido tienen preferencia, además de los restos dos veces sustituidos Ar, los grupos

2,4,6-trimetilfenilo, los grupos 2,4,6-trimetilfenoxi, los grupos 3,4,5-trimetoxifenilo y los grupos 3,4,5-trimetoxifenoxi. Los restos dos veces sustituidos Ar contienen preferentemente dos sustituyentes iguales; se trata por lo tanto ante todo de restos 2,4-diclorofenilo, 2,4-diclorofenoxi, 2,4-dibromofenilo, 2,4-dibromofenoxi, 2,4-dimetilfenilo, 2,4-dimetilfenoxi, 2,4-dihidroxifenilo, 2,4-dihidroxifenoxi, 3,4-dihidroxifenilo, 3,4-dihidroxifenoxi, 2,4-dimetoxifenilo y 2,4-dimetoxifenoxi. Los restos Ar pueden estar también sustituidos en forma desigual, tratándose entonces por ejemplo, de restos 3-cloro-4-metilfenilo, 3-cloro-4-metilfenoxi, 3-fluor-4-metilfenilo, 3-fluor-4-metilfenoxi, 3-cloro-4-metoxifenilo o 3-cloro-4-metoxifenoxi.

Siempre que  $R^3$  signifique un resto alquilo sustituido por Ar, con 1 - 8 átomos de carbono, preferentemente con 1 ó 2 átomos de carbono, tienen especial preferencia los siguientes restos  $R^3$ : p-tolilmetilo, 2-p-toliletilo, p-fluorfenilmetilo, 2-p-fluorfeniletilo, p-clorofenilmetilo, 2-p-clorofeniletilo, m-clorofenilmetilo, 2-m-clorofeniletilo, m-metoxifenilmetilo, 2-m-metoxifeniletilo, m-trifluormetilfenilmetilo, 2-m-trifluormetilfeniletilo, p-toliloximetilo, p-fluorfenoximetilo, p-clorofenoximetilo, m-clorofenoximetilo, m-metoxifenoximetilo y m-trifluormetilfenoximetilo.

Q es preferentemente 1,4-fenileno, pero también puede significar 1,4-naftileno.

Significados preferentes de  $R^4$  son metilo,  $NH_2$ , 4-acetilaminofenilo y, especialmente, fenilo.

Tienen especial preferencia aquellos compuestos de fórmula I donde como mínimo uno de los símbolos  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , A, B y Q tiene uno de los significados indicados anteriormente como preferentes. Algunos de estos grupos preferentes de compuestos se pueden caracterizar por las siguientes fórmulas parciales Ia hasta Ik que por lo demás corresponden a la fórmula I y en las cuales los símbolos

- no designados con más detalle tienen los significados indicados en la fórmula I, donde sin embargo
- en Ia  $R^1 = \text{OH}$ ,
- en Ib  $R^1 = \text{OH}$  y  $B = -\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,
- 5 en Ic  $R^1 = \text{OH}$  y  $B = \text{cis-CH=CH-}$ ,
- en Id  $R^1 = \text{OH}$ ,  $B = -\text{CH}_2\text{CH}_2-$  y  $R^3 = \text{pentilo, 1-metilpentilo ó 1,1-dimetilpentilo}$ ,
- en Ie  $R^1 = \text{OH}$ ,  $B = -\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $Q = 1,4\text{-fenileno}$ ,  $R^3 = \text{pentilo, 1-metilpentilo ó 1,1-dimetilpentilo}$  y  $R^4 = \text{fenilo}$ ,
- 10 en If  $R^1 = \text{OH}$ ,  $B = \text{cis-CH=CH-}$  y  $R^3 = \text{pentilo, 1-metilpentilo ó 1,1-dimetilpentilo}$ ,
- en Ig  $R^1 = \text{OH}$ ,  $B = \text{cis-CH=CH-}$ ,  $Q = 1,4\text{-fenileno}$ ,  $R^3 = \text{pentilo, 1-metilpentilo ó 1,1-dimetilpentilo}$  y  $R^4 = \text{fenilo}$ ,
- en Ih  $R^1 = \text{OH}$ ,  $B = -\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  y  $R^3 = 2\text{-feniletilo, 2-m-clorofeniletilo, 2-m-trifluormetilfeniletilo, fenoximetilo, m-clorofenoximetilo, m-trifluormetilfenoximetilo ó m-metoxifenoximetilo}$ ,
- 15 en Ii  $R^1 = \text{OH}$ ,  $B = -\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $Q = 1,4\text{-fenileno}$ ,  $R^3 = 2\text{-feniletilo, 2-m-clorofeniletilo, 2-m-trifluormetilfeniletilo, fenoximetilo, m-clorofenoximetilo, m-trifluormetilfenoximetilo ó m-metoxifenoximetilo}$  y  $R^4 = \text{fenilo}$ ,
- 20 en Ij  $R^1 = \text{OH}$ ,  $B = \text{cis-CH=CH-}$  y  $R^3 = 2\text{-feniletilo, 2-m-clorofeniletilo, 2-m-trifluormetilfeniletilo, fenoximetilo, m-clorofenoximetilo, m-trifluormetilfenoximetilo ó m-metoxifenoximetilo}$ ,
- en Ik  $R^1 = \text{OH}$ ,  $B = \text{cis-CH=CH-}$ ,  $Q = 1,4\text{-fenileno}$ ,  $R^3 = 2\text{-feniletilo, 2-m-clorofeniletilo, 2-m-trifluormetilfeniletilo, fenoximetilo, m-clorofenoximetilo, m-trifluormetilfenoximetilo ó m-metoxifenoximetilo}$  y  $R^4 = \text{fenilo}$ .
- 25

Los compuestos de fórmula I están estructuralmente emparentados con las prostaglandinas que se derivan del ácido 7-(2-  
30 ocrilciclopentil)-heptánico (ácido prostánico). Los compuestos de fór-

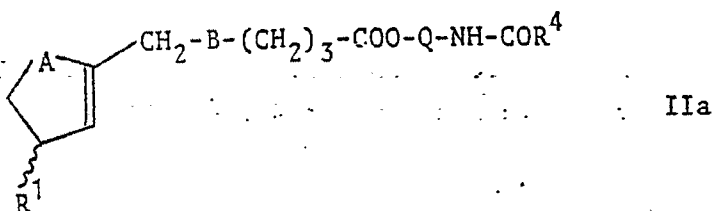
mula I se pueden considerar como derivados del ácido 13-tiaprostánico.

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

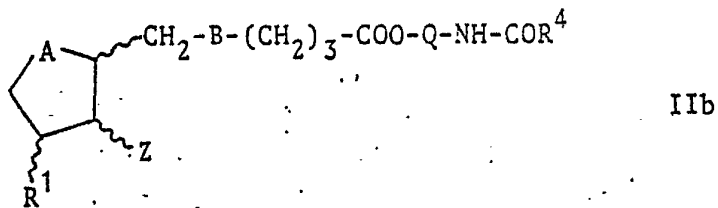
Los compuestos de fórmula II son nuevos. Los restos A, B, Q y R<sup>4</sup> tienen los significados arriba indicados en la fórmula I, especialmente los mencionados como preferentes. R<sup>5</sup>, Y y Z tienen los significados indicados en la fórmula II. Z forma preferentemente junto con Y un ulterior enlace C-C, significando entonces R<sup>5</sup> hidrógeno ú OH. Z puede estar también por un grupo nucleófono, significando entonces R<sup>5</sup> hidrógeno u OH y Y hidrógeno. Como grupos nucleofugos entran ante todo en consideración cloro, bromo, iodo y los grupos OH reactivos, por ejemplo, esterificados con ácidos sulfónicos, por ejemplo, grupos alquilsulfoniloxi con 1 - 4 átomos de carbono, especialmente grupos metilsulfoniloxi o etilsulfoniloxi; o grupos arilsulfoniloxi con 6 - 10 átomos de carbono, especialmente los grupos fenilsulfoniloxi, p-tolilsulfoniloxi, p-bromofenilsulfoniloxi,  $\alpha$ -naftilsulfoniloxi ó  $\beta$ -naftilsulfoniloxi.

Además, puede Z significar junto con R<sup>5</sup> un átomo de oxígeno. En este caso Y ha de ser hidrógeno.

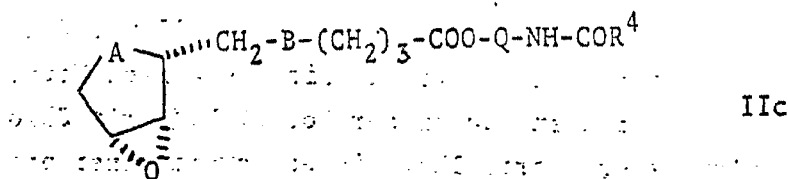
Compuestos de partida de fórmula II adecuados son, por lo tanto, los compuestos de fórmula IIa



donde A, B, Q, R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados arriba indicados,  
de fórmula IIb



5 donde Z significa un grupo nucleófilo y A, B, Q, R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados arriba indicados,  
y de fórmula IIc

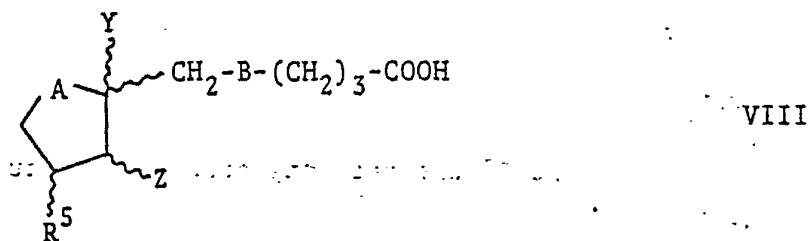


donde A, B, Q y R<sup>4</sup> tienen los significados arriba indicados.

10 Tienen preferencia aquellos compuestos de fórmulas IIa hasta IIc con Q = 1,4-fenileno y R<sup>4</sup> = fenilo.

Es especialmente ventajoso emplear los compuestos de fórmula IIa como productos de partida para la obtención de los compuestos de fórmula I.

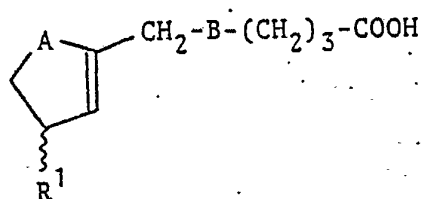
15 Los compuestos de fórmula II se obtienen por reacción de compuestos de fórmula VIII



donde A, B, Q, Z y R<sup>5</sup> tienen los significados arriba indicados, o sus derivados de ácido reactivos, con los compuestos de fórmula VII.

Como derivados de ácido reactivos de los compuestos de fórmula VIII sean mencionados: los haluros de ácido, especialmente los cloruros y los bromuros, los ésteres reactivos, tales como fenaciléster y, ante todo, los anhídridos mixtos, especialmente con semiésteres de ácido carbónico, por ejemplo, ésteres de monoalquilo de ácido carbónico con 2 - 6 átomos de carbono, tales como carbonato de monoetilo, carbonato de monopropilo, carbonato de monobutilo, carbonato de monoisobutilo, carbonato de mono-sec.butilo, carbonato de monopentilo o carbonato de monoisopentilo. Los anhídridos mixtos de los compuestos de fórmula VIII con carbonatos de monoalquilo se pueden obtener ventajosamente en presencia de una base orgánica tal como trietilamina, bajo las condiciones de reacción conocidas para tales reacciones (véase por ejemplo, Fieser, Fieser, Reagents for Organic Synthesis, pág. 86, New York - London - Sydney 1967).

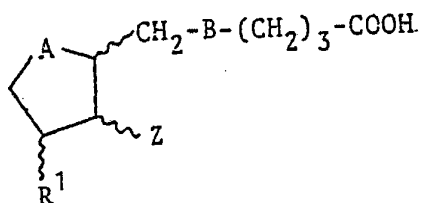
Los compuestos de fórmula VIII más importantes son los de fórmula VIIIa



VIIIa

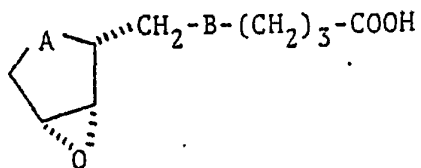
donde A, B y R<sup>1</sup> tienen los significados arriba indicados.

Además también se han de considerar como compuestos de partida los compuestos de fórmula VIIIb



VIIIb

donde Z significa un grupo nucleofugo y A, B y R<sup>1</sup> tienen los significados arriba indicados, y los compuestos de fórmula VIIIc



VIIIc

donde A y B tienen los significados arriba indicados.

5 Los compuestos de fórmula VIII son en parte conocidos en parte nuevos. Los nuevos compuestos de fórmula VIII se pueden obtener en analogía a los compuestos de fórmula VIII conocidos según métodos standard conocidos por la literatura de productos previos conocidos. También es posible, por ejemplo, preparar compuestos de  
10 fórmula VIIIa con A = -CHOH de compuestos en si conocidos de fórmula VIIIa con A = -CO- en analogía a los procedimientos descritos por ejemplo en J. Organic Chem. 40, 1864 (1975) por reducción con, por ejemplo, hidruros de aluminio, tal como AlH<sub>3</sub> ó (C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>2</sub>AlH.

15 La reacción de un compuesto de fórmula VIII o de uno de sus derivados de ácido reactivos con un compuesto de fórmula VII se efectua según métodos en si conocidos. Si se emplean los ácidos libres de fórmula VIII entonces se trabaja ventajosamente en presencia de un aceptor de agua, por ejemplo, de una carbodiimida, tal como díciclohexilcarbodiimida, y en un disolvente orgánico inerte; prefe-  
20 rentemente un éter, tal como dietiléter, 1,2-dimetoxietano, tetrahydrofurano (=THF) ó dioxano; o en un hidrocarburo halogenado, tal como cloruro metilénico ó 1,2-dicloroetano. Las condiciones de reacción, que son adecuadas para la transformación, son conocidas y se describen por ejemplo, en Tetrahedron 21, 3531 (1965); las temperaturas de  
25 reacción se encuentran por ejemplo aproximadamente entre 20° y 100°C,

Si para la obtención de un compuesto de fórmula II

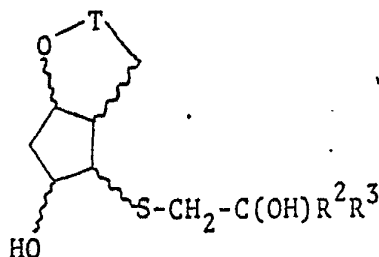
se emplea un derivado de ácido reactivo de un compuesto de fórmula VIII, entonces son especialmente adecuados los anhídridos mixtos con semiésteres de ácido carbónico, especialmente con carbonato de monoisobutilo. Los anhídridos mixtos preferentemente no se aíslan sino se hacen reaccionar in situ con los compuestos de fórmula VII. Por regla general se trabaja entre unos 10° y unos 40o, preferentemente a temperatura ambiente empleando un disolvente orgánico inerte. Disolventes adecuados son (también para la obtención del anhídrido mixto de un compuesto de fórmula VIII), por ejemplo, las cetonas, preferentemente las cetonas alifáticas tales como acetona, butanona, diisopropilcetona; los éteres tales como dietiléter, diisopropiléter, 1,2-dimetoxietano, THF ó dioxano; los hidrocarburos, tales como éter de petróleo, ciclohexano, benceno o tolueno; los hidrocarburos halogenados, preferentemente los hidrocarburo clorados, tales como cloruro metilénico, cloroformo, tetraclorocarbono, 1,2-dicloroetano, 1,1,2-tricloroetano o clorobenceno; heterociclos, tales como pirrolidina, piperidina o piridina y mezclas de estos disolventes. La mezcla de reacción se elabora en la forma usual.

En los compuestos de fórmula III tienen los restos  $R^2$  y  $R^3$  los significados anteriormente indicados, especialmente los mencionados como preferentes. En los compuestos de fórmula III se trata de 2-hidroximercaptanos o de sus sales de metal alcalino, de metal alcalino térreo o amónicas. La mayoría de los mercaptanos de fórmula III son conocidos, por ejemplo, por la publicación alemana DOS 22 56 537 y por la publicación alemana DOS 23 59 955. Nuevos compuestos de fórmula III se pueden obtener en analogía al compuesto conocido 2-hidroxi-2-metil-heptantiol según métodos standard conocidos por la literatura, por ejemplo, en el ejemplo 1 de la publicación alemana DOS 23 59 955.

La reacción de un compuesto de fórmula II con un tiol

de fórmula III se efectua 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  $+50^{\circ}\text{C}$ , preferentemente entre  $0$  y  $30^{\circ}\text{C}$ . Como disolventes son preferentemente adecuados los alcoholes, tales como metanol o etanol, además, los hidrocarburos tales como benceno o tolueno o también agua. Catalizadores básicos adecuados son, por ejemplo, los hidróxidos de metal alcalino o alcalino-terreo, tales como  $\text{NaOH}$ ,  $\text{KOH}$  ó  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ ; los alcoholatos de metal alcalino, tales como  $\text{NaOCH}_3$ ,  $\text{NaOC}_2\text{H}_5$  ó  $\text{KO-terc.C}_4\text{H}_9$ ; las sales básicas, preferentemente los carbonatos o acetatos, tales como  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ó  $\text{NaOCOCH}_3$ ; amoniaco; aminas, preferentemente aminas secundarias o terciarias, tales como trietilamina, diisopropilamina, dicitclohexilamina, dimetilnilina, piperidina, 2,6-dimetilpiperidina, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, pirrolidina, piridina, quinolina, diazabicyclo-[2,2,2]-octano ó diazabicyclo-[3,4,0]-noneno; pero también las aminas primarias, tales como terc. butilamina o ciclohexilamina; o hidróxidos amónicos cuaternarios, tales como hidróxido tetrametilamónico ó hidróxido benciltrimetilamónico. Es especialmente ventajoso emplear una de las aminas mencionadas, especialmente una amina secundaria o terciaria, simultaneamente como disolvente y trabajar así en ausencia de un disolvente inerte.

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



IX

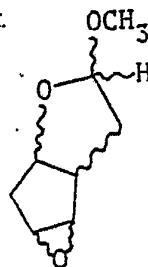
donde T significa  $-\text{CO}-$  ó  $-\text{CHOR}^7-$  y  $\text{R}^7$  significa metilo o etilo y  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  tienen los significados arriba indicados, por reducción (cuando

T significa -CO-) con hidruro de aluminio diisobutílico en tolueno a unos  $-90^{\circ}$  hasta unos  $-70^{\circ}\text{C}$  ó por hidrólisis ácida (cuando T significa -CHOH-) por ejemplo con ácido clorhídrico 0,03-n en mezclas de acetónitrilo/agua a temperatura ambiente.

5 Los compuestos de fórmula IX se obtienen, a su vez, por ejemplo, por reacción de los conocidos compuestos Xa ó bien Xb



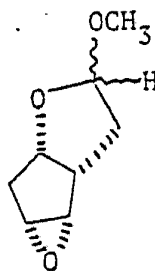
Xa



Xb

con un compuesto de fórmula III.

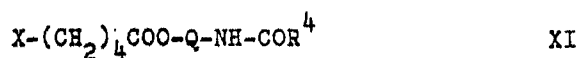
10 De los productos de partida de fórmula Xa ó bien Xb tienen ante todo importancia aquellos en cuales todos los enlaces dibujados, unidos con el penta-anillo, están en la posición  $\alpha$  :



15 Los compuestos de fórmula IV se hacen reaccionar con los compuestos de fórmula V. En los compuestos de fórmula V tienen los restos Q y R<sup>4</sup> los significados arriba indicados, especialmente los mencionados como preferentes. R<sup>6</sup> es un resto alquilo con 1 - 4 átomos de carbono, preferentemente un resto alquilo sin ramificar, tal como metilo, etilo, propilo ó butilo, pero también un resto alquilo ramificado con 1 - 4 átomos de carbono, tal como isopropilo, sec.butilo, 20 isobutilo o terc.butilo; ante todo es R<sup>6</sup> sin embargo un grupo fenilo. Por regla general los tres restos R<sup>6</sup> son iguales, pero también pueden ser diferentes. Siempre que R<sup>6</sup> signifique un resto alquilo ramificado

no deberán estar más de dos restos alquilo ramificados, ventajosamente solo un resto alquilo ramificado enlazado con el átomo P. X significa Cl, Br ó I, teniendo Br preferencia.

5 Los compuestos de fórmula V son nuevos. Se obtienen en analogía a las sales de fosfonio conocidas, tal como el ácido 5-trifenilfosfoniopentánico ó el ácido 5-tráfenilfosfonio-2,3-trans-metano-pentánico, según métodos standard conocidos en la literatura, por ejemplo, descritos en la publicación alemana DOS 24 31 930. Aquí se hace reaccionar una fosfina  $(R^6)_3P$ , preferentemente trifenilfosfina, 10 con un compuesto de fórmula XI



donde X, Q y  $R^4$  tienen los significados arriba indicados, especialmente los mencionados como preferentes.

15 Los compuestos de fórmula XI son a su vez nuevos. Se pueden obtener en forma sencilla según métodos standard conocidos por la literatura, por ejemplo, por reacción del ácido 5-cloro-, 5-bromo- ó 5-iodopentánico con un fenol de fórmula VII, por ejemplo, en presencia de dicitclohexilcarbodiimida. Para la reacción de arriba son adecuadas las condiciones de reacción mencionadas por ejemplo arriba 20 para la reacción de un compuesto de fórmula VII con un compuesto de fórmula VIII.

25 La reacción de un compuesto de fórmula XI con una fosfina  $(R^6)_3P$  se efectúa convenientemente en un disolvente orgánico inerte. Tienen preferencia los hidrocarburos tales como ciclohexano, tolueno, xileno y especialmente benceno, asimismo acetonitrilo, pero también por ejemplo los éteres, tales como dietiléter, diisopropiléter, 1,2-dimetoxietano o THF son medios de reacción adecuados. Las temperaturas de reacción se encuentran aproximadamente entre  $40^\circ$  y  $150^\circ$ ; preferentemente se trabaja a la temperatura de ebullición de la mezcla

de reacción.

La reacción de un compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula V se efectúa en analogía a la obtención de los conocidos compuestos tales como PGF<sub>2α</sub> ó 2,3-trans-metano-11,15-bis-tetra-  
 5 hidropiranylprostaglandina F<sub>2α</sub>. según métodos standard conocidos por la literatura, por ejemplo, descritos en la publicación alemana DOS 24 31 930, por ejemplo, por reacción según Wittig (trabajándose en pre-  
 10 sencia de una base fuerte, por ejemplo, de un hidruro de metal alcalino tal como NaH ó de un compuesto de litio-alquilo, tal como butil-litio), preferentemente en sulfóxido dimetilico (DMSO) como disolvente a temperaturas entre unos 15° y unos 80°C. Es especialmente conveniente trabajar bajo una atmósfera de gas inerte, por ejemplo bajo nitrógeno. En los compuestos así obtenidos de fórmula I significa B un enlace doble cis-C=C.

15 En los compuestos de fórmula VI tienen los restos A, B, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> los significados arriba indicados, especialmente los mencionados como preferentes. Los compuestos de fórmula VI son en gran parte conocidos, por ejemplo, por la publicación alemana DOS 23 59 955 y DOS 24 22 924. Los nuevos compuestos de fórmula VI se pue-  
 20 den obtener en analogía al conocido ácido 11,15-dihidroxi-9-oxo-13-tia-prostánico según métodos standard conocidos por la literatura, por ejemplo, por reacción del correspondiente compuesto de fórmula III con ácido 7-(2-oxo-1-ciclopenten-1-il)-heptánico, ácido 7-(3-hidroxi-5-oxo-1-ciclopenten-1-il)-heptánico, ácido 7-(2-oxo-1-ciclopenten-1-il)-hept-  
 25 5-enico o bien ácido 7-(2-hidroxi-5-oxo-1-ciclopenten-1-il)-hept-5-enico. De los compuestos así obtenidos de fórmula VI (A = -CO-) se pueden obtener los compuestos de fórmula VI (A = -CHOH-) en analogía al conocido compuesto ácido 9,11,15-trihidroxi-15-metil-13-tia-prostánico por reducción del grupo carbonilo según métodos standard conocidos por  
 30 la literatura, por ejemplo, con un hidruro de metal complejo, tal como

$\text{NaBH}_4$ . Como derivados de ácido reactivos de los compuestos de fórmula VI entran ante todo en consideración aquellos que ya se mencionaron mas arriba en los compuestos de fórmula VIII.

5 En los compuestos de fórmula VII tienen Q y  $\text{R}^4$  los significados indicados mas arriba, especialmente los mencionados como preferentes; se trata por lo tanto preferentemente de derivados del p-aminofenol. Los compuestos de fórmula VII son asimismo en gran parte conocidos, por ejemplo, por la publicación alemana DOS 24 53 271. Com-  
10 puestos nuevos de fórmula VII se pueden obtener en analogía a los compuestos conocidos de fórmula VII según procedimientos conocidos por la literatura, por ejemplo, por acilación de p-aminofenol ó 4-amino-1-naftol con un compuesto  $\text{R}^4\text{COOH}$  o uno de sus derivados de ácido reactivos.

15 La reacción de un compuesto de fórmula VI o de uno de sus derivados de ácido activados con un compuesto de fórmula VII se puede realizar según métodos conocidos; preferentemente se trabaja bajo las condiciones de reacción indicadas más arriba para las correspondientes reacciones de los compuestos de fórmula VIII o de sus derivados de ácido reactivos con un compuesto de fórmula VII.

20 Los compuestos, que por lo demás corresponden a la fórmula I, donde sin embargo como mínimo un grupo hidroxil y/o un grupo carbonilo está presente en forma funcionalmente modificada, se pueden obtener preferentemente según procedimientos según los cuales también se obtienen los compuestos de fórmula I, partiéndose sin embargo  
25 de productos previos en los cuales los correspondientes grupos hidroxil y/o un grupo carbonilo están presentes en forma funcionalmente modificada. Los restos mediante los cuales los mencionados grupos están funcionalmente modificados deberán ser fácilmente dissociables.

30 En los grupos OH funcionalmente modificados se trata preferentemente de grupos OH esterificados, por ejemplo con un ácido

carboxílico o ácido sulfónico saturado o insaturado, alifático, cicloalifático o aromático, sustituido o insustituido o también de un grupo OH esterificado con un ácido inorgánico. Esteres de ácido carboxílico preferentes se derivan de ácidos grasos que poseen 1 hasta 18, preferentemente 1 hasta 6 átomos de carbono, tales como ácido fórmico, acético, butírico o isobutírico, pero también, por ejemplo, ácido pivalínico, tricloroacético, benzoico, p-nitrobenzoico, palmitínico, estearínico u oleico. Esteres de ácido sulfónico preferentes se derivan de ácidos alquilsulfónicos con 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, ácido metan- ó etansulfónico, ó ácidos arilsulfónicos con 6 hasta 10 átomos de carbono, por ejemplo, ácido benceno-, p-tolueno- y 1- y 2-naftalinsulfónico, también de ácidos sulfónicos sustituidos, tales como ácido 2-hidroxietan- 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 con preferentemente 7 hasta 19 átomos de carbono, tales como benciloxi, p-metilbenciloxi, 1- y 2-feniletoxi, difenilmetoxi, trifenilmetoxi ó 1- ó 2-naftilmetoxi; alcoxi con preferentemente hasta 6 átomos de carbono, tales como metoxi, etoxi o, especialmente, terc.butoxi; tetrahidropiranioloxi; ó trialquilsililoxi, preferentemente trimetilsililoxi.

Los grupos ceto pueden estar preferentemente funcionalmente modificados como hemiacetales tales como  $-C(OH)(OR^8)-$ , cetales tales como  $-C(OR^8)_2$  ó cíclicos, por ejemplo, etilenuetales, donde los restos  $R^8$  son iguales o diferentes y por regla general significan restos alquilo con 1 a 6 átomos de carbono. Como los restos  $R^8$  sin embargo solo representan grupos protectores, que ya no aparecen en los productos finales de la presente invención, su naturaleza no es en sí crítica.

Los compuestos que por lo demás corresponden a la fórmula I, en los cuales sin embargo como mínimo un grupo hidroxilo y/o grupo carbonilo está presente en forma funcionalmente modificada, se pueden transformar según métodos conocidos por la literatura con medios solvolíticos en los compuestos de fórmula I.

Medios solvolizantes son preferentemente los medios hidrolizantes tales como agua o agua en mezcla con disolventes orgánicos, en la mayoría de los casos en presencia de un catalizador ácido o básico. Como disolventes orgánicos se pueden emplear alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, alcohol terc.butílico, alcohol amílico, 2-metoxietanol ó 2-etoxietanol; éteres tales como dietiléter, THF, dioxano o 1,2-dimetoxietano; ácidos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico o ácido butírico; ésteres tales como acetato de etilo o acetato de butilo; cetonas tales como acetona; amidas, tales como dimetilformamida (DMF) ó triamida de ácido hexametilfosfórico (HMPT); nitrilos tales como acetonitrilo; sulfóxidos tales como sulfóxido dimetilico (DMSO); sulfonas, tales como S,S-dióxido de tetrahidrotiofeno; así como las mezclas de estos disolventes para la solvólisis.

Como catalizadores ácidos son adecuados en una solvólisis los ácidos inorgánicos, por ejemplo, el ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico o bromhídrico; ácidos orgánicos, tales como ácido cloroacético, ácido tricloroacético o ácido trifluoroacético, ácido metan-, etan-, benceno- ó p-toluenosulfónico. Como catalizadores básicos se emplean en una solvólisis convenientemente hidróxidos de metal alcalino o de metal alcalino térreo, tales como hidróxido de sodio, de potasio o de calcio, o sales básicas, tales como carbonato sódico o potásico. Como catalizadores básicos también se pueden emplear bases orgánicas, por ejemplo, etil-, dietil-, trietil-, isopropil-, n-butyl- ó tri-n-butylamina, etanolamina, trietanolamina, ciclohexilami-

na, dimetilanilina, pirrolidina, piperidina, morfolina, piridina,  $\alpha$ -picolina ó quinolina; ó hidróxidos amónicos cuaternarios, tales como por ejemplo, hidróxido tetrametilamónico o hidróxido benciltrimetilamónico. Un exceso del catalizador se puede emplear también en lugar de un disolvente.

Los tiempos de solvólisis se encuentran entre aproximadamente una hora y unas 48 horas; se trabaja a temperaturas entre unos  $-5^{\circ}$  y unos  $80^{\circ}$ , preferentemente a temperatura ambiente.

Un compuesto de fórmula I (A = -CO-) se puede reducir, por ejemplo, con hidruros de metal, especialmente hidruros de metal complejos, al alcohol correspondiente. El potencial reductor de los hidruros no deberá ser tan grande de manera que se modifique el grupo COO-Q-. Son adecuados, por ejemplo, hidruro de sodio-boro, en caso dado en presencia de bromuro de litio; además hidruro de litio-boro, especialmente también los hidruros complejos de trialquilo-boro, tales como litio-hexillimonilborano ó hidruros de bromo, tales como hidruro de litio-perhidro-9b-borafenalilo; hidruro de calcio-boro, hidruro de magnesio-boro, hidruros de litio- y sodio-alcoxi-aluminio, por ejemplo,  $\text{LiAl}(\text{O-terc.C}_4\text{H}_9)_3\text{H}$ , hidruros de sodio-trialcoci-boro, por ejemplo, hidruro de sodio-trimetoxi-boro.

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

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

5 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, especialmente sin embargo con ayuda de métodos cromatográficos, entrando en consideración tanto los métodos cromatográficos de absorción o cromatográficos de distribución, como también las formas mixtas.

Los racematos se pueden separar según métodos conocidos, tal y como se indican en la literatura, en sus antipodas ópticos. Tiene preferencia el método de la separación química.

10 Así se pueden esterificar, por ejemplo, los grupos OH con ácidos ópticamente activos, tales como ácido (+)- y (-)-tartárico o ácido camférico y reaccionar los grupos ceto con hidrazinas ópticamente activas, tal como mentilhidrazina, y de estos derivados obtener los enantiómeros puros.

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

Los nuevos compuestos de fórmula I se pueden mezclar con como mínimo uno de los excipientes o medios auxiliares sólidos, líquidos y/o semilíquidos usuales en la farmacia. Las mezclas de los compuestos de fórmula I con los excipientes y medios auxiliares usuales en la farmacia se pueden emplear como medicamentos en la medicina humana y veterinaria. Como excipientes entran en consideración aquellas sustancias orgánicas o inorgánicas que sean adecuadas para una aplicación parenteral, enteral (por ejemplo, oral) o topical y que no reaccionen con los nuevos compuestos de fórmula I, por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcohol bencílico, polietilenglicoles, triacetato de glicerina, gelatina, lactosa, fécula, estearato de magnesio, talco, vaselina, colessterina. Para la aplicación oral son adecuadas las tabletas, grageas, cápsulas, jarabes, zumos y gotas, para la aplicación rec-

20  
25  
30

tal los supositorios; para la aplicación parenteral las soluciones, preferentemente las soluciones oleaginosas o acuosas, además, las suspensiones, emulsiones ó implantados; para la aplicación topical los ungüentos, cremas o polvos.

5                    Los nuevos compuestos se pueden también liofilizar y emplear los liofilizados obtenidos, por ejemplo, para la obtención de preparados inyectables. Los preparados indicados pueden estar en caso dado esterilizados o mezclados con sustancias auxiliares, tales como lubricantes, agentes de conservación, de estabilización y de  
10 humectación, emulsionantes, sales voadoras de la presión osmótica, sustancias de tampón, colorantes, sazonzantes y/o aromatizantes. Si se desea pueden contener también una o varias otras sustancias activas, por ejemplo, una o varias vitaminas.

                  Los compuestos de fórmula I se administran preferen-  
15 temente en una dosificación de 0,01 hasta 200 mg por unidad de dosificación; la dosificación depende de las especies tratadas, de la forma de aplicación y de la finalidad del tratamiento y por lo tanto puede quedar por encima o por debajo de los valores arriba indicados.

                  Si se quiera aprovechar por ejemplo el efecto sincro-  
20 nizador del estro de los compuestos de fórmula I, especialmente de las fórmulas Ic, If, Ig, Ij y Ik entonces es especialmente ventajoso inyectar intramuscularmente, por ejemplo, en las reses (vacas o bien becerros) aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 30 mg, preferentemente unos 0,5 mg hasta unos 20 mg; especialmente unos 1,5 mg hasta  
25 unos 15 mg de la sustancia activa. Es favorable administrar la dosis eficaz por una única inyección entre aproximadamente el 7º día y aproximadamente el 12º día del ciclo, pero también se pueden inyectar varias veces y, en caso dado, repartidas entre varios días, dosis parciales o en cada caso la dosis activa en dos días distintos, por ejemplo  
30 en el 1º y 3º día. 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, If, Ig, Ij y Ik. La dosis eficaz varía aquí en dependencia del peso corporal medio de la especie tratada y se puede determinar por el especialista con ayuda de los valores directrices arriba indicados para las reses.

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

Los espectros de 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 = singlet.

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

#### Ejemplo 1

0,326 g de ácido 7-(3-hidroxi-5-oxo-1-ciclopenten-1-ilo)-heptánico se disuelven en 20 cc de acetona seca, a  $-20^\circ$  se agregan 0,23 cc de trietilamina y después 0,216 cc de cloroformiato isobutílico, después de 5 minutos se deja subir la temperatura a  $25^\circ$ , se gotean 0,4 g de p-benzoilaminofenol, disueltos en 10 cc de piridina seca, después de 2 horas se separa el disolvente por destilación, el residuo se recoge en acetato de etilo, la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico, el disolvente se separa por destilación y después de purificar el residuo cromatográficamente (gel de sílice/acetato de etilo) se obtiene el 7-(3-hidroxi-5-oxo-1-ciclopenten-1-ilo)-heptanato de p-benzoilaminofenilo, p.f. 168 - 169°.

Análogamente se obtienen de ácido 7-(3-hidroxi-5-oxo-1-ciclopenten-1-ilo)-heptánico después de reacción con cloroformiato

isobutilico y reacción del anhídrido mixto obtenido con el correspondiente fenol de fórmula VII los siguientes ésteres (Fórmula II;  $R^1 = OH$ ,  $A = -CO-$ ,  $B = -CH_2CH_2-$ ):

- 5 7-(3-hidroxi-5-oxo-1-ciclopenten-1-ilo)-heptanato de p-acetilaminofenilo,
- 7-(3-hidroxi-5-oxo-1-ciclopenten-1-ilo)-heptanato de p-(p-acetilamino-benzoilamino)-fenilo,
- 7-(3-hidroxi-5-oxo-1-ciclopenten-1-ilo)-heptanato de p-(p-benzoilamino-benzoilamino)-fenilo,
- 10 7-(3-hidroxi-5-oxo-1-ciclopenten-1-ilo)-heptanato de p-úreidofenilo,
- 7-(3-hidroxi-5-oxo-1-ciclopenten-1-ilo)-heptanato de p-(3-fenilureido)-fenilo,
- 7-(3-hidroxi-5-oxo-1-ciclopenten-1-ilo)-heptanato de 4-acetilamino-1-naftilo,
- 15 7-(3-hidroxi-5-oxo-1-ciclopenten-1-ilo)-heptanato de 4-benzoilamino-1-naftilo y
- 7-(3-hidroxi-5-oxo-1-ciclopenten-1-ilo)-heptanato de 4-ureido-1-naftilo.

### Ejemplo 2

20 Análogo al ejemplo 1 se obtienen de ácido 7-(5-oxo-1-ciclopenten-1-ilo)-heptánico después de reaccionar con formiato isobutilico y reacción del anhídrido mixto obtenido con el correspondiente fenol de fórmula VII los siguientes ésteres (fórmula II;  $R^1 = H$ ,  $A = -CO-$ ,  $B = -CH_2CH_2-$ ):

- 25 7-(5-oxo-1-ciclopenten-1-ilo)-heptanato de p-benzoilaminofenilo,
- 7-(5-oxo-1-ciclopenten-1-ilo)-heptanato de p-acetilaminofenilo,
- 7-(5-oxo-1-ciclopenten-1-ilo)-heptanato de p-(p-acetilamino-benzoilamino)-fenilo
- 7-(5-oxo-1-ciclopenten-1-ilo)-heptánato de p-(p-benzoilamino-benzoil-

amino)-fenilo,

7-(5-oxo-1-ciclopenten-1-ilo)-heptanato de p-ureidofenilo,

7-(5-oxo-1-ciclopenten-1-ilo)-heptanato de p-(3-fenilureido)-fenilo,

7-(5-oxo-1-ciclopenten-1-ilo)-heptanato de 4-acetilamino-1-naftilo,

5 7-(5-oxo-1-ciclopenten-1-ilo)-heptanato de 4-benzoilamino-1-naftilo y

7-(5-oxo-1-ciclopenten-1-ilo)-heptanato de 4-ureido-1-naftilo.

### Ejemplo 3

A Análogo al ejemplo 1 se obtienen de ácido 7-(5-oxo-1-ciclopenten-1-ilo)-hept-5-cis-énico después de reacción con formiato isobutílico y reacción del anhídrido mixto obtenido con el correspondiente fenol de fórmula VII los siguientes ésteres (Fórmula II;

10  $R^1 = H, \quad = -CO-, \quad B = cis-CH=CH-$ ):

7-(5-oxo-1-ciclopenten-1-ilo)-hept-5-cis-enato de p-benzoil-aminofenilo,

15 7-(5-oxo-1-ciclopenten-1-ilo)-hept-5-cis-enato de p-acetilaminofenilo,

7-(5-oxo-1-ciclopenten-1-ilo)-hept-5-cis-enato de p-(p-acetilamino-benzoilamino)-fenilo,

7-(5-oxo-1-ciclopenten-1-ilo)-hept-5-cis-enato de p-(p-benzoilamino-benzoilamino)-fenilo

20 7-(5-oxo-1-ciclopenten-1-ilo)-hept-5-cis-enato de p-ureidofenilo,

7-(5-oxo-1-ciclopenten-1-ilo)-hept-5-cis-enato de p-(3-fenilureido)-fenilo,

7-(5-oxo-1-ciclopenten-1-ilo)-hept-5-cis-enato de 4-acetilamino-1-naftilo,

25 7-(5-oxo-1-ciclopenten-1-ilo)-hept-5-cis-enato de 4-benzoilamino-1-naftilo y

7-(5-oxo-1-ciclopenten-1-ilo)-hept-5-cis-enato de 4-ureido-1-naftilo.

Ejemplo 4

Análogo al ejemplo 1 se obtienen del ácido 7-(3-hidroxi-5-oxo-1-ciclopenten-1-ilo)-hept-5-cis-énico por reacción con formiato isobutílico y reacción del anhídrido mixto obtenido con el correspondiente fenol de fórmula VII los siguientes ésteres (Fórmula II;  $R^1 = OH$ , A =  $-CO-$ , B = cis- $CH=CH-$ ):

7-(3-hidroxi-5-oxo-1-ciclopenten-1-ilo)-hept-5-cis-enato de p-benzoilaminofenilo,

7-(3-hidroxi-5-oxo-1-ciclopenten-1-ilo)-hept-5-cis-enato de p-acetilaminofenilo,

7-(3-hidroxi-5-oxo-1-ciclopenten-1-ilo)-hept-5-cis-enato de p-(acetilamino-benzoilamino)-fenilo,

7-(3-hidroxi-5-oxo-1-ciclopenten-1-ilo)-hept-5-cis-enato de p-(p-benzoilamino-benzoilamino)-fenilo,

7-(3-hidroxi-5-oxo-1-ciclopenten-1-ilo)-hept-5-cis-enato de p-ureidofenilo,

7-(3-hidroxi-5-oxo-1-ciclopenten-1-ilo)-hept-5-cis-enato de p-(3-fenilureido)-fenilo,

7-(3-hidroxi-5-oxo-1-ciclopenten-1-ilo)-hept-5-cis-enato de 4-acetilamino-1-naftilo,

7-(3-hidroxi-5-oxo-1-ciclopenten-1-ilo)-hept-5-cis-enato de 4-benzoilamino-1-naftilo y

7-(3-hidroxi-5-oxo-1-ciclopenten-1-ilo)-hept-5-cis-enato de 4-ureido-1-naftilo.

Ejemplo 5

1,4 g de 7-(3-hidroxi-5-oxo-1-ciclopenten-1-ilo)-heptanato de p-benzoilaminofenilo se disuelven en 40 cc de metanol, se agregan 2,8 cc de 2-hidroxi-2-metil-heptantiol, la mezcla se enfría bajo atmósfera de nitrógeno a  $7^{\circ}$ , se gotean 2,24 cc de diisopro-

5 pilamina, disueltos en 5 cc de metanol, se agita durante 30 minutos a 7°, se agregan 15 cc de cloroformo, se agita durante otros 15 minutos, se vierte en 100 cc de agua de hielo, el pH se ajusta con ácido cítrico a 3 - 4, se extrae con cloroformo, la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico, el disolvente se separa por destilación y después de purificar cromatográficamente el residuo (gel de sílice/acetato de etilo) se obtiene el 11 $\alpha$ ,15-dihidro-15-metil-9-oxo-13-tiaprostanato de p-benzoilaminofenilo, p.f. 74 - 76° (en dietiléter).

10 Análogo al ejemplo 5 se obtienen por reacción del 7-(3-hidroxi-5-oxo-1-ciclopenten-1-ilo)-heptanato de p-benzoilaminofenilo con el correspondiente tiol de fórmula II indicado en el ejemplo 95 b los compuestos de fórmula I mencionados en los siguientes ejemplos 6 a 23:

15	<u>Ejemplo</u>	<u>Compuesto de fórmula I</u>
	6	11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-9-oxo-13-tiaprostanato de p-benzoilaminofenilo,
	7	11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-16-metil-9-oxo-13-tiaprostanato de p-benzoilaminofenilo, p.f. 72 - 74°,
20	8	11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15,16-dimetil-9-oxo-13-tiaprostanato de p-benzoilaminofenilo, p.f. 82 - 83°,
	9	11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-16,16-dimetil-9-oxo-13-tiaprostanato de p-benzoilaminofenilo
10	10	11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-9-oxo-17-fenil-13-tia-18,19,20-trinorprostanato de p-benzoilaminofenilo,
25	11	11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15-metil-9-oxo-17-fenil-13-tia-18,19,20-trinorprostanato de p-benzoilaminofenilo
	12	11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-9-oxo-17-m-trifluormetilfenil-13-tia-18,19,20-trinorprostanato de p-benzoilaminofenilo,

- 13 11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15-metil-9-oxo-17-m-trifluormetilfenil-  
13-tia-18,19,20-trinorprostanato de p-benzoilaminofenilo,
- 14 11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-9-oxo-17-m-clorofenil-13-tia-18,19,20-tri-  
norprostanato de p-benzoilaminofenilo
- 5 15 11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15-metil-9-oxo-17-m-clorofenil-13-tia-  
18,19,20-trinorprostanato de p-benzoilaminofenilo,
- 16 11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-9-oxo-16-fenoxi-13-tia-17,18,19,20-tetra-  
norprostanato de p-benzoilaminofenilo
- 17 11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15-metil-9-oxo-16-fenoxi-13-tia-17,18,19,  
10 20-tetranorprostanato de p-benzoilaminofenilo
- 18 11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-9-oxo-16-m-clorofenoxi-13-tia-17,18,19,20-  
tetranorprostanato de p-benzoilaminofenilo,
- 19 11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15-metil-9-oxo-16-m-clorofenoxi-13-tia-  
17,18,19,20-tetranorprostanato de p-benzoilaminofenilo,
- 15 20 11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-9-oxo-16-m-trifluormetilfenoxi-13-tia-  
17,18,19,20-tetranorprostanato de p-benzoilaminofenilo,
- 21 11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15-metil-9-oxo-16-m-trifluormetilfenoxi-  
13-tia-17,18,19,20-tetranorprostanato de p-benzoilaminofe-  
nilo
- 20 22 11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-9-oxo-16-m-metoxifenoxi-13-tia-17,18,19,  
20-tetranorprostanato de p-benzoilaminofenilo
- 23 11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15-metil-9-oxo-16-m-metoxifenoxi-13-tia-  
17,18,19,20-tetranorprostanato de p-benzoilaminofenilo

Ejemplo 24

- 25 Análogo al ejemplo 5 se hace reaccionar el 7-(3-hi-  
droxi-5-oxo-1-ciclopenten-1-ilo)-hept-5-enato de p-benzoilaminofeni-  
lo con 2-hidroxi-2-metil-heptantiol en presencia de diisopropilamina  
y se obtiene el 11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15-metil-9-oxo-13-tia-5-prostenato  
de p-benzoilaminofenilo.

Análogo al ejemplo 24 se obtienen por reacción del 7-(3-hidroxi-5-oxo-1-ciclopenten-1-ilo)-hept-5-enato de p-benzoilaminofenilo con el correspondiente tiol de fórmula II mencionado en el ejemplo 95 b los compuestos de fórmula I mencionados en los siguientes ejemplos 25 a 42:

Ejemplo	Compuesto de fórmula I
25	11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-9-oxo-13-tia-5-prostenato de p-benzoilaminofenilo
26	11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-16-metil-9-oxo-13-tia-5-prostenato de p-benzoilaminofenilo
27	11 $\alpha$ ,15-dihidro-15,16-dimetil-9-oxo-13-tia-5-prostenato de p-benzoilaminofenilo
28	11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-16,16-dimetil-9-oxo-13-tia-5-prostenato de p-benzoilaminofenilo
29	11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-9-oxo-17-fenil-13-tia-18,19,20-trinor-5-prostenato de p-benzoilaminofenilo
30	11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15-metil-9-oxo-17-fenil-13-tia-18,19,20-trinor-5-prostenato de p-benzoilaminofenilo
31	11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-9-oxo-17-m-trifluormetilfenil-13-tia-18,19,20-trinor-5-prostenato de p-benzoilaminofenilo
32	11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15-metil-9-oxo-17-m-trifluormetilfenil-13-tia-18,19,20-trinor-5-prostenato de p-benzoilaminofenilo
33	11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-9-oxo-17-m-clorofenil-13-tia-18,19,20-trinor-5-prostenato de p-benzoilaminofenilo
34	11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15-metil-9-oxo-17-m-clorofenil-13-tia-18,19,20-trinor-5-prostenato de p-benzoilaminofenilo
35	11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-9-oxo-16-fenoxi-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-prostenato de p-benzoilaminofenilo
36	11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15-metil-9-oxo-16-fenoxi-13-tia-17,18,19,

- 20-tetranor-5-prostenato de p-benzoilaminofenilo
- 37 11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-9-oxo-16-m-clorofenoxi-13-tia-17,18,19,  
20-tetranor-5-prostenato de p-benzoilaminofenilo
- 38 11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15-metil-9-oxo-16-m-clorofenoxi-13-tia-  
5 17,18,19,20-tetranor-5-prostenato de p-benzoilaminofenilo
- 39 11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-9-oxo-16-m-trifluormetilfenoxi-13-tia-  
17,18,19,20-tetranor-5-prostenato de p-benzoilaminofenilo
- 40 11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15-metil-9-oxo-16-m-trifluormetilfenoxi-  
13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-prostenato de p-benzoilamino-  
10 fenilo
- 41 11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-9-oxo-16-m-metoxifenoxi-13-tia-17,18,19,  
20-tetranor-5-prostenato de p-benzoilaminofenilo
- 42 11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15-metil-9-oxo-16-m-metoxifenoxi-13-tia-  
17,18,19,20-tetranor-5-prostenato de p-benzoilaminofenilo

15 Ejemplo 43

Bajo nitrógeno se gotean 1,3 g de 11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-  
15-metil-9-oxo-13-tiaprostanato de p-benzoilaminofenilo, disueltos  
en 40 cc de THF seco, a una suspensión de 3,3 g de  $\text{LiAl}(\text{O-terc.C}_4\text{H}_9)_3\text{H}$   
en 25 cc de THF seco, se deja reposar durante una hora a temperatura  
20 ambiente, se vierte en 90 cc de HCl 1-n enfriado con hielo, se extrae  
con  $\text{CHCl}_3$ , la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ,  
el disolvente se separa por destilación y después de purificar el re-  
soduo cromatograficamente (gel de sílice/acetato de etilo) se obtiene  
25 el 9,11 $\alpha$ ,15-trihidroxi-15-metil-13-tiaprostanato de p-benzoilamino-  
fenilo.

Análogo al ejemplo 43 se obtienen por reducción de  
los compuestos ceto de fórmula I (A = -CO-) mencionados en los ejem-  
plos 6 a 42, con  $\text{LiAl}(\text{O-terc.C}_4\text{H}_9)_3\text{H}$  los compuestos de fórmula I  
(A = -CHOH-) mencionados en los siguientes ejemplos 44 hasta 80:

<u>Ejemplo</u>	<u>Compuesto de fórmula I</u>
44	9,11 $\alpha$ ,15-trihidroxi-13-tiaprostanato de p-benzoilamino- fenilo
5 45	9,11 $\alpha$ ,15-trihidroxi-16-metil-13-tiaprostanato de p-ben- zoilaminofenilo
46	9,11 $\alpha$ ,15-trihidroxi-15,16-dimetil-13-tiaprostanato de p- benzoilaminofenilo
47	9,11 $\alpha$ ,15-trihidroxi-16,16-dimetil-13-tiaprostanato de p- benzoilaminofenilo
10 48	9,11 $\alpha$ ,15-trihidroxi-17-fenil-13-tia-18,19,20-trinorpros- tanato de p-benzoilaminofenilo
49	9,11 $\alpha$ ,15-trihidroxi-15-metil-17-fenil-13-tia-18,19,20- trinorprostanato de p-benzoilaminofenilo
50	9,11 $\alpha$ ,15-trihidroxi-17-m-trifluormetilfenil-13-tia-
15 51	18,19,20-trinorprostanato de p-benzoilaminofenilo
52	9,11 $\alpha$ ,15-trihidroxi-15-metil-17-m-trifluormetilfenil-13- tia-18,19,20-trinorprostanato de p-benzoilaminofenilo
53	9,11 $\alpha$ ,15-trihidroxi-17-m-clorofenil-13-tia-18,19,20-tri- norprostanato de p-benzoilaminofenilo
20 54	9,11 $\alpha$ ,15-trihidroxi-15-metil-17-m-clorofenil-13-tia- 18,19,20-trinorprostanato de p-benzoilaminofenilo
55	9,11 $\alpha$ ,15-trihidroxi-16-fenoxi-13-tia-17,18,19,20-tetra- norprostanato de p-benzoilaminofenilo
25 56	9,11 $\alpha$ ,15-trihidroxi-15-metil-16-fenoxi-13-tia-17,18,19,20- tetranorprostanato de p-benzoilaminofenilo
57	9,11 $\alpha$ ,15-trihidroxi-16-m-clorofenoxi-13-tia-17,18,19,20- tetranorprostanato de p-benzoilaminofenilo
30 58	9,11 $\alpha$ ,15-trihidroxi-15-metil-16-m-clorofenoxi-13-tia- 17,18,19,20-tetranorprostanato de p-benzoilaminofenilo

- 17,18,19,20-tetranorprostanato de p-benzoilaminofenilo
- 59 9,11 $\alpha$ ,15-trihidroxi-15-metil-16-m-trifluormetilfenoxi-13-tia-17,18,19,20-tetranorprostanato de p-benzoilaminofenilo
- 5 60 9,11 $\alpha$ ,15-trihidroxi-16-m-metoxifenoxi-13-tia-17,18,19,20-tetranorprostanato de p-benzoilaminofenilo
- 61 9,11 $\alpha$ ,15-trihidroxi-15-metil-16-m-metoxifenoxi-13-tia-17,18,19,20-tetranorprostanato de p-benzoilaminofenilo
- 62 9,11 $\alpha$ ,15-trihidroxi-15-metil-13-tia-5-protenato de p-benzoilaminofenilo
- 10 63 9,11 $\alpha$ ,15-trihidroxi-13-tia-5-prostenato de p-benzoilaminofenilo
- 64 9,11 $\alpha$ ,15-trihidroxi-16-metil-13-tia-5-prostenato de p-benzoilaminofenilo
- 15 65 9,11 $\alpha$ ,15-trihidroxi-15,16-dimetil-13-tia-5-prostenato de p-benzoilaminofenilo
- 66 9,11 $\alpha$ ,15-trihidroxi-16,16-dimetil-13-tia-5-prostenato de p-benzoilaminofenilo
- 67 9,11 $\alpha$ ,15-trihidroxi-17-fenil-13-tia-18,19,20-trinor-5-prostenato de p-benzoilaminofenilo
- 20 68 9,11 $\alpha$ ,15-trihidroxi-15-metil-17-fenil-13-tia-18,19,20-trinor-5-prostenato de p-benzoilaminofenilo
- 69 9,11 $\alpha$ ,15-trihidroxi-17-m-trifluormetilfenil-13-tia-18,19,20-trinor-5-prostenato de p-benzoilaminofenilo
- 25 70 9,11 $\alpha$ ,15-trihidroxi-15-metil-17-m-trifluormetilfenil-13-tia-18,19,20-trinor-5-prostenato de p-benzoilaminofenilo
- 71 9,11 $\alpha$ ,15-trihidroxi-17-m-clorofenil-13-tia-18,19,20-trinor-5-prostenato de p-benzoilaminofenilo
- 72 9,11 $\alpha$ ,15-trihidroxi-15-metil-17-m-clorofenil-13-tia-18,19,20-trinor-5-prostenato de p-benzoilaminofenilo
- 30

- 73 9,11 $\alpha$ ,15-trihidroxi-16-fenoxi-13-tia-18,19,20-trinor-  
5-prostenato de p-benzoilaminofenilo
- 74 9,11 $\delta$ ,15-trihidroxi-15-metil-16-fenoxi-13-tia-17,18,19,20-  
tetranor-5-prostenato de p-benzoilaminofenilo
- 5 75 9,11 $\alpha$ ,15-trihidroxi-16-m-clorofenoxi-13-tia-17,18,19,20-  
tetranor-5-prostenato de p-benzoilaminofenilo
- 76 9,11 $\alpha$ ,15-trihidroxi-15-metil-16-m-clorofenoxi-13-tia-  
17,18,19,20-tetranor-5-prostenato de p-benzoilaminofenilo
- 77 9,11 $\alpha$ ,15-trihidroxi-16-m-trifluormetilfenoxi-13-tia-  
10 17,18,19,20-tetranor-5-prostenato de p-benzoilaminofenilo
- 78 9,11 $\alpha$ ,15-trihidroxi-15-metil-16-m-trifluormetilfenoxi-  
13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-prostenato de p-benzoilamino-  
fenilo
- 79 9,11 $\alpha$ ,15-trihidroxi-16-m-metoxifenoxi-13-tia-17,18,19,20-  
15 tetranor-5-prostenato de p-benzoilaminofenilo
- 80 9,11 $\alpha$ ,15-trihidroxi-15-metil-16-m-metoxifenoxi-13-tia-  
17,18,19,20-tetranor-5-prostenato de p-benzoilaminofenilo

#### Ejemplo 81

Una mezcla de 5,02 g de 7-(3-hidroxi-5-oxo-2-bromociclo-  
20 pent-1-ilo)-heptanato de p-benzoilaminofenilo (obtenible de 7-(3-hi-  
droxi-5-oxo-1-ciclopenten-1-ilo)-heptanato de p-benzoilaminofenilo  
por adición de HBr), 60 cc de etanol seco y 1,9 g de sodio-2-hidro-  
xi-2-metil-heptantiolato se agita durante 3 horas a 0°, la mezcla se  
deja reposar durante 2 horas a temperatura ambiente, se agregan 30 cc  
25 de una solución acuosa saturada de NaCl, se extrae con cloroformo, se  
lava la fase orgánica con agua, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, el disolvente  
se separa por destilación y después de purificar cromatográficamente  
el residuo (gel de sílice/acetato de etilo) se obtiene el 11,15-dihidroxi-15-metil-9-oxo-13-tiaprostanato de p-benzoilaminofenilo, p.f.

74 - 76° (en dietiléter).

#### Ejemplo 82

Una mezcla de 5,01 g de 7-(2-hidroxi-4,5-cis-epoxi-ciclo-  
pent-1-ilo)-hept-5-enato de p-benzoilaminofenilo, 60 cc de etanol se-  
5 co y 2 g de sodio-2-hidroxi-2-metilheptantiolato se agita durante 4  
horas a temperatura ambiente, se agregan 30 cc de una solución acuosa  
saturada de NaCl, se extrae con cloroformo, la fase orgánica se lava  
con agua, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, el disolvente se separa por destila-  
ción y después de la purificación cromatografica del residuo (gel de  
10 sílice/acetato de etilo) se obtiene el 11,15-dihidroxi-15-metil-9-  
oxo-13-tiaprostanato de p-benzoilaminofenilo, p.f. 74 - 76° (en die-  
tiléter).

El compuesto de partida se obtiene como sigue: Bajo nitró-  
geno se gotea una solución de 5,6 g de bromuro de 5-trifenilfosfo-  
15 niopentanato de p-benzoilaminofenilo, disueltos en 15 cc de DMSO seco,  
a una solución agitada que se ha obtenido por adición de 1,25 g de  
NaH (como suspensión al 50 % en aceite mineral) a 100 cc de DMSO seco,  
y la mezcla se mantiene durante 1 hora a 80°. Después de enfriar a  
temperatura ambiente se gotean bajo nitrógeno y agitación 1,4 g de  
20 2-oxa-3-hidroxi-6,7-cis-epoxi-cis-biciclo[3,3,0]octano (obtenible de  
2-oxa-6,7-cis-epoxi-3-oxo-cis-biciclo[3,3,0]octano - descrito en J.  
Amer.Chem.Soc. 94, 4344 [1972] - por reducción con hidruro de diiso-  
butil-aluminio en tolueno a -78°) disueltos en 8 cc de DMSO seco a  
la solución del fosforiluro y se agita durante otras 2 horas a 50°.  
25 Después de enfriar se vierte la mezcla de reacción en una mezcla com-  
puesta 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 tres veces,  
cada una con 50 cc de acetato de etilo, conteniendo 20 g de hielo se-  
co, las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, se seca sobre

MgSO<sub>4</sub>, el disolvente se separa por destilación y después de la purificación cromatografía del residuo (gel de sílice/cloroformo) se obtiene el 7-(2-hidroxi-4,5-cis-epoxi-ciclopent-1-ilo)-hept-5-enato de p-benzoilaminofenilo.

5 Ejemplo 83

Bajo nitrógeno se gotea una solución de 5,6 g de 5-trifenilfosfoniopentanoato de p-benzoilaminofenilo, disuelto en 15 cc de DMSO seco a una solución agitada que se obtuvo por adición de 0,75 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 80°. Después de enfriar a temperatura ambiente se gotean bajo nitrógeno y agitación 3 g de 2-oxa-3,7-dihidroxi-6-(2-hidroxi-2-metil-heptilmercapto)-bicyclo[3,3,0]octano, disueltos en 5 cc de DMSO seco, a la solución del fosforiluro y se sigue agitando durante otras 2 horas a 50°. Después de enfriar se vierte la mezcla de reacción a una mezcla compuesta de 10 cc de acetato de etilo, 40 g de hielo seco y 50 cc de agua, la fase orgánica se separa, la fase acuosa se lava tres 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 la purificación cromatográfica del residuo (gel de sílice/cloroformo) se obtiene el 9,11,15-trihidroxi-15-metil-13-tia-5-prostenato de p-benzoilaminofenilo.

25 Ejemplo 84

Una mezcla de 1,24 g de ácido 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,15-trihidroxi-16-m-clorofenoxi-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-prosténico, 0,46 cc de trietilamina y 40 cc de acetona se enfría a -20°, se gotean 0,432 cc de cloroformiato isobutilico, después de 5 minutos se calienta a 25°, se gotean 0,8 g de p-benzoilaminofenol, disueltos en 20 cc de piridina

seca, se agita durante 2 horas a temperatura ambiente, el disolvente se separa por destilación, el residuo se recoge en acetato de etilo, la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , el disolvente se separa por destilación y después de la purificación del residuo por cromatografía (gel de sílice/acetato de etilo) se obtiene el 9 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 15-trihidroxi-16-m-clorofenoxi-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-prostenato de p-benzoilaminofenilo.

Análogo al ejemplo 84 se obtienen por reacción del anhídrido mixto obtenido de ácido 9 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 15-trihidroxi-16-m-clorofenoxi-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-prosténico e isobutilformiato con el correspondiente fenol de fórmula VII los compuestos de fórmula I mencionados en los siguientes ejemplos 85 a 92:

<u>Ejemplo</u>	<u>Compuesto de fórmula I</u>
85	9 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 15-trihidroxi-16-m-clorofenoxi-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-prostenato de p-acetilaminofenilo
86	9 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 15-trihidroxi-16-m-clorofenoxi-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-prostenato de p-(p-acetilamino-benzoilamino)-fenilo
87	9 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 15-trihidroxi-16-m-clorofenoxi-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-prostenato de p-(p-benzoilamino-benzoilamino)-fenilo
88	9 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 15-trihidroxi-16-m-clorofenoxi-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-prostenato de p-ureidofenilo
89	9 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 15-trihidroxi-16-m-clorofenoxi-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-prostenato de p-(3-fenilureido)-fenilo
90	9 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 15-trihidroxi-16-m-clorofenoxi-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-prostenato de 4-acetilamino-1-naftilo
91	9 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 15-trihidroxi-16-m-clorofenoxi-13-tia-17,18,19,20-tetranor-5-prostenato de 4-benzoilamino-1-naftilo
92	9 $\alpha$ , 11 $\alpha$ , 15-trihidroxi-16-m-clorofenoxi-13-tia-17,18,19,20-

tetrancor-5-prostenato de 4-ureido-1-naftilo.

Ejemplo 93

El bromuro del 5-trifenilfosfonio-pentanato de p-benzoilaminofenilo emplea o en el ejemplo 83 se obtiene como sigue:

5 a) Una mezcla de 9 g de ácido 5-bromopentánico, 10,2 g de dicitclohexilcarbodiimida y 10,75 g de p-benzoilaminofenos se hierve durante 2 horas en benceno, después de enfriar se filtra, el disolvente se separa por destilación y como residuo se obtiene el 5-bromopentanato de p-benzoilaminofenilo.

10 En forma análoga se pueden obtener los siguientes ésteres por reacción de ácido 5-bromopentánico con el correspondiente fenol de fórmula VI:

5-bromopentanato de p-acetilaminofenilo

5-bromopentanato de p-ureidofenilo

15 5-bromopentanato de p-(p-acetilamino-benzoilamino)-fenilo

5-bromopentanato de p-(p-benzoilamino-benzoilamino)-fenilo

5-bromopentanato de p-(3-fenilureido)-fenilo

5-bromopentanato de 4-acetilamino-1-naftilo

5-bromopentanato de 4-benzoilamino-1-naftilo

20 5-bromopentanato de 4-ureido-1-naftilo.

b) 3,78 g de 5-bromopentanato de p-benzoilaminofenilo y 2,7 g de trifenilfosfina se hierven durante 36 horas en 50 cc de benceno, el disolvente se separa por destilación y se obtiene el bromuro del 5-trifenilfosfonio-pentanato de p-benzoilaminofenilo como residuo.

25 En forma análoga se pueden obtener por reacción de los ésteres de ácido 5-bromopentánico mencionados en el ejemplo 93 a con trifenilfosfina los bromuros de los siguientes compuestos:

5-trifenilfosfoniopentanato de p-acetilaminofenilo,

5-trifenilfosfoniopentanato de p-ureidofenilo

5-trifenilfosfoniopentanato de p-(p-acetilamino-benzoilamino)-fenilo  
 5-trifenilfosfoniopentanato de p-(benzoilamino-benzoilamino)-fenilo  
 5-trifenilfosfoniopentanato de p-(3-fenilureido)-fenilo  
 5-trifenilfosfoniopentanato de 4-acetilamino-1-naftilo  
 5 5-trifenilfosfoniopentanato de 4-benzoilamino-1-naftilo y  
 5-trifenilfosfoniopentanato de 4-ureido-1-naftilo.

#### Ejemplo 94

0,25 g de 9,15-dihidroxi-15-metil-11-tetrahidropirani-  
 13-tia-5-prostenato de p-benzoilaminofenilo (obtenible por reacción  
 10 de 2-(2-hidroxi-2-metil-heptil-tio)-5-hidroxi-3-tetrahidropirani-  
 oxo-acetaldehidlactol con trifenilfosfoniopentanato de p-benzoilamino-  
 fenilo en presencia de 2 moles de NaH) se agitan durante 5 horas a 45°  
 en 7 cc de una mezcla de ácido acético, THF y agua (3 : 1 : 1), el  
 disolvente se separa por destilación y después de purificar el resi-  
 15 duo cromatográficamente (gel de sílice/acetato de etilo) se obtiene  
 el 9,11,15-trihidroxi-15-metil-13-tia-5-prostenato de p-benzoilamino-  
 fenilo.

En el ejemplo 95 a continuación se describe la obtención de  
 los compuestos de fórmula III más importantes:

#### Ejemplo 95

a) 20 g de una dispersión al 20 % de hidruro sódico en aceite  
 de parafina se lava tres veces con 30 cc de n-pentano seco, el disol-  
 vente se retira, se agregan 33 g de ioduro de trimetilsulfoxonio, se  
 gotean entonces 100 cc de sulfóxido dimetílico, se agita durante 20  
 25 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 tres veces, cada una con  
 250 cc de éter, los extractos etéricos reunidos se lavan con agua, se

seca sobre sulfato sódico, el disolvente se secara por destilación y después de fraccionar el residuo se obtiene el 2-metil-2-pentiloxirano como liquido incoloro; p.eb. 55° (20 mm Hg).

5 En forma análoga se obtienen por reacción de los correspondientes compuestos carbonilo  $R^2COR^3$  con ioduro de trimetilsulfoxonio en presencia de NaH los siguientes oxiranos:

- 2-pentiloxirano
- 2-(1-metilpentil)-oxirano
- 2-(1,1-dimetilpentil)-oxirano
- 10 2-metil-2-(1-metilpentil)-oxirano
- 2-(2-feniletil)-oxirano
- 2-metil-(2-feniletil)-oxirano
- 2-(2-m-clorofeniletil)-oxirano
- 2-(2-m-clorofeniletil)-2-metil-oxirano
- 15 2-metil-2-(2-m-trifluormetilfeniletil)-oxirano
- 2-(2-m-trifluormetilfeniletil)-oxirano
- 2-fenoximetil-oxirano
- 2-metil-2-fenoximetil-oxirano
- 2-m-clorofenoximetil-oxirano
- 20 2-m-clorofenoximetil-2-metil-oxirano
- 2-m-metoxifenoximetil-oxirano
- 2-m-metoxifenoximetil-2-metil-oxirano
- 2-m-trifluormetilfenoximetil-oxirano y
- 2-metil-2-m-trifluormetilfenoximetil-oxirano.

25 b) En 150 cc de metanol se introduce bajo enfriamiento con hielo hidrogeno sulfurado hasta que el aumento en peso asciende 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, nuevamente se conducen durante 15 minutos gas de hidrógeno sulfurado

30 en la solución, se deja reposar durante 12 horas a temperatura ambiente

te, 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;

IR: 920, 1140, 1380, 1465, 2570 y 3450  $\text{cm}^{-1}$ ;

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

En forma análoga se obtienen por reacción de los otros oxiranos mencionados en el ejemplo 95 a con  $\text{H}_2\text{S}$  los siguientes tioles de fórmula III:

2-hidroxiheptantiol

2-hidroxi-3-metilheptantiol

3,3-dimetil-2-hidroxiheptantiol

2,3-dimetil-2-hidroxiheptantiol

2-hidroxi-4-fenilbutantiol

2-hidroxi-2-metil-4-fenilbutantiol

4-m-clorofenil-2-hidroxi-2-metilbutantiol

4-m-clorofenil-2-hidroxi-2-metilbutantiol

2-hidroxi-4-m-trifluormetilfenilbutantiol

2-hidroxi-2-metil-4-m-trifluormetilfenilbutantiol

2-hidroxi-3-fenoxipropantiol

2-hidroxi-2-metil-3-fenoxipropantiol

3-m-clorofenoxi-2-hidroxi-2-metilpropantiol

3-m-clorofenoxi-2-hidroxi-2-metilpropantiol

2-hidroxi-3-m-metoxifenoxipropantiol

2-hidroxi-3-m-metoxifenoxi-2-metilpropantiol

2-hidroxi-3-m-trifluormetilfenoxipropantiol y

2-hidroxi-2-metil-3-m-trifluormetilfenoxipropantiol.

puestos de fórmula I con excipientes y sustancias auxiliares usuales en la farmacia, que se pueden emplear ante todo como medicamentos:

Ejemplo A: Tabletas

5 Una mezcla, compuesta de 30 g de 11 $\alpha$ ,15-dihidroxi-15-metil-9-oxo-13-tiaprostanato de p-benzoilaminofenilo, 50 g de lactosa, 16 g de fécula de maiz, 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 10 mg de sustancia activa.

Ejemplo B: Grageas

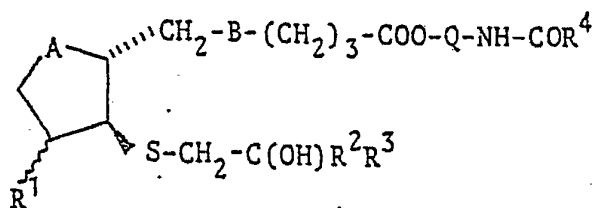
10 Análogo a A se presan tabletas que a continuación se dotan en la forma usual de un revestimiento compuesto de azucar, fécula de maiz y traganta.

En forma analoga se obtienen tabletas y grageas que contienen una o varias de las demás sustancias activas de fórmula I.

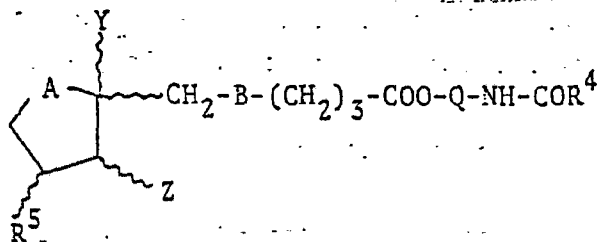
15 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, asi como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

Reivindicaciones

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

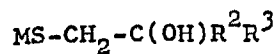


5 donde A significa -CO- ó -CHOH-, B significa -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- ó -CH=CH-,  
 Q significa 1,4-fenileno ó 1,4-naftileno, R<sup>1</sup> significa H ú OH,  
 R<sup>2</sup> significa H ó CH<sub>3</sub>, R<sup>3</sup> significa alquilo con 1-8 átomos de carbono ó  
 alquilo sustituido por Ar con 1 - 8 átomos de carbono, Ar representa  
 fenilo, fenilo sustituido por CH<sub>3</sub>, F, Cl, Br, OH, OCH<sub>3</sub> ó CF<sub>3</sub>; fenoxi  
 10 o fenoxi sustituido por CH<sub>3</sub>, F, Cl, Br, OH, OCH<sub>3</sub> ó CF<sub>3</sub> y R<sup>4</sup> signifi-  
 ca NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, fenilo, p-acetilaminofenilo, p-benzoilaminofenilo ó  
 fenilamino, caracterizado porque un compuesto de fórmula general II



15 donde R<sup>5</sup> es R<sup>1</sup> (en el caso de que Z sea un grupo nucleofugo e Y signi-  
 fique hidrógeno ó Z e Y juntos sean un ulterior enlace) o junto con  
 Z también puede ser un átomo de oxígeno (si Y significa hidrógeno),  
 Z significa un grupo nucleofugo o junto con Y significa un ulterior  
 enlace (en caso de que R<sup>5</sup> sea igual a R<sup>1</sup>), o junto con R<sup>5</sup> también pue-  
 20 de ser un átomo de oxígeno (en caso de que Y sea hidrógeno), e Y sig-  
 nifica un átomo de hidrógeno, o (en el caso R<sup>5</sup> = R<sup>1</sup>) junto con Z tam-  
 bien puede ser un ulterior enlace y A, B, Q, R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> tienen los sig-  
 nificados arriba indicados, se hace reaccionar con un compuesto de

fórmula general III



III

5 donde M significa H, un equivalente de un átomo de metal alcali  
no o alcalino-térreo o amonio, y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significa-  
dos de arriba.

2.- Procedimiento para la obtención de deriva-  
dos del ácido 13-tiaprostánico, tal y como queda sustancialmen  
te descrito en la presente Memoria.

10 Esta Memoria consta de 45 hojas escritas a má-  
quina por una sola cara.

Madrid,

17 ABR. 1979

MERCK PATENT GESELLSCHAFT

MIT BESCHRANKTER HAFTUNG

J. M. GOMEZ ACEBO Y POMBO  
P. P.