

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



10 ES	31 NUMERO	30 A 1
	438.237	
	32 FECHA DE PRESENTACION	
	4.6.75	

PATENTE DE INVENCION

40 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
476.362	5.6.74	estadounidense.

37 FECHA DE PUBLICIDAD	38 CLASIFICACION INTERNACIONAL	39 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C; A61K	

34 TITULO DE LA INVENCION
UN METODO PARA PRODUCIR COMPUESTOS DE PROSTAGLANDINAS 13-SULFINIL SUSTITUIDAS.

31 SOLICITANTE (S)
SYNTEX (U.S.A.) INC.

DIRECCION DEL SOLICITANTE
3401 Hillview Avenue, PALO ALTO, California 94304 ESTADOS UNIDOS.

32 INVENTOR (ES)
Karl G. Uatch; Gilbert J. Stork, ambos de nacionalidad estadounidense, los cuales han cedido sus derechos a la entidad solicitante.

33 TITULAR (ES)

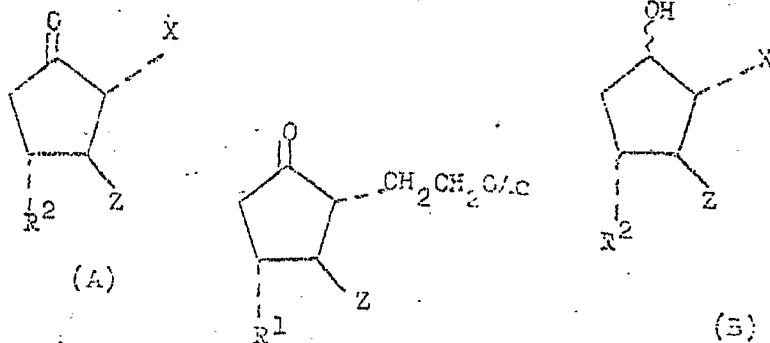
34 REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

POOR
QUALITY

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Entre los nuevos compuestos del tipo de prostaglandinas naturales (dl)-13-sulfínil sustituidas { (dl)-2 α -sustituido-3 β - Δ -(1 α -sulfínil sustituido)-trans-2-álqueni-7-1-oxigenado-ciclopentano y (dl)-2 α -sustituido-3 β - Δ -(1 α -sulfínil sustituido)-trans-2-álqueni-7-4-oxigenado-1-oxigenado-ciclopentano } de nuestra invención están aquellos representados por las fórmulas:

10



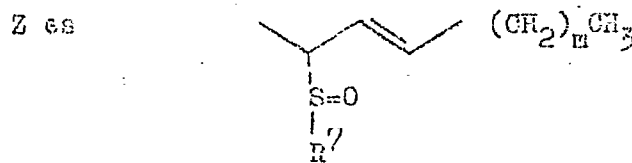
15

donde Ac es acetilo; R^1 es hidrógeno u OR^6 , en donde R^6 es hidrógeno, 2-tetrahidropiridilo o dimetil-t-butilsililo; R^2 es hidrógeno u oxhidrilo;

20

X es ---CO_2R^3 o $\text{---(CH}_2)_m\text{CO}_2R^3$, en las que R^3 es hidrógeno o alquilo conteniendo de 1 a 3 átomos de carbono y m es un número de 2 a 8;

25



30

en las que R^7 es alquilo conteniendo de 1 a 5 átomos de carbono, cicloalquilo conteniendo de 5 a 7 átomos de carbono, clorometilo, triclorometilo, trifluorometilo, clorodifluorometilo, diclorofluorometilo, β -cloroetilo, α -cloroeti-

1 lo, α -cloro- β -tricloroetilo, fenilo, p-tolilo, p-clorofe
nilo, p-fluorfenilo, 2,4-diclorofenilo o 2,5-diclorofeni-
lo y m es como se definió anteriormente; y la línea ondu-
lada (ξ) representa la configuración $\alpha\delta\beta$ o mezclas de las
5 mismas; y las sales no tóxicas, farmacéuticamente acepta-
bles de los compuestos de fórmulas (A) y (B) cuando R^3 es
hidrógeno.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

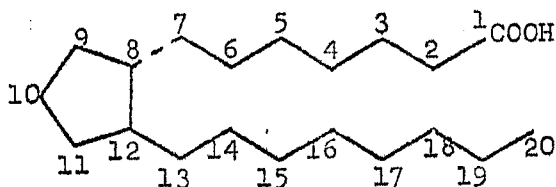
1. La invención

10 Esta invención se refiere a compuestos del ti-
po de prostaglandinas racémicas (dl)-1 β -sulfinil sustitui-
das { (dl)-2 α -sustituido-3 β - [(1 α -sulfinil-sustituido)-
trans-2-alquenil]-1-oxigenado-ciclopentano y (dl)-2 α -sus-
tituido-3 β - [(1 α -sulfinil sustituido)-trans-2-alquenil]-
15 4-oxigenado-1-oxigenado-ciclopentano }.

Más particularmente, se refiere a compuestos
del tipo de prostaglandinas de Fórmulas (A) a (C) anterio-
res (cuya nomenclatura se discute con más amplitud poste-
riormente).

20 2. Técnica anterior

Las prostaglandinas se han descrito clásica-
mente como ácidos grasos hidroxilados de cadena de 20 áto-
mos de carbono, relacionados químicamente, que tienen el es-
queleto básico del ácido prostanico:



Acido prostanoico

Las prostaglandinas que tienen un grupo hidroxilo en la posición C-11 y un grupo ceto en la posición C-9 se conocen como la serie PGE. Aquéllas que tienen un oxhidrilo en vez del grupo cetónico son conocidas como serie PGF y se designan además por un sufijo α/β para indicar la configuración del grupo oxhidrilo en dicha posición. Los compuestos naturales son los compuestos α -hidroxil sustituidos. Pueden contener diferentes grados de insaturación en la molécula, particularmente en las posiciones C-5, C-13, y C-17, la insaturación se indica también por un sufijo. Así, por ejemplo, PGE₁ se refiere a un ácido prostanoico que tiene un enlace de olefina trans en la posición 13. Para una reseña sobre prostaglandinas y la definición de prostaglandinas primarias, ver por ejemplo, S. Bergstrom, Recent Progress in Hormone Research 22 pp. 153-175 (1966) y Science 157, 332 (1967) por el mismo autor.

Las prostaglandinas están distribuidas extensamente en tejidos de mamíferos y se han aislado en muy pequeñas cantidades a partir de fuentes naturales. Además se han preparado varias prostaglandinas naturales por síntesis química; ver por ejemplo, J. Am. Chem. Soc. 91, 5675 (1969), J. Am. Chem. Soc. 92, 2586 (1970), J. Am. Chem. Soc. 93, 1489-1493 (1971) y referencias allí citadas, W. P. Schneider et al, J. Am. Chem. Soc. 90, 5895 (1968), U. Axen et al, Chem. Commun., 303 (1969), y W. P. Schneider, Chem. Commun. 304 (1969).

Debido a la variedad extraordinaria de propiedades biológicas y farmacéuticas que exhibe esta familia de compuestos, se ha enfocado un gran interés en los mismos y

de acuerdo con esto hemos descubierto nuevos compuestos del tipo de prostaglandinas racémicas (dl)-13-sulfinil sustituidas \angle (dl)-2 α -sustituido-3 β - \angle (1 α -sulfinil sustituido)-trans-2-alqueni \angle -1-oxigenado-ciclopentano y (dl)-2 α -sustituido-3 β - \angle (1 α -sulfinil sustituido)-trans-2-alqueni \angle -4-oxigenado-1-oxigenado-ciclopentano \angle .

DESCRIPCION ADICIONAL DE LA INVENCION
Y REPRESENTACIONES PREFERIDAS

Como se discutió anteriormente, la mayor parte de las prostaglandinas han sido nombradas usando como base para dicha nomenclatura los ácidos grasos hidroxilados de cadena de 20 átomos de carbono que tienen el esqueleto básico del ácido prostanoico. Para las prostaglandinas que existen en forma natural esta nomenclatura es suficiente.

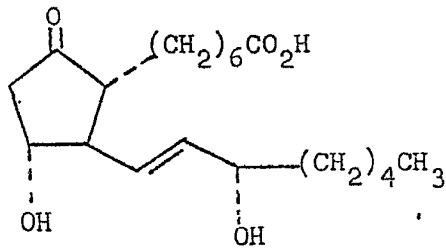
Sin embargo, en vista del alargamiento y acortamiento de las cadenas laterales (y la complejidad incrementada de las cadenas laterales) unidas a los átomos de carbono C-2 y C-3 del núcleo ciclopentano, así como también otros sustituyentes unidos al núcleo ciclopentano, es fácilmente evidente que debe usarse una nomenclatura más sistemática.

Por lo tanto, en la descripción siguiente, los compuestos se nombrarán como ciclopentanos sustituidos en que el núcleo ciclopentano se numerará como sigue:



Por consiguiente, (dl)-FGE₁ que tiene la estructura:

1



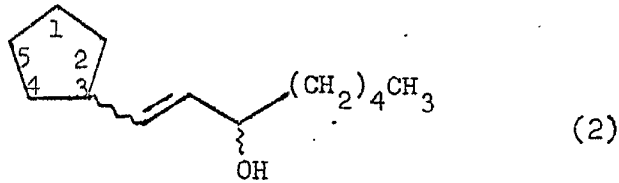
5

puede llamarse sistemáticamente: (dl)-2 α -(6-carboxihexil)-3 β -(3 α -hidroxi-trans-1-octenil)-4 α -hidroxi-1-oxociclopentano.

10

De acuerdo con el convenio ya establecido en la materia, la cadena unida al átomo de carbono C-3 del anillo ciclopentano de prostaglandinas que existen en forma natural que tienen un doble enlace trans más cerca del átomo de carbono C-3 se ilustra por la fórmula estructural de la configuración siguiente:

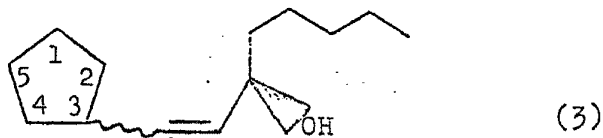
15



20

Sin embargo, cuando la cadena unida al carbono C-3 del anillo ciclopentano contiene un doble enlace cis más cerca de dicho átomo de carbono C-3, como en los compuestos de partida de Fórmula (I), se sobrentiende que la porción de la cadena lateral alquílica unida al átomo de carbono adyacente al doble enlace se escribe como se muestra en las Fórmulas (3) y (4). Por lo tanto, la fórmula estructural de la configuración siguiente:

25



30

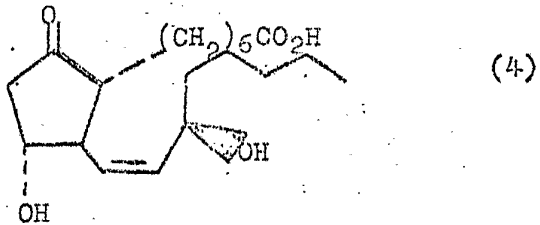
1

representa el convenio anterior para la ilustración de com-
puestos del tipo de cis-prostaglandinas.

5

Por ejemplo, el (dl)-2 α -(6-carboxihexil)-3 β -
(3 β -hidroxi-cis-1-octenil)-4 α -hidroxi-1-oxociclopentano
se representa por la fórmula estructural de la configura-
ción siguiente:

10



15

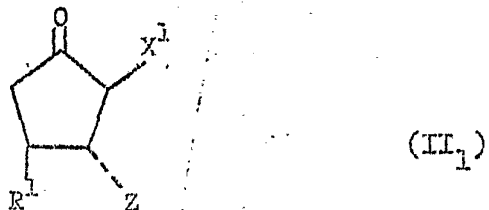
Se sobreentiende y será evidente para aque-
llos peritos en esta materia que los compuestos de Fórmula
(A) a (C) anteriores y (I) a (VI) posteriores existen como
pares racémicos (dl). Así, los pares (dl) son una mezcla
de los isómeros d y l. Por ejemplo, los compuestos de Fórmu-
la (II) son en realidad una mezcla de:

20



y sus imágenes en el espejo,

25



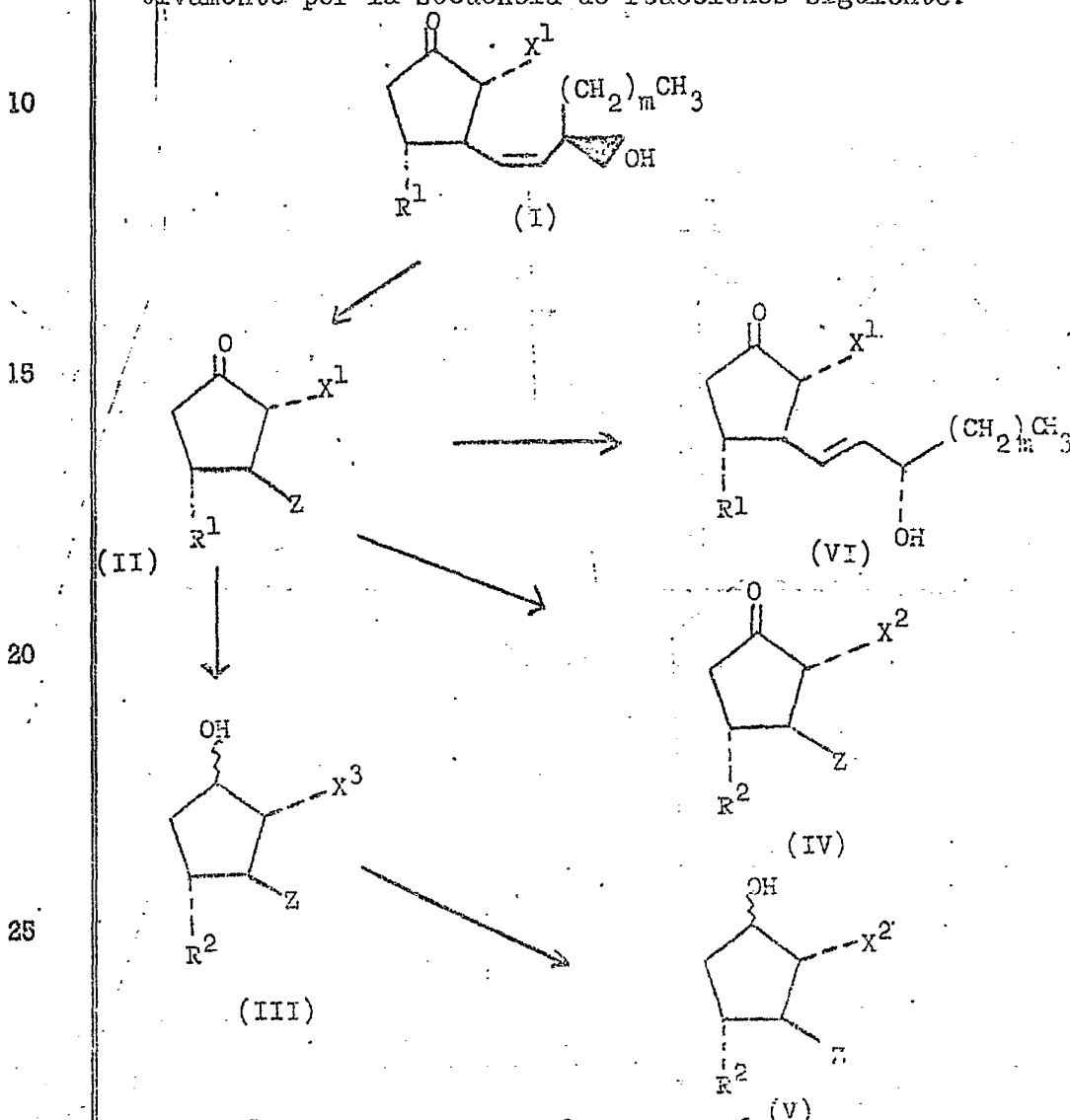
30

Nuevamente, para evitar prolijidad indebida,
solamente un isómero, o sea aquel análogo al que se refie-
re la Fórmula (II), mejor que el de la Fórmula (II₁), se
dará a conocer, sobreentendiéndose que en la especifica-

1 ción y reivindicaciones también están comprendidas las imágenes en el espejo del mismo.

5 Se sobreentiende además que están abarcadas dentro de esta invención las mezclas racémicas y mezclas diastereoisoméricas.

Los nuevos compuestos de nuestra invención y nuevos procesos para su producción se representan ilustrativamente por la secuencia de reacciones siguiente:

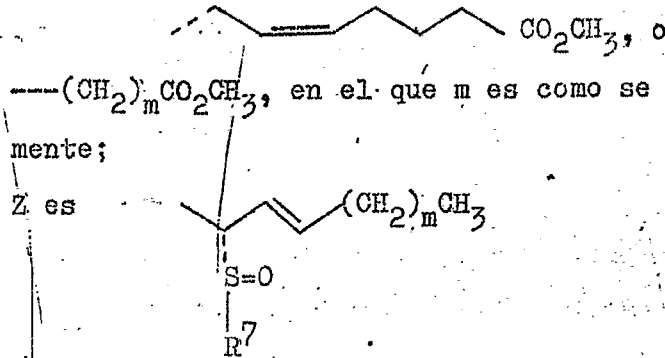


30 donde R^1 es hidrógeno u OR^5 , en que R^5 es hidrógeno, 2-tetrahidropirrenilo o dimetil-t-butilsililo;

1 R^2 es hidrógeno u oxhidrilo;

X^1 es $---CH_2CH_2OAc$, en el que Ac es acetilo,

5 $---(CH_2)_mCO_2CH_3$, en el que m es como se definió anteriormente;



10 en que R^7 es alquilo conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo conteniendo de 5 a 7 átomos de carbono, clorometilo, triclorometilo, trifluormetilo, clorodifluormetilo, diclorofluormetilo, β -cloroetilo, α -cloroetilo, α -cloro- β -tricloroetilo, fenilo, p-tolilo, p-clorofenilo, p-fluorfenilo, 2,4-diclorofenilo o 2,5-diclorofenilo; y m es como se definió anteriormente;

15 X^2 es o $---(CH_2)_mCO_2H$, en que m es como se definió anteriormente;

20 X^3 es o $---(CH_2)_mCO_2CH_3$, en que m es como se definió anteriormente; y la línea ondulada (ξ) representa la configuración α o β o mezclas de las mismas.

25 Los términos "alquilo que contiene 1 a 6 átomos de carbono" o "alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono" incluyen ambos grupos alquílicos de cadena recta y ramificada, y la línea punteada (ζ) representa la configuración α .

30 Los pasos de reacción y definiciones dados anteriormente representan una vista total de los métodos usa

1 dos para la preparación de los nuevos compuestos de esta
invención. Para una explicación más detallada de los pasos
de reacción puede hacerse referencia a los ejemplos.

5 Además, los compuestos de Fórmula (II) tam-
bién son intermediarios puesto que pueden convertirse en
los compuestos de Fórmula (VI) en que el grupo hidroxilo de
la cadena unida a la posición C-3 del núcleo ciclopentano
está en la configuración natural (α).

10 Los compuestos de Fórmula (I), y procesos pa-
ra su preparación, se describen en las Solicitudes copen-
dientes Expedientes Nos. 313.461, 476.360 y 476.361, pre-
sentadas el 8 de diciembre de 1972, la primera, y el 5 de
junio de 1974 las dos últimas, que se incorporan como refe-
rencia y forman parte de la presente invención.

15 Al llevar a cabo los procesos de nuestra in-
vención, los compuestos de Fórmula (I) se hacen reaccionar
con un cloruro de sulfenilo sustituido de la fórmula $ClSR^7$,
en donde R^7 es como se definió anteriormente, en presencia
de una base de amina, v.g., trietilamina, N-metilpirrolidi-
na, piridina, preferiblemente trietilamina, en un disolven-
te orgánico, v.g., éter dietílico, tetrahidrofurano, dime-
toxi-etilenglicol, preferiblemente éter dietílico, a una
temperatura de 0°-35°C, de preferencia a la temperatura am-
biente (aproximadamente 20°C.), para obtener los compues-
tos de Fórmula (II). Cloruros de sulfenilo sustituidos ade-
cuados de la Fórmula $ClSR^7$ son:

25
30 cloruro de metilsulfenilo,
cloruro de etilsulfenilo,
cloruro de propilsulfenilo,
cloruro de isopropilsulfenilo,

- 1 cloruro de n-butilsulfenilo,
cloruro de isobutilsulfenilo,
cloruro de n-pentilsulfenilo,
cloruro de isopentilsulfenilo,
5 cloruro de n-hexilsulfenilo, y los semejantes,
cloruro de ciclopentilsulfenilo,
cloruro de ciclohexilsulfenilo,
cloruro de cicloheptilsulfenilo,
cloruro de clorometilsulfenilo,
10 cloruro de triclorometilsulfenilo,
cloruro de trifluormetilsulfenilo,
cloruro de clorodifluormetilsulfenilo,
cloruro de diclorofluormetilsulfenilo,
cloruro de β -cloroetilsulfenilo,
15 cloruro de α -cloroetilsulfenilo,
cloruro de α -cloro- β -tricloroetilsulfenilo,
cloruro de bencensulfenilo,
cloruro de p-toluensulfenilo,
cloruro de p-clorobencensulfenilo,
20 cloruro de 2,4-diclorobencensulfenilo, y
cloruro de 2,5-diclorobencensulfenilo.

25 Los compuestos de Fórmula (II) donde R^1 es hidrógeno u oxhidrilo (y X^1 es como se definió anteriormente pero excluyendo $---CH_2CH_2OAc$) se tratan con un agente de reducción para convertirlos a los compuestos de Fórmula (III), los compuestos 1α y 1β -hidroxi. Agentes de reducción adecuados son borohidruro de sodio, borohidruro de zinc y similares, preferiblemente borohidruro de sodio, y la reacción se lleva a cabo en metanol, etanol, propanol, etc., de preferencia metanol. La temperatura para esta
30

1 reacción puede variar de -10°C a 25°C , sin embargo se pre-
fiere una temperatura inicial de 0°C . Los compuestos así
obtenidos de Fórmula (III), si se desea, se separan en los
1 α -hidroxi y 1β -hidroxi, compuestos individuales.

5 Los metil ésteres, compuestos de Fórmula (II),
donde R^1 es hidrógeno y oxhidrilo, y los compuestos de Fó-
rmula (III), se hidrolizan para obtener los correspondien-
tes ácidos libres de Fórmulas (IV) y (V), respectivamente.
La hidrólisis del metil éster se lleva a cabo biológicamen-
10 te, de preferencia enzimáticamente, usando una preparación
de lipasa pancreática para hidrolizar dicho grupo, produ-
ciendo así los ácidos libres. Los ácidos libres se separan
por cromatografía en columna o placa delgada.

15 Los compuestos de ácido libre de Fórmulas (IV)
y (V) pueden convertirse en sus correspondientes etil y
propil ésteres por tratamiento con un exceso de diazoalca-
no, v.g., diazoetano o diazopropano en éster o acetato de
etilo, o mezclas de los mismos, en forma convencional.

20 Como se vió anteriormente, los compuestos de
ácido libre de Fórmulas (A) y (B) \sphericalangle o Fórmulas (IV) y (V) \sphericalangle
pueden administrarse en forma de sus sales farmacéutica-
mente aceptables, es decir, las sales que no afectan signi-
ficantemente en forma adversa las propiedades farmacéuti-
cas de los compuestos originales. Las sales farmacéutica-
25 mente aceptables adecuadas incluyen, por ejemplo, las sa-
les de sodio, potasio, aluminio, calcio, hierro, magnesio,
amonio y similares. Las sales pueden prepararse de acuerdo
con procedimientos convencionales y, por ejemplo, pueden
prepararse convenientemente tratando los ácidos libres co-
30 rrespondientes con aproximadamente un equivalente molar de

1 una base farmacéuticamente aceptable por equivalente molar
del ácido libre. Bases farmacéuticamente aceptables adecu-
das incluyen, por ejemplo, bicarbonato de sodio, bicarbona-
to de potasio, hidróxido de amonio, trimetilamina, trieti-
5 lamina, tripropilamina, β -(dimetilamino)etanol, β -(dieta-
mino)etanol, arginina, lisina, cafeína, procaína, y simi-
lares. Típicamente la reacción se conduce en una solución
acuosa, sola o en combinación con un disolvente orgánico
inerte miscible con agua, a una temperatura de aproximada-
10 mente 0° a 30°C, preferiblemente a temperatur ambiente. Di-
solventes orgánicos, inertes, miscibles con agua incluyen
metanol, etanol, isopropanol, butanol, dioxano, tetrahidro-
furano y similares. Las sales pueden también prepararse
vía procedimientos convencionales de intercambio de iones.

15 Los compuestos de Fórmulas (A) y (B) exhiben
actividades biológicas semejantes a las de prostaglandinas
y son por lo tanto útiles en el tratamiento de mamíferos
donde está indicado el uso de prostaglandinas. Los compues-
tos (y sales farmacéuticamente aceptables) son broncodila-
20 tadores y son así útiles en el tratamiento de mamíferos pa-
ra el espasmo bronquial o cuando están indicados los bron-
codilatadores fuertes. Los compuestos son también útiles
para controlar o aliviar la hipertensión en mamíferos y ex-
hiben además actividad depresora del sistema nervioso cen-
25 tral, en mamíferos, y son útiles como sedantes. Además,
los compuestos son útiles para inducir la labor de parto,
y para inducir la menstruación, para corregir o reducir
anormalidades menstruales. Los compuestos poseen también
propiedades anti-fértiles. Además, exhiben actividades
30 anti-inflamatorias y son por lo tanto útiles como agentes

1 anti-inflamatorios. Los compuestos de Fórmulas (A) y (B) pue
den administrarse en una extensa variedad de formas de dosi-
ficaciones, ya sea solos o en combinación con otros medica-
5 mentos compatibles farmacéuticamente, en forma de composi-
ciones farmacéuticas adecuadas para administración oral o
parenteral o por inhalación en el caso de los broncodilata
dores. Los compuestos se administran típicamente como com-
posiciones farmacéuticas que consisten esencialmente en los
10 compuestos y/o sales, de la invención, y un vehículo farma
céutico. El vehículo farmacéutico puede ser un material só
lido, líquido o aerosol, en el que el compuesto y/o sal se
disuelve, dispersa o suspende, y puede contener opcional-
mente pequeñas cantidades de preservativos y/o agentes
15 buffer de pH. Preservativos adecuados que pueden usarse in
cluyen, por ejemplo, alcohol bencílico y similares. Agentes
buffer adecuados incluyen, por ejemplo, acetato de sodio y
fosfatos farmacéuticos, etc.

Las composiciones líquidas pueden, por ejem-
plo, estar en forma de soluciones, emulsiones, suspensio-
20 nes, jarabes o elixires. Las composiciones sólidas pueden
tomar la forma de tabletas, polvos, cápsulas, píldoras o si
milares, preferiblemente en formas de dosificaciones unita
rias para administración simple o dosificaciones precisas.
Vehículos sólidos adecuados incluyen, por ejemplo, almi-
25 dón, lactosa, sacarina sódica, talco, bisulfito de sodio,
etc., de calidad farmacéutica.

Para la administración por inhalación los com-
puestos y/o sales pueden administrarse, por ejemplo, como
un aerosol que comprende los compuestos o sales en un pro-
30 pelente inerte y un codisolvente (v.g., etanol) junto con

1 preservativos opcionales y agentes buffer. Se puede tener una información general adicional con respecto a la administración de aerosoles por inhalación refiriéndose a las Patentes Norteamericanas Nos. 2.969.691 y 3.095.355.

5 Los compuestos de Fórmulas (A) y (B) se administran típicamente en dosificaciones de aproximadamente 0,01 a 10 mg. por kilogramo de peso corporal. Por supuesto, la dosis efectiva precisa variará dependiendo del modo de administración, padecimiento tratado y paciente.

10 Los compuestos de Fórmula (II) pueden convertirse en los compuestos de Fórmula (VI) en los que el grupo hidroxilo de la cadena unida a la posición C-3 del núcleo ciclo-pentano está en la configuración natural (α). Esta conversión se lleva a cabo tratando los compuestos de Fórmula
15 (II) con un agente que hidroliza el sulfenato. Agentes que hidrolizan el sulfenato adecuados son reactivos tiofílicos, v.g., derivados de fósforo trivalentes, tales como trialquilfosfitos y trialquilfosfinas en los que cada grupo alquilo es el mismo y contienen de 1 a 4 átomos de carbono,
20 preferiblemente trimetilfosfito; reactivos nucleofílicos de azufre tales como anión tiofenolato; y aminas secundarias tales como piperidina, pirrolidina, y similares, en presencia de un disolvente orgánico, v.g., metano, etanol, acetato de etilo, cloroformo, preferiblemente metanol, a una temperatura de 0° a 50°C, preferiblemente a la temperatura ambiente (aproximadamente 20°C) controlando mientras tanto
25 la reacción por cromatografía en placa delgada. Los compuestos de Fórmula (VI) donde R¹ es OR⁶, en que R⁶ es 2-tetrahidropirranilo o dimetil-t-butilsililo, pueden deesterificarse de acuerdo con los métodos conocidos en la materia,
30

1 para obtener los compuestos de Fórmula (VI), donde R^1 es
OR⁶ en que R⁶ es hidrógeno [que son los correspondientes
4 α -hidroxi compuestos de Fórmula (VI)].

5 Se sobreentiende que cualquiera de los com-
puestos obtenidos puede separarse y/o purificarse por cual-
quier procedimiento de separación y/o purificación adecua-
do, tal como por ejemplo, extracción, filtración, destila-
ción, evaporación, cristalización, cromatografía en colum-
na, cromatografía en placa delgada, etc. Ilustraciones es-
10 pecíficas de procedimientos de separación y/o purificación
típicos pueden tenerse por referencia a la preparación y
ejemplos descritos posteriormente. Sin embargo, pueden usarse
se también, por supuesto, otros procedimientos equivalen-
tes de separación y/o purificación.

15 Puede tenerse una comprensión adicional de la
invención a partir de la preparación y ejemplos siguientes
no limitantes. También, cuando es necesario, se repiten la
preparación y los ejemplos para proporcionar materiales de
partida para ejemplos subsiguientes.

20 Preparación 1

Esta preparación ilustra métodos para produ-
cir una preparación de lipasa pancreática la cual puede
usarse para convertir los carbonatociclopentanos a carbo-
xiciclopentanos. En esta preparación, se suspenden 10 g.
25 de lipasa pancreática cruda [véase: Biochem. Biophysics Ac-
ta., v. 23, p. 264 (1957)] en 65 ml. de agua a 0°C. La
suspensión se agita por 1 hora a 0°C y después se centrifu-
ga durante 20 minutos a 10,000 x g. El líquido sobrenadan-
te se separa y mantiene a 0°C para uso posterior. El preci-
30 pitado se suspende nuevamente en 65 ml. de agua a 0°C y

1 centrifuga como antes. El líquido sobrenadante se separa y
combina con el líquido sobrenadante obtenido previamente y
después se agrega a 130 ml. de una solución acuosa satura-
da de sulfato de amonio a 0°C, con agitación y se deja re-
5 posar entonces durante 5 minutos. La mezcla resultante se
centrifuga después a 10.000 x g., durante 20 minutos. El lí-
quido sobrenadante se decanta y el precipitado se colecta,
después se disuelve en agua suficiente para dar 125 ml. de
solución. Luego se agregan 15 ml. de una solución acuosa
10 saturada de sulfato de amonio a la solución de agua produ-
ciendo una suspensión que se centrifuga a 10.000 x g., du-
rante 20 minutos. El líquido sobrenadante se recoge y tra-
ta con 100 ml. de solución saturada de sulfato de amonio
dando una segunda suspensión, la cual se divide en dos por-
15 ciones iguales. Cada porción se centrifuga nuevamente du-
rante 20 minutos a 10.000 x g. y en cada caso se descarta
por decantación el líquido sobrenadante y el precipitado
se colecta. Cada precipitado se almacena a 4°C antes de su
uso.

20 La preparación de lipasa pancreática para hi-
drólisis de ésteres se prepara después, inmediatamente an-
tes de su uso, disolviendo uno de los precipitados anterior-
res en 25 ml. de una solución acuosa de cloruro de sodio
0,1M y una solución de cloruro de calcio 0,05M y después
25 se ajusta el pH a 7,0 por la adición cuidadosa (i.e., titu-
lación) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 0,1M.

EJEMPLO 1

A una solución de 125 mg. (0,35 mmol.) de (dl)-
30 2 α -(6-carbometoxihexil)-3 β -(3 β -hidroxi-cis-1-octenil)-

1 1-oxociclopentano (I) disuelto en 10 ml. de éter dietílico
seco conteniendo 106 mg. (1,05 mmol) de trietilamina se le
agregan 80 mg. (0,49 mmol) de cloruro de p-toluensulfenilo
recien destilado. La mezcla reaccionante se agita a tempe-
5 ratura ambiente hasta que desaparece el color amarillo
(aproximadamente 20 minutos) y controla por cromatografía
en placa delgada. Cuando se termina la reacción, que se mi-
de por cromatografía en placa delgada, el precipitado for-
mado se filtra y el filtrado así obtenido se concentra y
10 purifica por cromatografía preparativa en placa delgada
(eluyendo con acetato de etilo:hexano 2:3) para dar el (dl)-
2 α -(6-carbometoxihexil)-3 β -(1 α -p-tolilsulfenil-trans-2-
octenil)-1-oxociclopentano (II), el cual se purifica ade-
más por cromatografía en columna (usando acetato de etilo:
15 hexano) o cristalización de éter:hexano, fundiendo a 51-
52°C.

Similarmente, empleando una cantidad equiva-
lente estequiométrica de otros materiales de partida de fór-
mula (I) en lugar del (dl)-2 α -(6-carbometoxihexil)-3 β -
20 (3 β -hidroxi-cis-1-octenil)-1-oxociclopentano, por ejemplo
(dl)-2 α -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)-3 β -(3 β -hidroxi-
cis-1-octenil)-1-oxociclopentano,
(dl)-2 α -(2-acetoxietil)-3 β -(3 β -hidroxi-cis-1-octe-
nil)-1-oxociclopentano,
25 (dl)-2 α -(6-carbometoxihexil)-3 β -(3 β -hidroxi-cis-1-
octenil)-4 α -hidroxi-1-oxociclopentano,
(dl)-2 α -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)-3 β -(3 β -hidro
xi-cis-1-octenil)-4 α -hidroxi-1-oxociclopentano,
(dl)-2 α -(2-acetoxietil)-3 β -(3 β -hidroxi-cis-1-octe-
30 nil)-4 α -hidroxi-1-oxociclopentano,

1 (dl)-2 α -(6-carbometoxihexil)-3 β -(3 β -hidroxi-cis-1-octenil)-4 α -(2-tetrahidropirani-loxi)-1-oxociclopentano,

(dl)-2 α -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)-3 β -(3 β -hidroxi-cis-1-octenil)-4 α -(2-tetrahidropirani-loxi)-1-oxociclopentano,

5 (dl)-2 α -(2-acetoxietil)-3 β -(3 β -hidroxi-cis-1-octenil)-4 α -(2-tetrahidropirani-loxi)-1-oxociclopentano,

(dl)-2 α -(6-carbometoxihexil)-3 β -(3 β -hidroxi-cis-1-octenil)-4 α -dimetil-t-butilsililoxi-1-oxociclopentano,

10 (dl)-2 α -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)-3 β -(3 β -hidroxi-cis-1-octenil)-4 α -dimetil-t-butilsililoxi-1-oxociclopentano, y

(dl)-2 α -(2-acetoxietil)-3 β -(3 β -hidroxi-cis-1-octenil)-4 α -dimetil-t-butilsililoxi-1-oxociclopentano,

15 se producen los siguientes compuestos:

(dl)-2 α -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)-3 β -(1 α -p-tolilsulfinil-trans-2-octenil)-1-oxociclopentano,

(dl)-2 α -(2-acetoxietil)-3 β -(1 α -p-tolilsulfinil-trans-2-octenil)-1-oxociclopentano,

20 (dl)-2 α -(6-carbometoxihexil)-3 β -(1 α -p-tolilsulfinil-trans-2-octenil)-4 α -hidroxi-1-oxociclopentano, un aceite que tiene una RMN: $\delta_{TMS}^{CDCl_3}$ 2,40 (3H,s), 3,65 (3H,s), 5,16 (2H,m), 7,1-7,6 (4H,m); EM: m/e 474 (M⁺-O), 399 (M⁺-tolilo), 350 (M⁺-tolilSOH),

25 (dl)-2 α -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)-3 β -(1 α -p-tolilsulfinil-trans-2-octenil)-4 α -hidroxi-1-oxociclopentano,

un aceite que tiene una RMN: $\delta_{TMS}^{CDCl_3}$ 2,40 (3H,s), 3,65 (3H,s), 7,0-7,6 (4H,m); EM: m/e 452 (M⁺-2H₂O),

30 (dl)-2 α -(2-acetoxietil)-3 β -(1 α -p-tolilsulfinil-trans-2-octenil)-4 α -hidroxi-1-oxociclopentano,

1 (dl)-2 α -(6-carbometoxihexil)-3 β -(1 α -p-tolilsulfinil-trans-2-octenil)-4 α -(2-tetrahidropirani-loxi)-1-oxociclo-
clopentano, un aceite que tiene una RMN: $\int_{TMS}^{CDCl_3}$ 2,38
(3H,s), 7,15-7,6 (4H,m); EM: m/e 434 (M⁺-tolilSOH),

5 (dl)-2 α -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)-3 β -(1 α -p-to-
lilsulfinil-trans-2-octenil)-4 α -(2-tetrahidropirani-loxi)-
1-oxociclopentano,

(dl)-2 α -(2-acetoxietil)-3 β -(1 α -tolilsulfinil-trans-
2-octenil)-4 α -(2-tetrahidropirani-loxi)-1-oxociclopentano,

10 (dl)-2 α -(6-carbometoxihexil)-3 β -(1 α -p-tolilsulfi-
nil-trans-2-octenil)-4 α -dimetil-t-butilsililoxi-1-oxociclo-
pentano,

(dl)-2 α -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)-3 β -(1 α -p-to-
lilsulfinil-trans-2-octenil)-4 α -dimetil-t-butilsililoxi-
1-oxociclopentano, y

15 (dl)-2 α -(2-acetoxietil)-3 β -(1 α -p-tolilsulfinil-
trans-2-octenil)-4 α -dimetil-t-butilsililoxi-1-oxociclopen-
tano, respectivamente.

20 En forma semejante pueden usarse otros com-
puestos de Fórmula (I) para obtener los 3 β -(1 α -p-tolil-
sulfinil-trans-2-octenil) derivados correspondientes.

Asimismo, usando otros cloruros de sulfenilo
sustituídos en lugar del cloruro de p-toluensulfenilo, y
usando los compuestos de Fórmula (I) se producen otros 3 β -
25 \int (1 α -sulfinil-sustituído)-trans-2-alqueni- \int derivados de
Fórmula (II), v.g.:

(dl)-2 α -(6-carbometoxihexil)-3 β -(1 α -metilsulfinil-
trans-2-octenil)-1-oxociclopentano, un aceite que tiene una
RMN: $\int_{TMS}^{CDCl_3}$ 2,45 y 2,55 (3H,s y 3H,s); 3,65 (3H,s), 5,67
30 (2H,m); EM: m/e 367 (M⁺-OCH₃), 335 (M⁺-CH₃SO),

1

(dl)-2 α -(6-carbometoxo-cis-2-hexenil)-3 β -(1 α -fenil sulfínil-trans-2-octenil)-4 α -hidroxi-1-oxociclopentano, un aceite que tiene una RMN: $\delta_{TMS}^{CDCl_3}$ 3,64 (3H,s), 5,15 (2H,m), 7,1-7,7 (5H,m); IR: ν_{max} película 3300, 1735, 1030, 975 cm^{-1} ,

5

(dl)-2 α -(2-acetoxietil)-3 β -(1 α -fenilsulfínil-trans-2-octenil)-4 α -(2-tetrahidropiraniiloxi)-1-oxociclopentano, un aceite que tiene una RMN: $\delta_{TMS}^{CDCl_3}$ 1,99 y 2,01 (3H,s y s), 4,1 (2H,m), 7,48 (5H,m); IR: ν_{max} película 1745, 1725, 1240, 1040, 975, 750, 690 cm^{-1} , y

10

(dl)-2 α -(2-acetoxietil)-3 β -(1 α -fenilsulfínil-trans-2-octenil)-4 α -hidroxi-1-oxociclopentano, un aceite que tiene una RMN: $\delta_{TMS}^{CDCl_3}$ 0,89 (3H,t), 1,99 y 2,01 (3H,s y s), 5,2 (2H,m), 7,52 (5H,m); IR: ν_{max} película 3300, 1730, 1040, 975, 750, 690 cm^{-1} .

15

EJEMPLO 2

20

Se disuelven 240 mg. de (dl)-2 α -(6-carbometoxihexil)-3 β -(1 α -p-tolilsulfínil-trans-2-octenil)-1-oxociclopentano (II) en 10 ml. de metanol y después se enfría a aproximadamente 0°C en un baño de hielo. Se agregan 5 ml. de metanol conteniendo 14,0 mg. de una solución de borohidruro de sodio, gota a gota, hasta que se consume casi todo el material de partida que se determina por cromatografía en placa delgada. Se agregan 10 ml. de ácido clorhídrico metanólico 0,1N y la mezcla reaccionante se evapora al vacío. Se agregan 25 ml. de acetato de etilo y 25 ml. de agua, se separa la fase orgánica, lava con cloruro de sodio acuoso saturado y seca sobre sulfato de sodio anhidro para dar una mezcla de (dl)-2 α -(6-carbometoxihexil)-3 β -(1 α -p-tolilsulfínil-trans-2-octenil)-1 α - y 1 β -hidroxi ciclopentanos (III).

25

30

1 Similarmente, empleando una cantidad equiva-
lente estequiométrica de otros metil ésteres de Fórmula
(II), donde R² es hidrógeno u oxhidrilo, en lugar del (dl)-
2 α -(6-carbometoxihexil)-3 β -(1 α -p-tolilsulfinil-trans-
5 2-octenil)-1-oxociclopentano, por ejemplo,

(dl)-2 α -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)-3 β -(1 α -p-to-
lilsulfinil-trans-2-octenil)-1-oxociclopentano,

(dl)-2 α -(2-acetoxietil)-3 β -(1 α -p-tolilsulfinil-
trans-2-octenil)-1-oxociclopentano,

10 (dl)-2 α -(6-carbometoxihexil)-3 β -(1 α -p-tolilsulfinil-
trans-2-octenil)-4 α -hidroxi-1-oxociclopentano,

(dl)-2 α -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)-3 β -(1 α -p-to-
lilsulfinil-trans-2-octenil)-4 α -hidroxi-1-oxociclopenta-
no, y

15 (dl)-2 α -(2-acetoxietil)-3 β -(1 α -p-tolilsulfinil-
trans-2-octenil)-4 α -hidroxi-1-oxociclopentano, se producen
los compuestos siguientes:

(dl)-2 α -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)-3 β -(1 α -p-to-
lilsulfinil-trans-2-octenil)-1 α - y 1 β -hidroxiciclopenta-
20 nos,

(dl)-2 α -(2-acetoxietil)-3 β -(1 α -p-tolilsulfinil-
trans-2-octenil)-1 α - y 1 β -hidroxiciclopentanos,

(dl)-2 α -(6-carbometoxihexil)-3 β -(1 α -p-tolilsulfinil-
trans-2-octenil)-4 α -hidroxi-1 α - y 1 β -hidroxiciclopenta-
25 nos,

(dl)-2 α -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)-3 β -(1 α -p-to-
lilsulfinil-trans-2-octenil)-4 α -hidroxi-1 α - y 1 β -hidroxi-
ciclopentanos, y

(dl)-2 α -(2-acetoxietil)-3 β -(1 α -p-tolilsulfinil-
trans-2-octenil)-4 α -hidroxi-1 α - y 1 β -hidroxiciclopenta-
30 nos

1 nos, respectivamente.

5 En forma semejante, otros 3β -(1α -p-tolilsulfinil-trans-2-octenil) metil ésteres, compuestos de Fórmula II, se convierten en los correspondientes 1α - y 1β -hidroxi-compuestos.

10 Asimismo, otros 3β -(1α -sulfínil-sustituido-trans-2-alquénil) metil ésteres, compuestos de Fórmula II, se convierten en los correspondientes 3β -[1α -sulfínil-sustituido]-trans-2-alquénil]- 1α - y 1β -hidroxi compuestos de Fórmula III.

15 Los 1α - y 1β -hidroxi compuestos preparados anteriormente, si se desea, pueden separarse en los respectivos 1α -hidroxi y 1β -hidroxi compuestos individuales por cromatografía en columna o placa delgada usando gel de sílice con acetona:hexano 3:7, para desarrollo y elución. La determinación de la configuración del grupo 1 -hidroxi se hace por comparación directa del espectro ^{13}C -nmr de los isómeros 1 -hidroxi. Aquel isómero que exhibe una resonancia de C-1 a un desplazamiento químico a campo más bajo relativo a la resonancia de C-1 del otro isómero es el compuesto 1α -hidroxi y el otro es el compuesto 1β -hidroxi. Se obtienen así:

25 (dl)-2 α -(6-carbometoxihexil)- 3β -(1 -p-tolilsulfinil-trans-2-octenil)- 1α -hidroxiciclopentano, un aceite que tiene un IR: $\left\{ \begin{array}{l} \text{película} \\ \text{max.} \end{array} \right. 3300, 1725, 1030, 970 \text{ cm}^{-1}$.

(dl)-2 α -(6-carbometoxihexil)- 3β -(1α -metilsulfínil-trans-2-octenil)- 1α -hidroxiciclopentano, fundiendo a 87 $^{\circ}$ -88 $^{\circ}\text{C}$,

30 (dl)-2 α -(6-carbometoxihexil)- 3β -(1α -p-tolilsulfinil-trans-2-octenil)- 4α -hidroxi- 1α -hidroxiciclopentano,

1 un aceite que tiene una RMN: $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ 2,38 (3H,s), 364
(3H,s), 7,15-7,6 (4H,m); EM: m/e 352 (M^+ -tolilSOH), (9,11-
boronato derivado) 418 (M^+ -tolilSOH), y

5 (dl)-2 α -(6-carboximetoxi-cis-2-hexenil)-3 β -(1 α -fe
nilsulfínil-trans-2-octenil)-4 α -hidroxi-1 α -hidroxiciclo-
pentano, un aceite que tiene una RMN: $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ 3,66 (3H,s),
5,42 (2H,m), 7,1-7,6 (5H,m); IR: $\left\{ \begin{array}{l} \text{película} \\ \text{max.} \end{array} \right.$ 3350, 1740, 1035,
975 cm^{-1} .

EJEMPLO 3

10 Se mezclan 100 mg. del (dl)-2 α -(6-carbometo
xihexil)-3 β -(1 α -p-tolilsulfínil-trans-2-octenil)-1-oxoci-
clopentano (II) con 20 ml. de una preparación de lipasa
pancreática, preparada de acuerdo con la Preparación 1, a
temperatura ambiente. La mezcla se emulsiona por sonifica-
15 ción durante 5 minutos y después se agita a temperatura am-
biente durante 30 minutos. La mezcla se vierte en 125 ml.
de acetona, filtra y evapora al vacío y el residuo resul-
tante se extrae con cuatro porciones de 25 ml. de acetato
de etilo. Los extractos se combinan y concentran por evapo-
20 ración al vacío. El concentrado se cromatografía en pla-
cas delgadas de gel de sílice usando una mezcla de cloro-
formo:metanol en una proporción en volumen de 9:1. El pro-
ducto se elimina del gel de sílice con acetato de etilo:me-
tanol en una proporción en volumen de 3:1. Seguido de fil-
25 tración y evaporación al vacío del disolvente se obtiene
el (dl)-2 α -(6-carboxihexil)-3 β -(1 α -p-tolilsulfínil-
trans-2-octenil)-1-oxociclopentano (IV), un aceite que tie-
ne una RMN: $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ 2,38 (3H,s), 5,2 (2H,m), 7,15-7,6
(4H,m); EM: m/e 320 (M^+ -tolilSOH).

30 Similarmente, empleando una cantidad equiva-

1 lente estequiométrica de otro 3β -(1α -p-tolilsulfinil-
trans-2-octenil) y otros 3β -[(1α -sustituido)-trans-2-
octenil]-metil ésteres de Fórmula (II), donde R^I es hidró-
5 geno u oxhidrilo, o Fórmula (III), ya sea como una mezcla
de los 1α - y 1β -hidroxi compuestos, o como 1α -hidroxi y
 1β -hidroxi compuestos individuales en lugar del (dl)- 2α -
(6-carbometoxihexil)- 3β -(1α -p-tolilsulfinil-trans-2-oc-
tenil)-1-oxociclopentano, por ejemplo,

(dl)- 2α -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)- 3β -(1α -p-to
10 lilsulfinil-trans-2-octenil)-1-oxociclopentano,

(dl)- 2α -(6-carbometoxihexil)- 3β -(1α -p-tolilsulfi-
nil-trans-2-octenil)- 4α -hidroxi-1-oxociclopentano,

(dl)- 2α -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)- 3β -(1α -p-to
lilsulfinil-trans-2-octenil)- 4α -hidroxi-1-oxociclopentano.

15 (dl)- 2α -(6-carbometoxihexil)- 3β -(1α -p-tolilsulfi-
nil-trans-2-octenil)- 1α - y 1β -hidroxiciclopentanos,

(dl)- 2α -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)- 3β -(1α -p-to
lilsulfinil-trans-2-octenil)- 1α - y 1β -hidroxiciclopenta-
nos,

20 (dl)- 2α -(6-carbometoxihexil)- 3β -(1α -p-tolilsulfi-
nil-trans-2-octenil)- 4α -hidroxi- 1α - y 1β -hidroxiciclo-
pentanos, y

(dl)- 2α -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)- 3β -(1α -p-to
lilsulfinil-trans-2-octenil)- 4α -hidroxi- 1α y 1β -hidroxi
25 ciclopentanos, se obtienen los compuestos siguientes:

(dl)- 2α -(6-carboxi-cis-2-hexenil)- 3β -(1α -p-tolil-
sulfinil-trans-2-octenil)-1-oxociclopentano,

(dl)- 2α -(6-carboxihexil)- 3β -(1α -p-tolilsulfinil-
trans-2-octenil)- 4α -hidroxi-1-oxociclopentano,

30 (dl)- 2α -(6-carboxi-cis-2-hexenil)- 3β -(1α -p-tolil

1 sulfínil-trans-2-octenil)-4 α -hidroxi-1-oxociclopentano,
(dl)-2 α -(6-carboxihexil)-3 β -(1 α -p-tolilsulfínil-trans-2-octenil)-1 α y 1 β -hidroxociclopentanos,

5 (dl)-2 α -(6-carboxi-cis-2-hexenil)-3 β -(1 α -p-tolilsulfínil-trans-2-octenil)-1 α y 1 β -hidroxociclopentanos,

(dl)-2 α -(6-carboxihexil)-3 β -(1 α -p-tolilsulfínil-trans-2-octenil)-4 α -hidroxi-1 α - y 1 β -hidroxociclopentanos, y

10 (dl)-2 α -(6-carboxi-cis-2-hexenil)-3 β -(1 α -p-tolilsulfínil-trans-2-octenil)-4 α -hidroxi-1 α - y 1 β -hidroxociclopentanos, respectivamente.

Asímismo, otros de los metil ésteres sustituidos en forma diversa, compuestos de Fórmula (II), donde R¹ es hidrógeno u oxhidrilo, o Fórmula (III), pueden hidrolizarse para obtener los correspondientes ácidos libres.

15 Cuando la reacción anterior se lleva a cabo en una mezcla de derivados 1 α y 1 β -hidroximetil ésteres, los 1 α -hidroxi ácidos libres y 1 β -hidroxi ácidos libres individuales pueden separarse siguiendo los procedimientos de separación descritos en el Ejemplo 2 para la obtención de los 1 α -hidroximetil ésteres y 1 β -hidroximetil ésteres individuales y usando una proporción de 9:1 de cloroformo:metanol o 75:25:2 de benceno:tetrahidrofurano:ácido fórmico.

EJEMPLO 4

25 A una solución de 100 mg. del (dl)-2 α -(6-carboxihexil)-3 β -(1 α -p-tolilsulfínil-trans-2-octenil)-1-oxociclopentano en 10 ml. de éter:acetato de etilo (en volumen 1:1) se le agrega un exceso de diazoetano etéreo y la mezcla reaccionante se guarda a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se evapora a sequedad al vacío, para

1 dar el (dl)-2 α -(6-carboetoxihexil)-3 β -(1 α -p-tolilsulfinil-trans-2-octenil)-1-oxociclopentano.

5 Por el mismo método pero usando diazopropano en lugar de diazoetano se produce el (dl)-2 α -(6-carbopropoxihexil)-3 β -(1 α -p-tolilsulfinil-trans-2-octenil)-1-oxociclopentano.

10 En forma similar, los otros ácidos libres obtenidos en el Ejemplo 3 se convierten en los correspondientes etil o propil ésteres.

EJEMPLO 5

15 Este ejemplo ilustra métodos para preparar las sales de la invención. Se agregan 2,0 ml. de una solución acuosa de bicarbonato de sodio 0,1N a una solución que contiene 92 mg. del (dl)-2 α -(6-carboxihexil)-3 β -(1 α -p-tolilsulfinil-trans-2-octenil)-1-oxociclopentano, en 10 ml. de metanol y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se evapora entonces a sequedad bajo presión reducida para dar la sal de sodio del (dl)-2 α -(6-carboxihexil)-3 β -(1 α -p-tolilsulfinil-trans-2-octenil)-1-oxociclopentano.

20 Similarmente siguiendo el mismo procedimiento pero usando una cantidad estequiométrica de bicarbonato de potasio (en forma de una solución acuosa 0,1N) en lugar de bicarbonato de sodio, se prepara la sal de potasio del (dl)-2 α -(6-carboxihexil)-3 β -(1 α -p-tolilsulfinil-trans-2-octenil)-1-oxociclopentano.

25 Asimismo, siguiendo el mismo procedimiento se preparan respectivamente las correspondientes sales de sodio y potasio de los ácidos libres obtenidos en el Ejemplo 3.

EJEMPLO 6

Una solución de 74 mg. (0,155 mmol) de (dl)-2 α -(6-carbometoxihexil)-3 β -(1 α -p-tolilsulfinil-trans-2-octenil)-1-oxociclopentano (II) en 4 ml. de metanol absoluto, se trata con 109 mg. (1,55 mmol) de trimetilfosfito durante una a dos horas a temperatura ambiente. La reacción se controla por cromatografía en placa delgada (usando acetato de etilo:hexano 1:1) y cuando se termina, la mezcla reaccionante se concentra y purifica por cromatografía preparativa en placa delgada (usando acetato de etilo:hexano 1:1) para dar el (dl)-2 α -(6-carbometoxihexil)-3 β -(3 α -hidroxi-trans-1-octenil)-1-oxociclopentano (VI).

Similarmente, empleando una cantidad equivalente estequiométrica de otros compuestos de Fórmula (II) sustituidos en forma diversa en lugar del (dl)-2 α -(6-carbometoxihexil)-3 β -(1 α -p-tolilsulfinil-trans-2-octenil)-1-oxociclopentano, por ejemplo,

(dl)-2 α -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)-3 β -(1 α -p-tolilsulfinil-trans-2-octenil)-1-oxociclopentano,

(dl)-2 α -(2-acetoxietil)-3 β -(1 α -p-tolilsulfinil-trans-2-octenil)-1-oxociclopentano,

(dl)-2 α -(6-carbometoxihexil)-3 β -(1 α -p-tolilsulfinil-trans-2-octenil)-4 α -hidroxi-1-oxociclopentano,

(dl)-2 α -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)-3 β -(1 α -p-tolilsulfinil-trans-2-octenil)-4 α -hidroxi-1-oxociclopentano,

(dl)-2 α -(2-acetoxietil)-3 β -(1 α -p-tolilsulfinil-trans-2-octenil)-4 α -hidroxi-1-oxociclopentano,

(dl)-2 α -(6-carbometoxihexil)-3 β -(1 α -p-tolilsulfinil-trans-2-octenil)-4 α -(2-tetrahidropirani-oxi)-1-oxoci

1. clopentano,
(dl)-2 α -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)-3 β -(1 α -p-tolilsulfinil-trans-2-octenil)-4 α -(2-tetrahidropirani-
loxi)-1-oxociclopentano,
- 5 (dl)-2 α -(2-acetoxietil)-3 β -(1 α -p-tolilsulfinil-
trans-2-octenil)-4 α -(2-tetrahidropirani-
loxi)-1-oxociclopentano,
(dl)-2 α -(6-carbometoxihexil)-3 β -(1 α -p-tolilsulfi-
nil-trans-2-octenil)-4 α -dimetil-t-butilsililoxi-1-oxoci-
10 clopentano,
(dl)-2 α -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)-3 β -(1 α -p-to-
lilsulfinil-trans-2-octenil)-4 α -dimetil-t-butilsililoxi-
1-oxociclopentano, y
(dl)-2 α -(2-acetoxietil)-3 β -(1 α -p-tolilsulfinil-
15 trans-2-octenil)-4 α -dimetil-t-butilsililoxi-1-oxociclopentano, se producen los compuestos siguientes:
(dl)-2 α -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)-3 β -(3 α -hidroxi-trans-1-octenil)-1-oxociclopentano,
(dl)-2 α -(2-acetoxietil)-3 β -(3 α -hidroxi-trans-1-octenil)-1-oxociclopentano,
20 (dl)-2 α -(6-carbometoxihexil)-3 β -(3 α -hidroxi-trans-1-octenil)-4 α -hidroxi-1-oxociclopentano,
(dl)-2 α -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)-3 β -(3 α -hidroxi-trans-1-octenil)-4 α -hidroxi-1-oxociclopentano,
25 (dl)-2 α -(2-acetoxietil)-3 β -(3 α -hidroxi-trans-1-octenil)-4 α -hidroxi-1-oxociclopentano,
(dl)-2 α -(6-carbometoxihexil)-3 β -(3 α -hidroxi-trans-1-octenil)-4 α -(2-tetrahidropirani-
loxi)-1-oxociclopentano,
(dl)-2 α -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)-3 β -(3 α -hidroxi-trans-1-octenil)-4 α -(2-tetrahidropirani-
30 loxi)-1-oxociclopentano,

1 clopentano,
(dl)-2 α -(2-acetoxietil)-3 β -(3 α -hidroxi-trans-1-octenil)-4 α -(2-tetrahidropirani-
loxi)-1-oxociclopentano,
(dl)-2 α -(6-carbometoxihexil)-3 β -(3 α -hidroxi-trans-
5 1-octenil)-4 α -dimetil-t-butilsililoxi-1-oxociclopentano,
(dl)-2 α -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)-3 β -(3 α -hidroxi-trans-1-octenil)-4 α -dimetil-t-butilsililoxi-1-oxociclopentano, y
(dl)-2 α -(2-acetoxietil)-3 β -(3 α -hidroxi-trans-1-octenil)-4 α -dimetil-t-butilsililoxi-1-oxociclopentano, respectivamente.

10 Asimismo, otros 3 β -[1 α -sulfinil sustituido]-trans-2-alquenil/7 compuestos de Fórmula (II) se convierten en los 3 β -(3 α -hidroxi-trans-1-alquenil) compuestos de
15 Fórmula (VI).

DATOS BIOLÓGICOS

Cada uno de los compuestos siguientes:

(dl)-2 α -(6-carbometoxihexil)-3 β -(1 α -p-tolilsulfinil-trans-2-octenil)-1-oxociclopentano,
20 (dl)-2 α -(6-carbometoxihexil)-3 β -(1 α -metilsulfinil-trans-2-octenil)-1-oxociclopentano,
(dl)-2 α -(6-carboxihexil)-3 β -(1 α -p-tolilsulfinil)-trans-2-octenil)-1-oxociclopentano,
(dl)-2 α -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)-3 β -(1 α -fenil
25 sulfinil-trans-2-octenil)-4 α -hidroxi-1-oxociclopentano,
(dl)-2 α -(6-carbometoxihexil)-3 β -(1 α -p-tolilsulfinil-trans-2-octenil)-4 α -hidroxi-1-oxociclopentano, y
(dl)-2 α -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)-3 β -(1 α -p-tolilsulfinil-trans-2-octenil)-4 α -hidroxi-1-oxociclopentano, son activos como broncodilatadores según se valúan por
30

1 la Prueba E¹ descrita posteriormente.

PRUEBA E¹

5 Prueba intravenosa para determinar la actividad broncodilatadora en cobayas (Provocación Intravenosa por Histamina).

Materiales y Métodos

10 Cobayas hembras que pesan 400-500 g. se anestesian con uretano (1 g./kg. I.P.) y la tráquea y la vena yugular, se canalizan. La cánula traqueal (tubo de plástico) se conecta a un ventilador de Harvard y transductor de presión para medir los cambios en la resistencia respiratoria. La cánula yugular (aguja de calibre 22) permite la administración intravenosa de los materiales. El registro se hace vía un Biógrafo de Harvard. Se produce una provocación por la administración de histamina standard para de-
15 terminar la sensibilidad del animal a la histamina. Cinco minutos después se administra el material de prueba seguido de una segunda provocación de histamina en el tiempo indicado después de la administración del material de prueba. Se producen repetidas provocaciones de histamina como se indica para determinar la duración de la acción del material de prueba. La histamina se administra en 0,2 ml. de solución salina buffer, mientras que el material de prueba se administra en agua.

20 Punto final

25 El porcentaje de la inhibición de la respuesta a la histamina se determina midiendo la altura del pico de la resistencia respiratoria que se traza después de la administración de histamina sin y con el agente de prueba.

30 Cada uno de los compuestos siguientes:

1

(dl)-2 α -(6-carbometoxihexil)-3 β -(1 α -metilsulfinil-trans-2-octenil)-1 α -hidroxiciclopentano,

(dl)-2 α -(6-carbometoxihexil)-3 β -(1 α -p-tolilsulfinil-trans-2-octenil)-4 α -hidroxi-1 α -hidroxiciclopentano,

5

y
(dl)-2 α -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)-3 β -(1 α -fenil sulfinil-trans-2-octenil)-4 α -hidroxi-1 α -hidroxiciclopentano, son activos como agentes de contracción de músculos lisos según se mide por la Prueba A descrita posteriormente.

10

PRUEBA A

Prueba in vitro en colon de gerbo para determinar la actividad de contracción de los músculos lisos

Animal de prueba: Gerbo macho, adulto joven

15

Vehículo: Buffer de De Jalon conteniendo cloruro de calcio 0,53 mM

Gas: Oxígeno 95%, CO₂ 5%

Temperatura: 30°C

20

Procedimiento: El colon descendente se quita del gerbo,

se nivela con buffer y se suspende en

una cámara, una terminal se une a un trans-

ductor y equipo de registro. Los materiales

de prueba se disuelven en algunas gotas de

etanol y (1) se diluye con buffer o (2) se

25

agrega una cantidad equimolar de solución de

bicarbonato de sodio para preparar la sal de

sodio. Se hacen diluciones adicionales a las

concentraciones indicadas según se agrega el

material de prueba a la cámara en que se en-

30

cuentra el músculo. El colon se expone al ma

1

terial de prueba 60-90 segundos
(tiempo adecuado para conseguir el pico máxi-
mo) después se nivela. Se determinan respues-
tas continuadas del músculo por provocacio-
nes repetidas con un standard de prostaglan-
dina.

5

Obviamente pueden hacerse muchas modificaciones
de la invención antes descrita y después en las reivindica-
ciones sin apartarse de la esencia y campo de la misma.

10

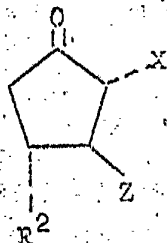
En resumen, la Patente de Invención que se soli-
cita, deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

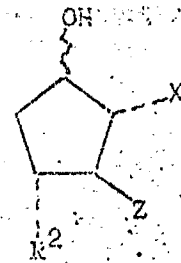
15

1.- Un método para producir compuestos de pres-
taglandinas, 13-sulfinil sustituidas, de las fórmulas:

20



(A)



(B)

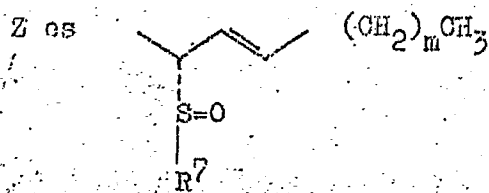
donde

R_2 es hidrógeno u oxhidrilo

25

X es $\text{---CH}_2\text{---CH=CH---CH}_2\text{---CO}_2\text{R}^3$ o $\text{---(CH}_2\text{)}_m\text{CO}_2\text{R}^3$, en las
que R^3 es hidrógeno o alquilo conteniendo de 1 a 3 átomos de
carbono; y m es un número de 2 a 8;

30

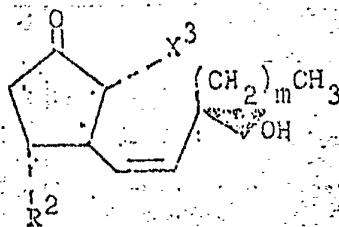


en la que R^7 es alquilo conteniendo de 1 a 6 átomos de car+

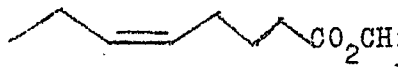
1 bono, cicloalquilo conteniendo de 5 a 7 átomos de carbono,
 clormetilo, triclorometilo, trifluormetilo, clorodifluor-
 metilo, diclorofluormetilo, β -cloroetilo, α -cloroetilo,
 5 α -cloro- β -tricloroetilo, fenilo, p-tótilo, p-clorofenilo,
 p-fluorfenilo, 2,4-diclorofenilo o 2,5-diclorofenilo y m es
 como se definió anteriormente; y

la línea ondulada (ξ) representa la configuración α ó β o
 mezclas de las mismas y las sales no tóxicas, farmacéutica-
 mente aceptables de los compuestos de Fórmulas (A) y (B)
 cuando R^3 es hidrógeno; que comprende:

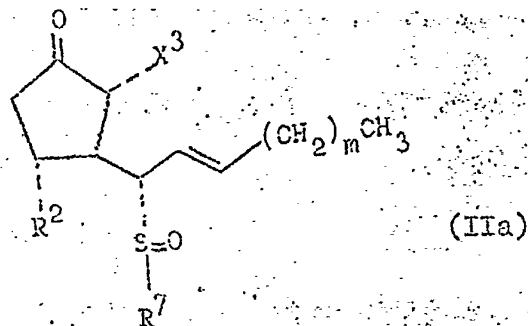
10 (a) tratar un compuesto (dl) de la fórmula:



15

donde X^3 es  o $-(CH_2)_m CO_2 CH_3$
 en las que m es como se definió anteriormente; y R^2 es co-
 mo se definió anteriormente; con un compuesto de la fórmu-
 20 la $ClSR^7$ donde R^7 es como ya se definió, en presencia de
 una amina básica para obtener los compuestos (dl) de la
 fórmula:

25

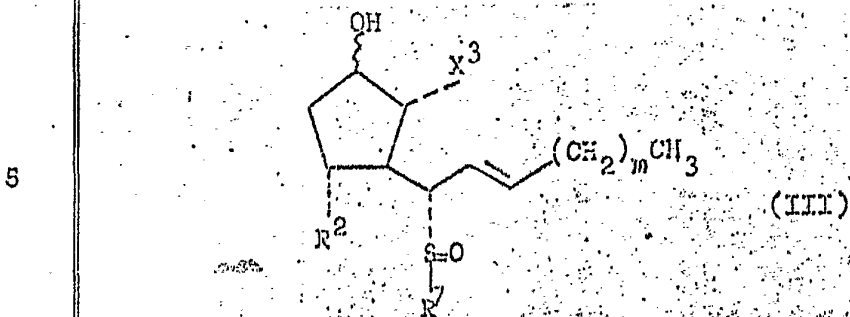


donde R^2 , R^7 , X^3 y m son como se definió anteriormente;

30

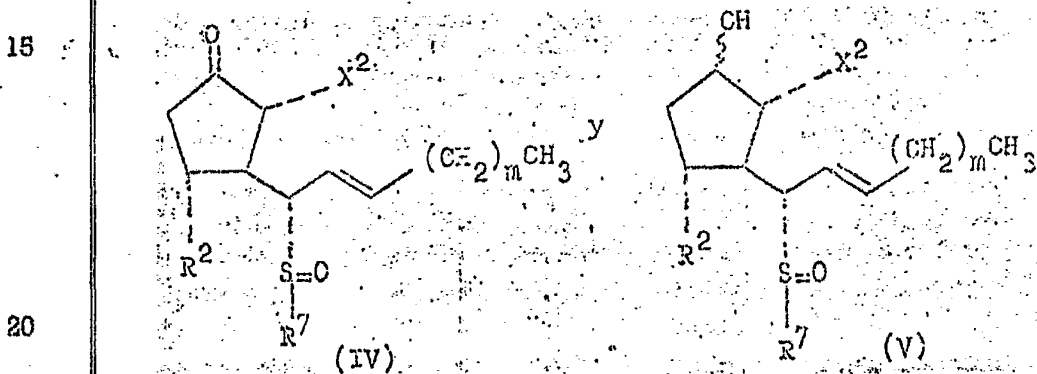
(b) reducir los compuestos de Fórmula (IIa)
 con un agente de reducción cuando se desee para obtener los

1 compuestos (dl) de la fórmula:



10 donde R^2 , R^7 , X^3 y m son como se definió anteriormente; y la línea ondulada (ξ) representa la configuración α o β o mezclas de las mismas; y

(c) hidrolizar biológicamente los compuestos (dl) de Fórmulas (IIa) y (III) para obtener los compuestos (dl) de fórmula:



25 donde X^2 es $\text{---CH=CH---CO}_2\text{H}$ o $\text{---(CH}_2\text{)}_m\text{CO}_2\text{H}$, en que R^2 , R^7 y m son como se definió anteriormente; y

(d) esterificar opcionalmente el grupo de ácido carboxílico de los compuestos (dl), Fórmulas (IV) y (V); o convertir el grupo de ácido carboxílico de los compuestos (dl) de Fórmula (IV) y (V) a las correspondientes sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30 2.- Un procedimiento según la reivindicación 1

1 para la preparacion de compuestos de fórmulas (A) y (B)
donde X es el grupo $(CH_2)_m CO_2 R^3$ donde R^3 es hidrógeno o al-
quilo con 1 a 3 átomos de carbono y m es un número entero
de 2 a 8.

5 3.- Un procedimiento según la reivindicación 2,
donde el compuesto (dl)-2 α -(6-carboxihexil)-3 β -(1 α -p-to-
lilsulfinil-trans-2-octenil)-1-oxociclopentano y alquil és-
teres contiene de 1 a 3 átomos de carbono y las sales del
mismo no tóxicas, farmacéuticamente aceptables.

10 4.- Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde el compuesto (dl)-2 α -(6-carboxi-cis-2-hexenil)-3 β -
-(1 α -p-tolilsulfinil-trans-2-octenil)-1-oxociclopentano y
alquil ésteres contiene de 1 a 3 átomos de carbono y las
sales del mismo no tóxicas, farmacéuticamente aceptables.

15 5.- Un procedimiento según la reivindicación 2,
donde el compuesto (dl)-2 α -(6-carboxihexil)-3 β -(1 α -p-tolil-
sulfinil-trans-2-octenil)-4 α -hidroxi-1-oxociclopentano y
alquil ésteres contiene de 1 a 3 átomos de carbono y las sa-
les del mismo no tóxicas, farmacéuticamente aceptables.

20 6. Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde el compuesto (dl)-2 α -(6-carboxi-cis-2-hexenil)-3 β -
(1 α -p-tolilsulfinilo-trans- 2-octenilo)-4 α -hidroxi-1-oxo-
ciclopentano y alquilesteres contiene de 1 a 3 átomos de car-
bonoy las sales del mismo, no tóxicas y farmacéuticamente
aceptables.

25 7. Un procedimiento según la reivindicación 2,
donde el compuesto (dl)-2 α -(6-carboxihexil)-3 β -(1 α -p-to-
lilsulfinil-trans-2-octenil)-1 α -hidroxi-ciclopentano y
alquil ésteres contiene de 1 a 3 átomos de carbono y las
sales del mismo no tóxicas, farmacéuticamente aceptables.

30 8.- Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde el compuesto (dl)-2 α -(6-carboxi-cis-2-hexenil)-3 β -(1 α -
p-tolilsulfinil-trans-2-octenil)-1 α -hidroxiciclopentano y
alquil ésteres que contienen de 1 a 3 átomos de carbono y

1 las sales del mismo no tóxicas, farmacéuticamente acepta-
bles.

5 9.- Un procedimiento según la reivindicación 2,
donde el compuesto (dl)-2 α -(6-carboxihexil)-3 β -(1 α -p-to-
lilsulfinil-trans-2-octenil)-4 α -hidroxi-1 α -hidroxiciclo-
pentano y alquil ésteres contiene de 1 a 3 átomos de carbo-
no y las sales del mismo no tóxicas, farmacéuticamente acep-
tables.

10 10.- Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde el compuesto (dl)-2 α -(6-carboxi-cis-2-hexenil)-3 β -
-(1 α -p-tolilsulfinil-trans-2-octenil)-4 α -hidroxi-1 α -hi-
droxiciclopentano y alquil ésteres conteniendo de 1 a 3
átomos de carbono y las sales del mismo no tóxicas, farma-
céuticamente aceptable.

15 11.- Un procedimiento según la reivindicación 2
donde el compuesto (dl)-2 α -(6-carboxihexil)-3 β -(1 α -p-to-
lilsulfinil-trans-2-octenil)-1 β -hidroxiciclopentano y al-
quil ésteres contiene de 1 a 3 átomos de carbono y las sales
del mismo no tóxicas, farmacéuticamente aceptables.

20 12.- Un procedimiento según la reivindicación
donde el compuesto (dl)-2 α -(6-carboxi-cis-2-hexenil)-3 β -
(1 α -p-tolilsulfinil-trans-2-octenil)-1 β -hidroxiciclopenta-
no y alquil ésteres conteniendo de 1 a 3 átomos de carbono
y las sales del mismo no tóxicas, farmacéuticamente acepta-
bles.

25 13.- Un procedimiento según la reivindicación
2, donde el compuesto (dl)-2 α -(6-carboxihexil)-3 β -(1 α -p-
-tolilsulfinil-trans-2-octenil)-4 α -hidroxi-1 β -hidroxicici-
clopentano y alquil ésteres contiene de 1 a 3 átomos de car-
bono y las sales del mismo no tóxicas, farmacéuticamente
aceptables.

30 14.- Se reivindica por último como objeto sobre
el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita
UN METODO PARA PRODUCIR COMPUESTOS DE PROSTAGLANDINAS 13-SU,

1 FINIL SUSTITUIDAS.

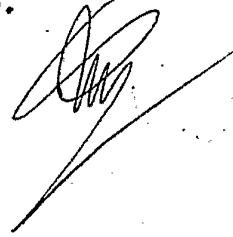
Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de treinta y ocho páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 4 de Junio de 1.975

BERNARDO UNGRIA

P.P.



10

15

20

25

30