

1439233

CL: C.07C // A.61K

# MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

## PATENTE DE INVENCION

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

RESIDENCIA: 3401 Hillview Avenue, PALO ALTO, California 94304 Estados Unidos

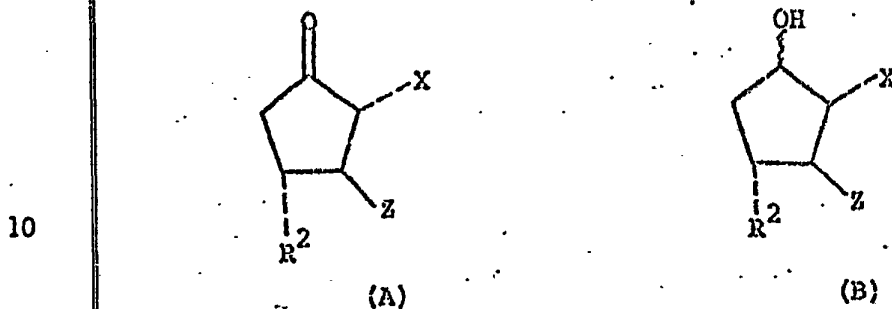
ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR PROSTAGLANDINAS RACEMICAS (dl)-13-SULFINIL SUSTITUIDAS.

Prioridad: Patente estadounidense n.º 476.363 del 5-6-74


p.p.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Los nuevos compuestos del tipo de prostaglandinas racémicas (dl)-1 $\beta$ -sulfinil sustituidas } (dl)-2  $\alpha$ -sustituido-3 $\beta$ -  
1  $\square$ (1 $\alpha$ -sulfinil sustituido)-trans-2-alquenil-1-oxigenado-  
ciclopentano y (dl)-2  $\alpha$ -sustituido-3 $\beta$ - $\square$ (1 $\alpha$ -sulfinil sus-  
tituido)-trans-2-alquenil-4 $\alpha$ -hidroxi-1-oxigenado-ciclopenta-  
5  $\square$  de las fórmulas:

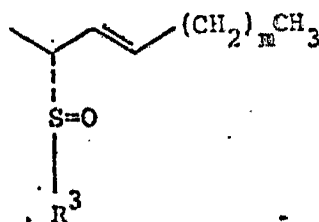


15 donde R<sup>2</sup> es hidrógeno u hidroxilo;

X es  CO<sub>2</sub>R<sup>1</sup> o  $---(CH_2)_m CO_2R^1$ ,

en donde R<sup>1</sup> es alquilo conteniendo de 1 a 3 átomos de carbono y m es un número de 2 a 8;

20 Z es



25 en donde R<sup>3</sup> es alquilo conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo conteniendo de 5 a 7 átomos de carbono, clorometilo, triclorometilo, trifluorometilo, clorodifluorometilo, diclorofluorometilo,  $\beta$ -cloroetilo,  $\alpha$ -cloroetilo,  $\alpha$ -cloro- $\beta$ -tricloroetilo, fenilo, p-tolilo, p-clorofenilo, p-fluorfenilo, 2,4-diclorofenilo o 2,5-diclorofenilo y m  
30 es como se definió anteriormente; y la línea ondulada ( $\frac{\infty}{\infty}$ )

1 representa la configuración  $\alpha$  ó  $\beta$  o mezclas de las mismas;  
y se exponen en la solicitud de Patente Norteamericana Ex-  
pediente Nº 476.362, presentada el 5 de Junio de 1974. Es-  
ta invención se refiere al nuevo proceso para la prepara-  
5 ción de los compuestos de Fórmulas (A) y (B) a partir de  
prostaglandinas y derivados del tipo de prostaglandinas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

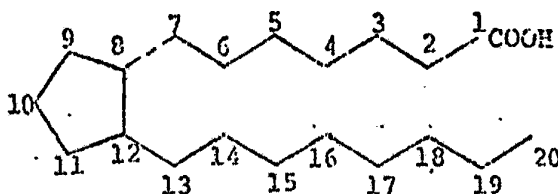
1. La invención.

10 Esta invención se refiere al nuevo proceso  
para preparar compuestos del tipo de prostaglandinas racé-  
micas (dl)-1 $\beta$ -sulfinil sustituidas { (dl)-2 $\alpha$ -sustituido-3 $\beta$ -  
[(1 $\alpha$ -sulfinil-sustituido)-trans-2-alquenil]-1-oxigenado-  
ciclopentano y (dl)-2 $\alpha$ -sustituido-3 $\beta$ -[(1 $\alpha$ -sulfinil sus-  
tutuido)-trans-2-alquenil]-4 $\alpha$ -hidroxi-1-oxigenado-ciclopenta-  
15 no } .

Más particularmente, se refiere a nuevos  
procesos para la preparación de compuestos del tipo de  
prostaglandinas de Fórmulas (A) y (B) anteriores (cuya no-  
menclatura se discute con más amplitud posteriormente) a  
20 partir de prostaglandinas y compuestos del tipo de prosta-  
glandinas.

2. Conocimientos previos.

25 Las prostaglandinas se han descrito clásica-  
mente como ácidos grasos hidroxilados de cadena, de 20  
átomos de carbono, relacionados químicamente, que tienen  
el esqueleto básico del ácido prostanoico:



Acido prostanico

1

5

10

15

20

25

30

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  $\alpha$  ó  $\beta$  para indicar la configuración del grupo oxhidrilo en dicha posición. Los compuestos naturales son los compuestos  $\alpha$ -hidroxilo 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, PGE<sub>1</sub> se refiere a un ácido prostanico 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, 382 (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

1 de compuestos, se ha enfocado un gran interés en los mis-  
mos y de acuerdo con esto hemos descubierto un nuevo pro-  
ceso para la preparación de compuestos del tipo de pros-  
taglandinas racémicas (dl)-1 $\beta$ -sulfinil sustituidas { (dl)-  
5 2 $\alpha$ -sustituido-3 $\beta$ -[(1 $\alpha$ -sulfinil sustituido)-trans-2-alque-  
nil]-1-oxigenado-ciclopentano y (dl)-2 $\alpha$ -sustituido-3 $\beta$  -  
[(1 $\alpha$ -sulfinil sustituido)-trans-2-alquenil]-4 $\alpha$ -hidroxi-  
1-oxigenado-ciclopentano } .

DESCRIPCION ADICIONAL DE LA INVENCION Y

REPRESENTACIONES PREFERIDAS

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

Sin embargo, en vista del alargamiento y acor-  
tamiento de las cadenas laterales (y la complejidad incre-  
mentada de las cadenas laterales) unidas a los átomos de  
20 carbono C-2 y C-3 del núcleo ciclopentano, así como tam-  
bién otros sustituyentes unidos al núcleo ciclopentano,  
es claramente evidente que debe usarse una nomenclatura  
más sistemática.

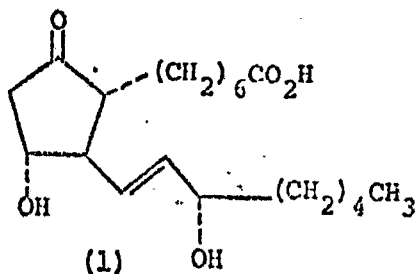
25 Por lo tanto, en la descripción siguiente,  
los compuestos se nombrarán como ciclopentanos sustituidos  
en que el núcleo ciclopentano se numerará como sigue:



1

Por lo tanto, (dl)-PGE<sub>1</sub> que tiene la estructura:

5



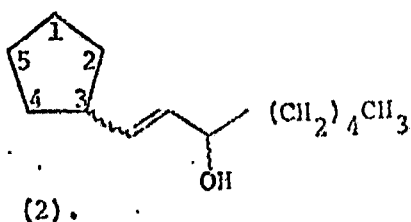
10

puede llamarse sistemáticamente: (dl)-2 $\alpha$ -(6-carboxihexil)-3 $\beta$ -(3 $\alpha$ -hidroxi-trans-1-octenil)-4 $\alpha$ -hidroxi-1-oxociclopentano.

15

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:

20

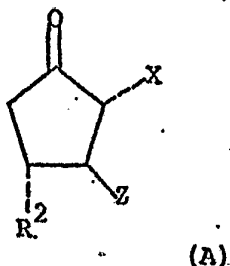


25

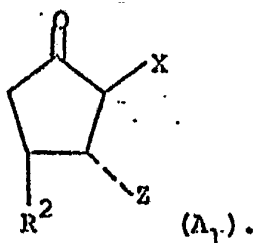
Se sobreentiende y será evidente para aquellos peritos en esta materia que los compuestos de Fórmulas (A) y (B) anteriores y (I) y (II) posteriores existen como pares racémicos (dl). Por lo tanto, los pares (dl) son una mezcla de los isómeros d y l. Por ejemplo, los

30

1       compuestos de Fórmula (A) son en realidad una mezcla de:



y sus imágenes en el espejo,



15

Nuevamente, para evitar prolijidad indebida, solamente un isómero, o sea aquel análogo al que se refiere la Fórmula (A), mejor que el de la Fórmula (A<sub>1</sub>), se dará a conocer, sobreentendiéndose que en la especificación y reivindicaciones también están comprendidas sus imágenes en el espejo.

20

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

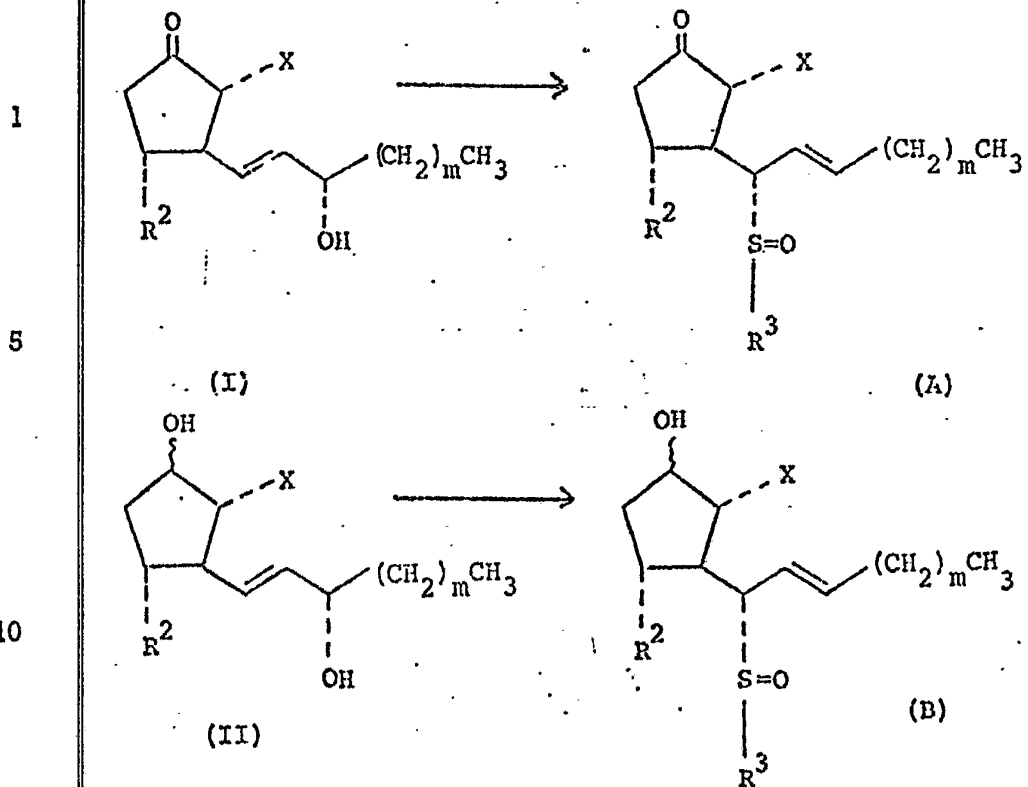
25

Los nuevos procesos para la producción de los compuestos de Fórmulas (A) y (B) se representan ilustrativamente por la secuencia de reacciones siguiente:

30

---

---



donde X (incluyendo las definiciones de R<sup>1</sup> y m), R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y las líneas onduladas (⋯) son como se definió anteriormente.

Los términos "alquilo que contiene de 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 (⋯) representa la configuración α.

Al llevar a cabo los procesos de nuestra invención, los compuestos de Fórmula (I) [y (II)] se hacen reaccionar con un cloruro de sulfenilo sustituido de la fórmula ClSR<sup>3</sup>, en donde R<sup>3</sup> es como se definió anteriormente, en presencia de una base de amina, v.g., trietilamina, N-metilpirrolidina, piridina, preferiblemente trietilamina, en un disolvente orgánico, v.g., éter dietílico, tetrahydrofurano, dimetoxietilenglicol, preferiblemente éter dietílico, a una temperatura de 0°-35°C, de preferencia a la tem-

1 peratura ambiente (aproximadamente 20°C), para obtener  
los compuestos de Fórmula (A) [y (B)], respectivamente.  
Cloruros de sulfenilo sustituidos adecuados de la Fórmula  
ClSR<sup>3</sup> son:

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

30 Los compuestos de Fórmulas (A) y (B), si

1 se desea, pueden convertirse en sus correspondientes ácidos  
libres (y sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables  
de los ácidos libres) de acuerdo con los procedimientos  
expuestos en la Solicitud de Patente Norteamericana Expedien-  
5 te nº 476.362, presentada el 5 de Junio de 1974.

Los compuestos de Fórmulas (A) y (B) exhiben  
actividades biológicas semejantes a las de prostaglandinas  
y son así, útiles en el tratamiento de mamíferos donde  
está indicado el uso de prostaglandinas. Los compuestos (y  
10 los ácidos libres y las sales farmacéuticamente aceptables  
de estos ácidos) son broncodilatadores y son así útiles en  
el tratamiento de mamíferos para el espasmo bronquial o  
cuando están indicados broncodilatadores fuertes. Los com-  
puestos son también útiles para controlar o aliviar la  
15 hipertensión en mamíferos y exhiben además actividad de-  
presora del sistema nervioso central, en mamíferos, y son  
útiles como sedantes. En adición, los compuestos son útiles  
para inducir el parto, en el embarazo, y para inducir la  
mestruación para corregir o reducir anomalías menstua-  
20 les. Los compuestos poseen también propiedades anti-fértiles.  
Además, exhiben actividades anti-inflamatorias y son  
por lo tanto útiles como agentes anti-inflamatorios.

Los compuestos de Fórmulas (A) y (B) (y los  
correspondientes ácidos libres de los mismos y las sales  
25 no tóxicas, farmacéuticamente aceptables de estos ácidos)  
pueden administrarse en una extensa variedad de formas de  
dosificaciones, ya sea solos o en combinación con otros  
medicamentos compatibles farmacéuticamente, en forma de  
composiciones farmacéuticas adecuadas para administración  
30 oral o parenteral o por inhalación en el caso de broncodi-

1 latadores. Los compuestos se administran típicamente como  
composiciones farmacéuticas que consisten esencialmente en  
los compuestos y/o sales, de la invención, y un vehículo  
farmacéutico. El vehículo farmacéutico puede ser un mate-  
3 rial sólido, líquido o aerosol, en el que el compuesto y/o  
sal se disuelve, dispersa o suspende, y puede contener  
opcionalmente pequeñas cantidades de preservativos y/o  
agentes buffer de pH. Preservativos adecuados que pueden  
usarse incluyen, por ejemplo, alcohol bencílico y simila-  
res. Agentes buffer adecuados incluyen, por ejemplo, aceta-  
10 to de sodio y fosfatos farmacéuticos, etc.

Las composiciones líquidas pueden, por ejem-  
plo, estar en forma de soluciones, emulsiones, suspensio-  
nes, jarabes o elixires. Las composiciones sólidas pueden  
15 tomar la forma de tabletas, polvos, cápsulas, píldoras o  
similares, preferiblemente en formas de dosificaciones uni-  
tarias para administración simple o dosificaciones preci-  
sas. Vehículos sólidos adecuados incluyen, por ejemplo,  
almidón, lactosa, sacarina sódica, talco, bisulfito de so-  
20 dio, etc., de calidad farmacéutica.

Para la administración por inhalación los  
compuestos pueden administrarse, por ejemplo, como un  
aerosol que comprende los compuestos o sales en un prope-  
lente inerte y un codisolvente (v.g., etanol) junto con  
25 preservativos opcionales y agentes buffer. Se puede tener  
una información general adicional con respecto a la admi-  
nistración de aerosoles por inhalación refiriéndose a las  
Patentes Norteamericanas Nos. 2.969.691 y 3.095.355.

Los compuestos de Fórmulas (A) y (B) (y los  
30 ácidos libres de los mismos y las sales no tóxicas, farma-

1

céuticamente aceptables de estos ácidos) 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.

5

Se sobreentiende que cualquiera de los compuestos obtenidos puede separarse y/o purificarse por cualquier procedimiento de separación y/o purificación adecuado, tal como por ejemplo, extracción, filtración, destilación, evaporación, cristalización, cromatografía en columna, cromatografía en placa delgada, etc. Ilustraciones específicas de procedimientos de separación y/o purificación típicos pueden tenerse por referencia a los ejemplos descritos posteriormente. Sin embargo, pueden usarse también, por supuesto, otros procedimientos equivalentes de separación y/o purificación.

10

15

Puede tenerse una comprensión adicional de la invención a partir del ejemplo siguiente no limitante.

#### EJEMPLO 1

20

A una solución de 70 mg. (0,20 mmol) de (dl) --2  $\alpha$ -(6-carbometoxihexil)-3 $\beta$ -(3 $\alpha$ -hidroxi-trans-1-octenil) -1-oxociclopentano (I) disuelto en 20 ml. de éter dietílico seco conteniendo 76 mg. (0,75 mmol) de trietilamina se le agregan 40 mg. (0,25 mmol) de cloruro de p-toluensulfenilo recién destilado. La mezcla reaccionante se agita a temperatura ambiente hasta que desaparece el color amarillo (aproximadamente 20 minutos) y controla por cromatografía en placa delgada. Cuando termina la reacción, que se mide por cromatografía en placa delgada, el precipitado formado se filtra y el filtrado así obtenido se con-

25

30

1 centra y purifica por cromatografía preparativa en placa  
delgada (eluyendo con acetato de etilo:hexano 2:3) para dar  
el (dl)-2 $\alpha$ -(6-carbometoxihexil)-3 $\beta$ -(1 $\alpha$ -p-tolilsulfinil-  
5 trans-2-octenil)-1-oxociclopentano (A), el cual se purifi-  
ca además por cromatografía en columna (usando acetato de  
etilo: hexano) o cristalización de éter: hexano, que funde  
a 51-52 $^{\circ}$ C.

Similarmente, empleando una cantidad equiva-  
lente de otros materiales de partida de Fórmulas (I) y (II)  
10 en lugar del (dl)-2 $\alpha$ -(6-carbometoxihexil)-3 $\beta$ -(3 $\alpha$ -hidroxi-  
trans-1-octenil)-1-oxociclopentano, por ejemplo,

(dl)-2 $\alpha$ -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)-3 $\beta$ -(3 $\alpha$ -  
hidroxi-trans-1-octenil)-1-oxociclopentano,

15 (dl)-2 $\alpha$ -(6-carbometoxihexil)-3 $\beta$ -(3 $\alpha$ -hidroxi-  
trans-1-octenil)-4 $\alpha$ -hidroxi-1-oxociclopentano,

(dl)-2 $\alpha$ -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)-3 $\beta$ -(3 $\alpha$ -  
hidroxi-trans-1-octenil)-4 $\alpha$ -hidroxi-1-oxociclopentano,

(dl)-2 $\alpha$ -(6-carbometoxihexil)-3 $\beta$ -(3 $\alpha$ -hidroxi-  
trans-1-octenil)-1 $\alpha$ -hidroxiciclopentano,

20 (dl)-2 $\alpha$ -(6-carbometoxihexil)-3 $\beta$ -(3 $\alpha$ -hidroxi-  
trans-1-octenil)-1 $\beta$ -hidroxiciclopentano,

(dl)-2 $\alpha$ -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)-3 $\beta$ -(3 $\alpha$ -  
hidroxi-trans-1-octenil)-1 $\alpha$ -hidroxiciclopentano,

25 (dl)-2 $\alpha$ -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)-3 $\beta$ -(3 $\alpha$ -  
hidroxi-trans-1-octenil)-1 $\beta$ -hidroxiciclopentano,

(dl)-2 $\alpha$ -(6-carbometoxihexil)-3 $\beta$ -(3 $\alpha$ -hidroxi-  
trans-1-octenil)-4 $\alpha$ -hidroxi-1 $\alpha$ -hidroxiciclopentano,

(dl)-2 $\alpha$ -(6-carbometoxihexil)-3 $\beta$ -(3 $\alpha$ -hidroxi-  
trans-1-octenil)-4 $\alpha$ -hidroxi-1 $\beta$ -hidroxiciclopentano,

30 (dl)-2 $\alpha$ -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)-3 $\beta$ -(3 $\alpha$ -

hidroxi-trans-1-octenil)-4 $\alpha$ -hidroxi-1 $\alpha$ -hidroxiciclopentano,

1

y

(dl)-2 $\alpha$ -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)-3 $\beta$ -(3 $\alpha$ -hidroxi-trans-1-octenil)-4 $\alpha$ -hidroxi-1 $\beta$ -hidroxiciclopentano, se producen:

5

(dl)-2 $\alpha$ -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)-3 $\beta$ -(1 $\alpha$ -p-tolil-sulfinil-trans-2-octenil)-1-oxociclopentano,

(dl)-2 $\alpha$ -(6-carbometoxihexil)-3 $\beta$ -(1 $\alpha$ -p-tolilsulfinil-trans-2-octenil)-4 $\alpha$ -hidroxi-1-oxociclopentano, un

10

aceite que tiene una RMN:  $\delta$   $\begin{matrix} \text{CDCl}_3 \\ \text{TMS} \end{matrix}$  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),

15

(dl)-2 $\alpha$ -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)-3 $\beta$ -(1 $\alpha$ -p-tolilsulfinil-trans-2-octenil)-4 $\alpha$ -hidroxi-1-oxociclopentano, un aceite que tiene una RMN:  $\delta$   $\begin{matrix} \text{CDCl}_3 \\ \text{TMS} \end{matrix}$  2,40 (3H,s), 3,64 (3H,s), 7,0-7,6 (4H,m); EM: m/e 452 ( $M^+$ -2H<sub>2</sub>O),

20

(dl)-2 $\alpha$ -(6-carbometoxihexil)-3 $\beta$ -(1 $\alpha$ -p-tolil-sulfinil-trans-2-octenil)-1 $\alpha$ -hidroxiciclopentano, un aceite que tiene un IR:  $\checkmark$  película max. 3300, 1725, 1030, 970 cm.<sup>-1</sup>,

25

(dl)-2 $\alpha$ -(6-carbometoxihexil)-3 $\beta$ -(1 $\alpha$ -p-tolilsulfinil-trans-2-octenil)-1 $\beta$ -hidroxiciclopentano,

(dl)-2 $\alpha$ -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)-3 $\beta$ -(1 $\alpha$ -p-tolilsulfinil-trans-2-octenil)-1 $\alpha$ -hidroxiciclopentano,

(dl)-2 $\alpha$ -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)-3 $\beta$ -(1 $\alpha$ -p-tolilsulfinil-trans-2-octenil)-1 $\beta$ -hidroxiciclopentano,

30

(dl)-2 $\alpha$ -(6-carbometoxihexil)-3 $\beta$ -(1 $\alpha$ -p-tolilsulfinil-trans-2-octenil)-4 $\alpha$ -hidroxi-1 $\alpha$ -hidroxiciclopentano un aceite que tiene una RMN:  $\delta$   $\begin{matrix} \text{CDCl}_3 \\ \text{TMS} \end{matrix}$  2,38 (3H,s), 3,64 (3H,s), 7,15-7,6 (4H,m); EM: m/e 352 ( $M^+$ -tolilSOH), (9,11-boronato derivado) 418 ( $M^+$ -tolilSOH),

1 (dl)-2 $\alpha$ -(6-carbometoxihexil)-3 $\beta$ -(1 $\alpha$ -p-tolilsulfinil-trans-2-octenil)-4 $\alpha$ -hidroxi-1 $\beta$ -hidroxiciclopentano,

(dl), 2 $\alpha$ -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)-3 $\beta$ -(1 $\alpha$ -p-tolilsulfinil-trans-2-octenil)-4 $\alpha$ -hidroxi-1 $\alpha$ -hidroxiciclopentano, y

5 (dl)-2 $\alpha$ -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)-3 $\beta$ -(1 $\alpha$ -p-tolilsulfinil-trans-2-octenil)-4 $\alpha$ -hidroxi-1 $\beta$ -hidroxiciclopentano, respectivamente.

Asimismo, empleando otros cloruros de sulfenilo  
10 sustituidos en lugar del cloruro de p-toluensulfenilo y usando los compuestos de Fórmulas (I) y (II), se producen los correspondientes 3 $\beta$ -(1 $\alpha$ -sulfinil sustituido-trans-2-alquenil) compuestos de Fórmulas (A) y (B), v.g.,

15 (dl)-2 $\alpha$ -(6-carbometoxihexil)-3 $\beta$ -(1 $\alpha$ -metilsulfinil-trans-2-octenil)-1-oxociclopentano, un aceite que tiene una RMN:  $\delta$   $\begin{matrix} \text{CDCl}_3 \\ \text{TMS} \end{matrix}$  2,45 y 2,55 (3H,s y 3H,s), 3,65 (3H,s), 5,67 (2H,m); EM: m/e 367 (M<sup>+</sup>-OCH<sub>3</sub>), 335 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>SO),

20 (dl)-2 $\alpha$ -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)-3 $\beta$ -(1 $\alpha$ -fenilsulfinil-trans-2-octenil)-4 $\alpha$ -hidroxi-1-oxociclopentano, un aceite que tiene una RMN:  $\delta$   $\begin{matrix} \text{CDCl}_3 \\ \text{TMS} \end{matrix}$  3,64 (3H,s), 5,15 (2H,m), 7,1-7,7 (5H,m); IR:  $\nu$  película max. 3300, 1735, 1030, 975 cm.<sup>-1</sup>

25 (dl)-2 $\alpha$ -(6-carbometoxihexil)-3 $\beta$ -(1 $\alpha$ -metilsulfinil-trans-2-octenil)-1 $\alpha$ -hidroxiciclopentano, que funde a 87 $^{\circ}$  -88 $^{\circ}$ C, y

30 (dl)-2 $\alpha$ -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)-3 $\beta$ -(1 $\alpha$ -fenilsulfinil-trans-2-octenil)-4 $\alpha$ -hidroxi-1 $\alpha$ -hidroxiciclopentano, un aceite que tiene una RMN:  $\delta$   $\begin{matrix} \text{CDCl}_3 \\ \text{TMS} \end{matrix}$  3,66 (3H,s), 5,42 (2H,m), 7,1 -7,6 (5H,m); IR:  $\nu$  película max. 3350, 1740, 1035, 975 cm.<sup>-1</sup>.

DATOS BIOLÓGICOS

Cada uno de los compuestos siguientes:

(dl)-2 $\alpha$ -(6-carbometoxihexil)-3 $\beta$ -(1 $\alpha$ -p-tolilsulfinil-trans-2-octenil)-1-oxociclopentano,

(dl)-2 $\alpha$ -(6-carbometoxihexil)-3 $\beta$ -(1 $\alpha$ -metilsulfinitil-trans-2-octenil)-1-oxociclopentano,

(dl)-2 $\alpha$ -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)-3 $\beta$ -1 $\alpha$ -fenilsulfinil-trans-2-octenil)-4 $\alpha$ -hidroxi-1-oxociclopentano,

(dl)-2 $\alpha$ -(6-carbometoxihexil)-3 $\beta$ -(1 $\alpha$ -p-tolilsulfinil-trans-2-octenil)-4 $\alpha$ -hidroxi-1-oxociclopentano, y

(dl)-2 $\alpha$ -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)-3 $\beta$ -(1 $\alpha$ -p-tolilsulfinil-trans-2-octenil)-4 $\alpha$ -hidroxi-1-oxociclopentano, son activos como broncodilatadores según se valúan por la Prueba E<sup>1</sup> descrita posteriormente.

PRUEBA E<sup>1</sup>

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

Materiales y Métodos

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 (IV). El registro se hace vía un Biógrafo de Harvard. Se produce

1 una provocación por la administración de histamina standard  
para determinar la sensibilidad del animal a la histamina.  
Cinco minutos después se administra el material de prueba  
5 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 con  
10 0,2 ml. de solución salina buffer, mientras que el material  
de prueba se administra con agua.

Punto final.

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 ad-  
15 ministración de histamina sin y con el agente de prueba.

Cada uno de los compuestos siguientes:

(dl)-2  $\alpha$ -(6-carbometoxihexil) -3 $\beta$  -(1  $\alpha$ -metilsul-  
finil-trans-2-octenil)-1  $\alpha$ -hidroxiciclopentano,

20 (dl)-2  $\alpha$ -(6-carbometoxihexil)-3 $\beta$  -(1  $\alpha$ -p-tolil-  
sulfinil-trans-2-octenil)-4  $\alpha$ -hidroxi-1  $\alpha$ -hidroxiciclopentano, y

(dl)-2  $\alpha$ -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)-3 $\beta$  -(1  $\alpha$ -  
fenilsulfinil-trans-2-octenil)-4  $\alpha$ -hidroxi-1  $\alpha$ -hidroxiciclopentano, son activos como agentes de contracción de  
25 músculos lisos según se mide por la Prueba A descrita posteriormente.

PRUEBA A

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

30 Animal de prueba: Gerbo macho, adulto joven

1 Vehículo: Buffer de De Jalon conteniendo clo-  
ruro de calcio 0,53 mM

Gas: Oxígeno 95%, CO<sub>2</sub> 5%

Temperatura: 30° C

5 Procedimiento: El colon descendente se quita del  
gerbo, se nivela con buffer y se  
suspende en una cámara, una terminal  
se une a un transductor y equipo de  
registro. Los materiales de prueba  
10 se disuelven en algunas gotas de eta-  
nol y (1) se diluye con buffer o (2)  
se agrega una cantidad equimolar de  
solución de bicarbonato de sodio para  
preparar la sal de sodio. Se hacen  
15 diluciones adicionales a las concen-  
traciones indicadas según se agrega  
el material de prueba a la cámara en  
que se encuentra el músculo. El colon  
se expone al material de prueba du-  
20 rante 60-90 segundos (tiempo adecuado  
para conseguir el pico máximo) y des-  
pués se nivela. Se determinan res-  
puestas continuadas del músculo por  
provocaciones repetidas con un stan-  
25 dard de prostaglandina.

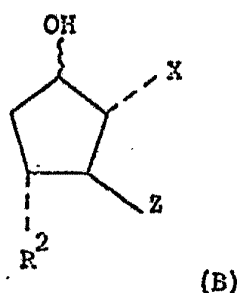
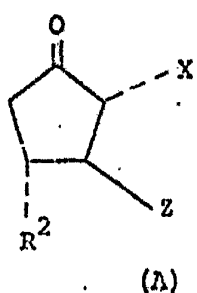
Obviamente pueden hacerse muchas  
modificaciones de la invención antes descrita y después  
en las reivindicaciones sin apartarse de la esencia y cam-  
po de la misma.

30 En resumen la Patente de Invención

1 que se solicita deberá recaer sobre las  
siguientes:

REIVINDICACIONES

5 1.- Un procedimiento para producir prostaglan-  
dinas racémicas (dl)-13-sulfinil sustituidas de las fórmu-  
las



15 donde X es

---(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, en

donde R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo conteniendo de 1 a 3 átomos de  
carbono y m es un número de 2 a 8;

R<sup>2</sup> es hidrógeno o hidroxilo

20 Z es

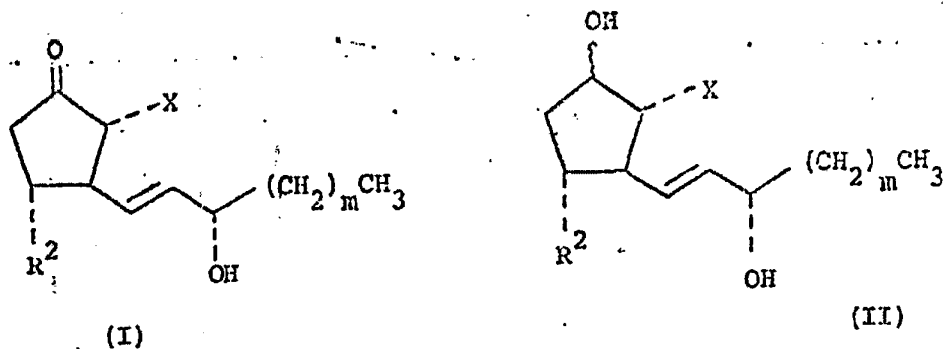
25 en donde R<sup>7</sup> es alquilo conteniendo de 1 a 6 átomos de  
carbono, cicloalquilo conteniendo de 5 a 7 átomos de

carbono, clorometilo, triclorometilo, trifluormetilo,  
clorodifluormetilo, diclorofluormetilo, β-cloroetilo, α-  
cloroetilo, α-cloro-β-tricloroetilo, fenilo, p-tolilo,  
p-clorofenilo, p-fluorofenilo, 2,4-diclorofenilo ó 2,5-  
diclorofenilo y m es como se definió anteriormente; y la

30 línea ondulada (ξ) representa la configuración α ó β o  
mezclas de las mismas y sales no tóxicas farmacéuticamente

1  
aceptables de los compuestos (A) y (B) cuando R<sup>1</sup> es hidrógeno que comprende:

(a) tratar los compuestos (dl) de las fórmulas:



10  
15  
donde X (incluyendo R<sup>1</sup> y m aquí contenidos), R<sup>2</sup> y m son como se definió anteriormente; con un cloruro de sulfenilo sustituido de la fórmula ClSR<sup>3</sup>, donde R<sup>3</sup> es como se definió anteriormente, en presencia de una base de amina para obtener los compuestos (dl) de Fórmulas (A) y (B) respectivamente, y

20  
(b) convertir opcionalmente el grupo éster de los compuestos (dl) de Fórmulas (A) y (B) a los correspondientes ácidos libres y sales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables de los ácidos libres.

25  
2.- El procedimiento de la reivindicación 1, en donde la base de amina es la trietilamina y el derivado de sulfenilo sustituido es el cloruro de p-toluensulfenilo.

3.- El procedimiento de la reivindicación 2 en donde el material de partida es un compuesto de Fórmula (I) y el producto obtenido es un compuesto de Fórmula (A).

30  
4.- El procedimiento de la reivindicación 3 en donde el material de partida es el (dl)-2α-(6-carbometoxi-

1  
hexil)-  $3\beta$  -(3 $\alpha$ -hidroxi-trans-1-octenil)-1-oxociclopentano  
y el producto obtenido es el (dl)-2 $\alpha$ -(6-carbometoxihexil)  
- $3\beta$  -(1 $\alpha$ -p-tolilsulfinil-trans-2-octenil)-1-oxociclopentan-  
tano.

5  
5.- El procedimiento de la reivindicación 3  
en donde el material de partida es (dl) -2 $\alpha$ -(6-carbometo-  
xi-cis-2-hexenil)- $3\beta$  -(3 $\alpha$ -hidroxi-trans-1-octenil)-1-oxo-  
ciclopentano y el producto obtenido es el (dl)-2 $\alpha$ -(6-car-  
bometoxi-cis-2-hexenil)- $3\beta$  -(1 $\alpha$ -p-tolilsulfinil-trans-2-  
octenil)-1-oxociclopentano.

10  
6.- El procedimiento de la reivindicación 3 en  
donde el material de partida es (dl)-2 $\alpha$ -(6-carbometoxi-  
hexil)-  $3\beta$  -(3 $\alpha$ -hidroxi-trans-1-octenil)-4 $\alpha$ -hidroxi-1-  
oxociclopentano y el producto obtenido es el (dl)-2 $\alpha$ -(6-  
carbometoxihexil)-  $3\beta$  -(1 $\alpha$ -p-tolilsulfinil-trans-2-octenil)  
15  
-4 $\alpha$ -hidroxi-1-oxociclopentano.

7.- El procedimiento de la reivindicación 3 en  
donde el material de partida es (dl)-2 $\alpha$ -(6-carbometoxi-  
cis-2-hexenil)- $3\beta$  -(3 $\alpha$ -hidroxi-trans-1-octenil)-4 $\alpha$ -hidro-  
xi-1-oxociclopentano y el producto obtenido es el (dl)-2 $\alpha$ -  
20  
(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)- $3\beta$  -(1 $\alpha$ -p-tolilsulfinil-  
trans-2-octenil)-4 $\alpha$ -hidroxi-1-oxociclopentano.

8.- El procedimiento de la reivindicación 2 en  
donde el material de partida es un compuesto de la fórmula  
25  
(II) y el producto obtenido es un compuesto de la Fórmula  
(B).

9.- El procedimiento de la reivindicación 8 en  
donde el material de partida es el (dl)-2 $\alpha$ -(6-carbometoxi-  
hexil)- $3\beta$  -(3 $\alpha$ -hidroxi-trans-1-octenil)-1 $\alpha$ -hidroxiciclo-  
30  
pentano y el producto obtenido es el (dl)-2 $\alpha$ -(6-carbometo-

1 xihexil)-3 $\beta$ -(1 $\alpha$ -p-tolilsulfinil-trans-2-octenil)-1 $\alpha$ -  
hidroxi-ciclopentano.

5 10.- El procedimiento de la reivindicación 8  
en donde el material de partida es el (dl)-2 $\alpha$ -(6-carbome-  
toxi-cis-2-hexenil)-3 $\beta$ -(3 $\alpha$ -hidroxi-trans-1-octenil)-1 $\alpha$ -  
hidroxiciclopentano y el producto obtenido es el (dl)-2 $\alpha$ -  
(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)-3 $\beta$ -(1 $\alpha$ -p-tolilsulfinil-  
trans-2-octenil)-1 $\alpha$ -hidroxiciclopentano.

10 11.- El procedimiento de la reivindicación 8  
en donde el material de partida es el (dl)-2 $\alpha$ -(6-carbome-  
toxihexil)-3 $\beta$ -(3 $\alpha$ -hidroxi-trans-1-octenil)-4 $\alpha$ -hidroxi-  
1 $\alpha$ -hidroxiciclopentano y el producto obtenido es el (dl)  
-2 $\alpha$ -(6-carbometoxihexil)-3 $\beta$ -(1 $\alpha$ -p-tolilsulfinil-trans-2-  
octenil)-4 $\alpha$ -hidroxi-1 $\alpha$ -hidroxiciclopentano.

15 12.- El procedimiento de la reivindicación 8  
en donde el material de partida es el (dl)-2 $\alpha$ -(6-carbome-  
toxi-cis-2-hexenil)-3 $\beta$ -(3 $\alpha$ -hidroxi-trans-1-octenil)-4 $\alpha$ -  
hidroxi-1 $\alpha$ -hidroxiciclopentano y el producto obtenido es  
el (dl)-2 $\alpha$ -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)-3 $\beta$ -(1 $\alpha$ -p-tolil-  
20 sulfenil-trans-2-octenil)-4 $\alpha$ -hidroxi-1 $\alpha$ -hidroxiciclo-  
pentano.

25 13.- El procedimiento de la reivindicación 8 en  
donde el material de partida es el (dl)-2 $\alpha$ -(6-carbometoxi-  
hexil)-3 $\beta$ -(3 $\alpha$ -hidroxi-trans-1-octenil)-1 $\beta$ -hidroxiciclo-  
pentano y el producto obtenido es el (dl)-2 $\alpha$ -(6-carbome-  
toxihexil)-3 $\beta$ -(1 $\alpha$ -p-tolilsulfinil-trans-2-octenil)-1 $\beta$ -  
hidroxiciclopentano.

30 14.- El procedimiento de la reivindicación 8  
en donde el material de partida es el (dl)-2 $\alpha$ -(6-carbo-  
metoxi-cis-2-hexenil)-3 $\beta$ -(3 $\alpha$ -hidroxi-trans-1-octenil)

1  
-1 $\beta$ -hidroxiciclopentano y el producto obtenido es el (dl)  
-2 $\alpha$ -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)-3 $\beta$ -(1 $\alpha$ -p-tolilsulfinil  
-trans-2-octenil)-1 $\beta$ -hidroxiciclopentano.

5  
15.- El procedimiento de la reivindicación 8  
en donde el material de partida es el (dl)-2 $\alpha$ -(6-carbome-  
toxihexil)-3 $\beta$ -(3 $\alpha$ -hidroxi-trans-1-octenil)-4 $\alpha$ -hidroxi-  
1 $\beta$ -hidroxiciclopentano y el producto obtenido es el (dl)-  
2 $\alpha$ -(6-carbometoxihexil)-3 $\beta$ -(1 $\alpha$ -p-tolilsulfinil-trans-2-  
octenil)-4 $\alpha$ -hidroxi-1 $\beta$ -hidroxiciclopentano.

10  
16.- El procedimiento de la reivindicación 8  
en donde el material de partida es el (dl)-2 $\alpha$ -(6-carbome-  
toxi-cis-2-hexenil)-3 $\beta$ -(3 $\alpha$ -hidroxi-trans-1-octenil)-4 $\alpha$ -  
hidroxi-1 $\beta$ -hidroxiciclopentano y el producto obtenido es  
el (dl)-2 $\alpha$ -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)-3 $\beta$ -(1 $\alpha$ -p-tolil-  
sulfinil-trans-2-octenil)-4 $\alpha$ -hidroxi-1 $\beta$ -hidroxiciclopen-  
15 tano.

17.- Se reivindica por último como objeto so-  
bre el que ha de recaer la Patente de Invención que se so-  
licita por: UN PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR PROSTAGLANDINAS  
RACEMICAS (dl)-13-SULFINIL SUSTITUIDAS.  
20

Todo conforme queda descrito y reivindicado en  
la presente Memoria descriptiva que consta de veintitres  
páginas mecanografiadas .

Madrid, 4 de Junio de 1975  
BERNARDO UNGRIA.

25  
