

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

4 FEB. 1977

PATENTE DE INVENCION

NUMERO	438.239
FECHA DE PRESENTACION	4-6-75

A 1

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO 476 557	32 FECHA 5-6-74	33 PAIS Estados Unidos
---	--------------------	---------------------------

47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C/A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION  
UN METODO DE PREPARACION DE COMPUESTOS  $\beta$ - $\gamma$ (15)-SULFINIL SUSTITUI-  
DO TRANS-2-OCTENILICOS

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

DOMICILIO DEL SOLICITANTE  
3401 Hillview Avenue, PALO ALTO, California 94304 Estados Unidos

72 INVENTOR (ES)  
Karl G. Untch de nacionalidad estadounidense el cual ha cedido sus  
derechos a la compañía solicitante.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE  
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

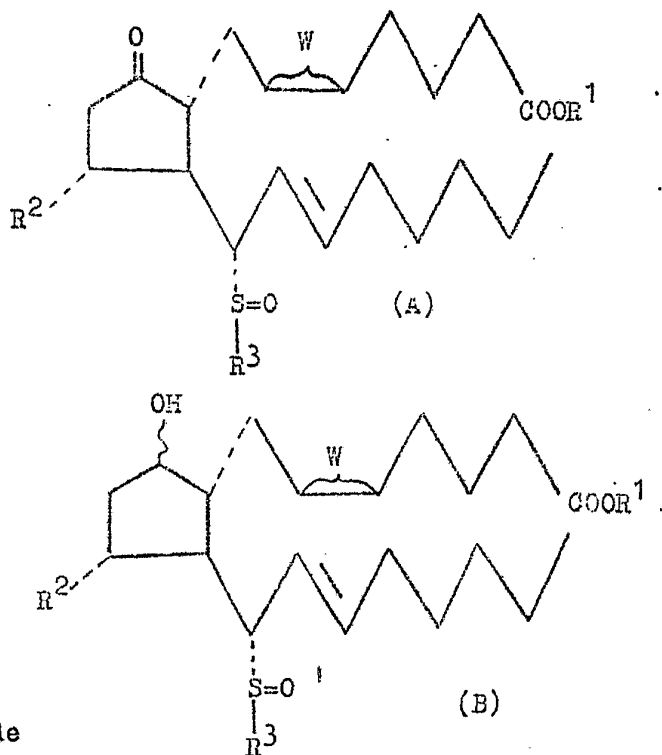
POOR  
QUALITY

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Los compuestos (13S)-sulfinil sustituido-prostaglandinas [2 $\alpha$ -sustituido-3 $\beta$ -[(1S)-sulfinil sustituido-trans-2-octenil]-1-oxigenado-ciclopentano y 2 $\alpha$ -sustituido-3 $\beta$ -[(1S)-sulfinil sustituido-trans-2-octenil]-4 $\alpha$ -hidroxi-1-oxigenado-ciclopentano], que presentan propiedades biológicas similares a las de la prostaglandina se preparan a partir de (15S)-hidroxiprostaglandinas conocidas.

COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

Esta invención se refiere a nuevas (13S)-sulfinil sustituido-prostaglandinas [2 $\alpha$ -sustituido-3 $\beta$ -[(1S)-sulfinil sustituido-trans-2-octenil]-1-oxigenado-ciclopentano y 2 $\alpha$ -sustituido-3 $\beta$ -[(1S)-sulfinil sustituido-trans-2-octenil]-4 $\alpha$ -hidroxi-1-oxigenado-ciclopentano] de fórmulas:



R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

1

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

5

R<sup>3</sup> es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo 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;

10

W es un enlace saturado o un doble enlace cis;

la línea ondulada (∩) representa la configuración α o β;

y sus sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables.

Esta invención también se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de los compuestos de Fórmulas (A) y (B) a partir de (15S)-hidroxiprostaglandinas conocidas.

#### ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15

##### 1. La invención

20

Esta invención se refiere a nuevos compuestos de (13S)-sulfinil sustituido-prostaglandina [2α-sustituido-3β-[(1S)-sulfinil sustituido-trans-2-octenil]-1-oxigenado-ciclopentano y 2α-sustituido-3β [(1S)-sulfinil sustituido-trans-2-octenil]-4α-hidroxi-1-oxigenado-ciclopentano] y a un nuevo procedimiento para su preparación.

25

Más especialmente, se refiere a nuevos compuestos del tipo de prostaglandina de Fórmulas (A) y (B) (cuya nomenclatura se describe con más detalle más adelante) y a un nuevo procedimiento para su preparación a partir de (15S)-hidroxiprostaglandinas conocidas.

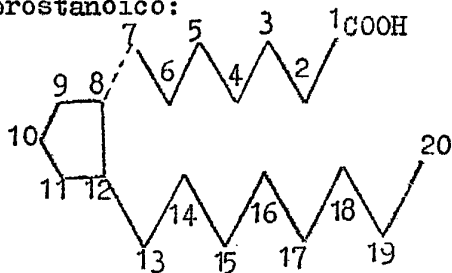
30

##### 2. Técnica anterior

Las prostaglandinas han sido descritas clásicamente como hidroxiácidos grasos con una cadena de 20 carbonos, químicamente relacionadas, que contienen el esqueleto básico

1

del ácido prostanico:



5

Acido prostanico

10

Las prostaglandinas con un grupo hidroxilo en la posición C-11 y un grupo ceto en la posición C-9 son conocidas como serie PGE; las que contienen un grupo hidroxilo en lugar del grupo ceto son conocidas como serie PGF y además son designadas por un sufijo  $\alpha$  o  $\beta$  para indicar la configuración del grupo hidroxilo en dicha posición. Los compuestos naturales son los compuestos  $\alpha$ -hidroxilados. Pueden contener grados diferentes de insaturación en la molécula, especialmente en C-5, C-13 y C-17 y la insaturación es también indicada por un sufijo. Así, por ejemplo, PGE<sub>1</sub>, se refiere a un ácido prostanico con un enlace trans-olefínico en la posición 13. Puede verse una revisión de las prostaglandinas y la definición de las prostaglandinas primarias, por ejemplo, en la obra de S. Bergstrom, Recent Progress in Hormone Research, 22, págs. 153-175 (1966) y Science 157, pág. 382 (1967) del mismo autor.

15

20

25

30

Las prostaglandinas están ampliamente distribuídas en los tejidos de los mamíferos y han sido aisladas de fuentes naturales en cantidades muy pequeñas. Además, se ha preparado un cierto número de prostaglandinas naturales por síntesis química; véase, por ejemplo, J. Am. Chem. Soc. 91, 5675 (1969), J. Am. Chem. Soc. 92, 2586 (1970) y J. Am. Chem. Soc. 93, 1489-1493 (1971) y las referencias allí citadas,

1 W.P. Schneider y colaboradores, J. Am. Chem. Soc. 90, 5895  
(1968), U. Axen y colaboradores, Chem. Commun., 303 (1969)  
y W.P. Schneider, Chem. Commun., 304 (1969).

5 Debido a la notable gama de propiedades biológicas y  
farmacológicas presentada por esta familia de compuestos,  
se ha centrado un gran interés sobre estos compuestos y, en  
consecuencia, hemos descubierto nuevos compuestos de (13S)-  
sulfinil-prostaglandina [2 $\alpha$ -sustituído-3 $\beta$ -[(1S)-sulfinil sus-  
tituído-trans-2-octenil]-1-oxigenado-ciclopentano y 2 $\alpha$ -sus-  
10 tituído-3 $\beta$ -[(1S)-sulfinil sustituido-trans-2-octenil]-4 $\alpha$ -  
hidroxi-1-oxigenado-ciclopentano].

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION Y REALIZACIONES PREFERIDAS

15 Como ya se ha dicho, las prostaglandinas, en su ma-  
yor parte, han sido denominadas clásicamente utilizando como  
base para esta nomenclatura los hidroxiácidos grasos de  
20 átomos de carbono en la cadena con el esqueleto básico del  
ácido prostanoico. Para las prostaglandinas naturales ha si-  
do suficiente esta nomenclatura.

20 Sin embargo, la creciente complejidad de los nuevos  
compuestos de esta invención pone fácilmente de manifiesto  
que debe utilizarse una nomenclatura más sistemática.

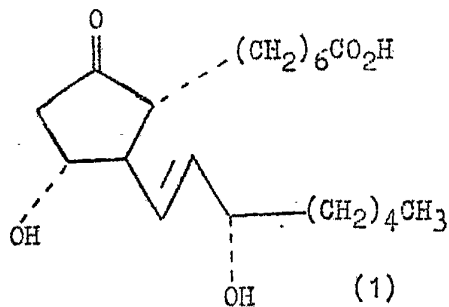
25 Por lo tanto, en la descripción que sigue, los com-  
puestos serán nombrados como ciclopentanos sustituidos en  
los que el núcleo de ciclopentano será numerado de la si-  
guiente forma:



1

Así, la (dl)-PGE<sub>1</sub> de estructura:

5



10

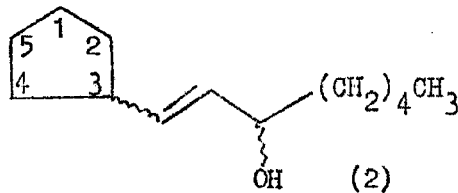
será denominada sistemáticamente

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

15

De acuerdo con la convención ya establecida, la cadena unida al átomo de carbono C-3 del anillo de ciclopentano de las prostaglandinas naturales con el doble enlace trans más próximo a dicho átomo de carbono C-3 es descrita por la fórmula de la configuración estructural así:

20



25

El uso del símbolo "(S)" precediendo a un sustituyente designa la estereoquímica absoluta de ese sustituyente de acuerdo con las reglas de Cahn-Ingold-Prelog [véase Cahn y colaboradores Angew. Chem. Inter. Edit., Vol. 5, pág. 385 (1966), errata pág. 511; Cahn y colaboradores, Angew. Chem., Vol. 78, pág. 413 (1966); Cahn e Ingold, J. Chem. Soc., (Londres), 1951, pág. 612; Cahn y colaboradores, Experientia, Vol. 12, pág. 81 (1956); Cahn, J. Chem. Educ., Vol. 41, pág. 116 (1964)]. Debido a la interrelación del sustituyente

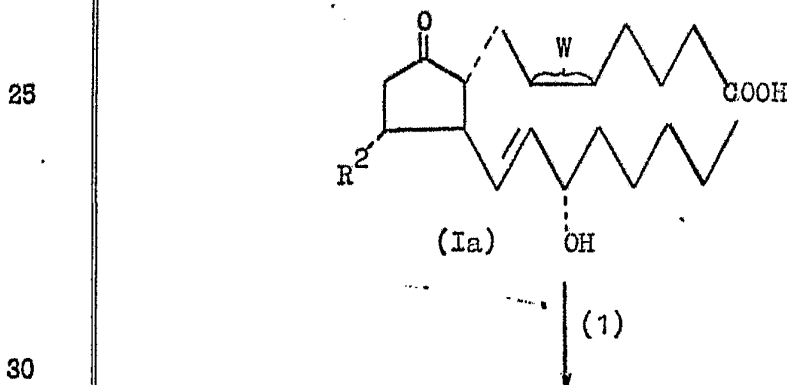
30

1 designado con los otros sustituyentes en el compuesto con  
prefijos  $\alpha$  o  $\beta$ , la designación de la configuración absoluta  
de un sustituyente fija la configuración absoluta de todos  
los sustituyentes del compuesto y, por lo tanto, la configu-  
5 ración absoluta del compuesto como un todo.

Así, el antígeno natural PGE<sub>1</sub>, que posee la estructu-  
ra descrita en la Fórmula (1), sería sistemáticamente denomi-  
nado 2 $\alpha$ -(6-carboxihexil)-3 $\beta$ -[(3S)-hidroxi-trans-1-octenil]-  
4 $\alpha$ -hidroxi-1-oxociclopentano, empleando la nomenclatura que  
10 se aplica a la descripción que sigue, es decir, los compues-  
tos serán denominados como ciclopentanos sustituidos. La de-  
signación de (3S) para la configuración del sustituyente hi-  
droxi en la cadena unida al carbono C-3 del anillo de ciclo-  
pentano fija la interrelación de ese sustituyente con los  
15 otros sustituyentes que llevan prefijos  $\alpha$  o  $\beta$  y, por lo tan-  
to, proporciona la configuración absoluta del compuesto como  
un todo.

El nuevo procedimiento para la producción de los nue-  
vos compuestos de fórmulas (A) y (B) es ilustrativamente re-  
20 presentado por las siguientes secuencias de reacción.

PREPARACION DE LOS COMPUESTOS DE FORMULA (A)



1

5

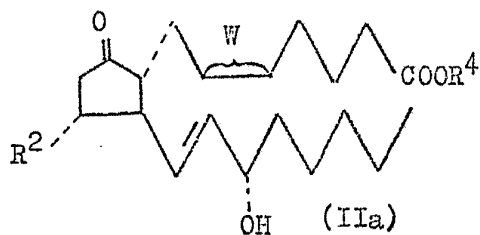
10

15

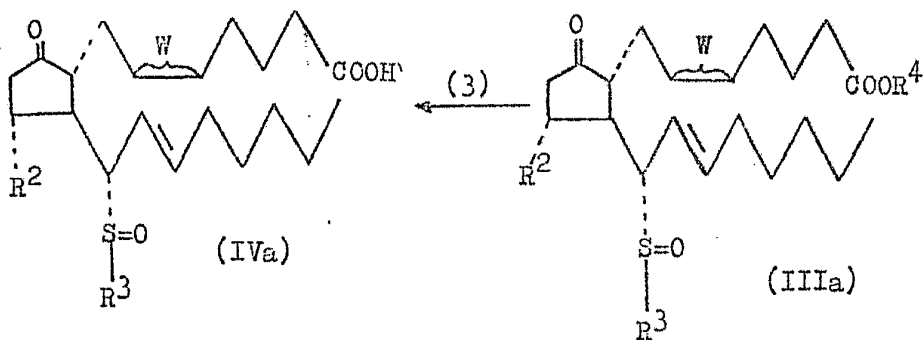
20

25

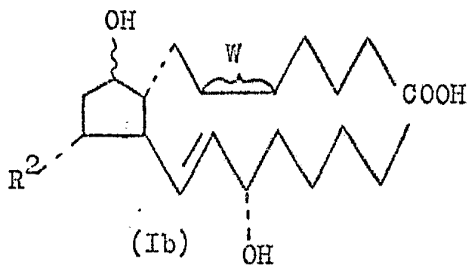
30



(2)



PREPARACION DE LOS COMPUESTOS DE FORMULA (B)



(1)

↓

1

5

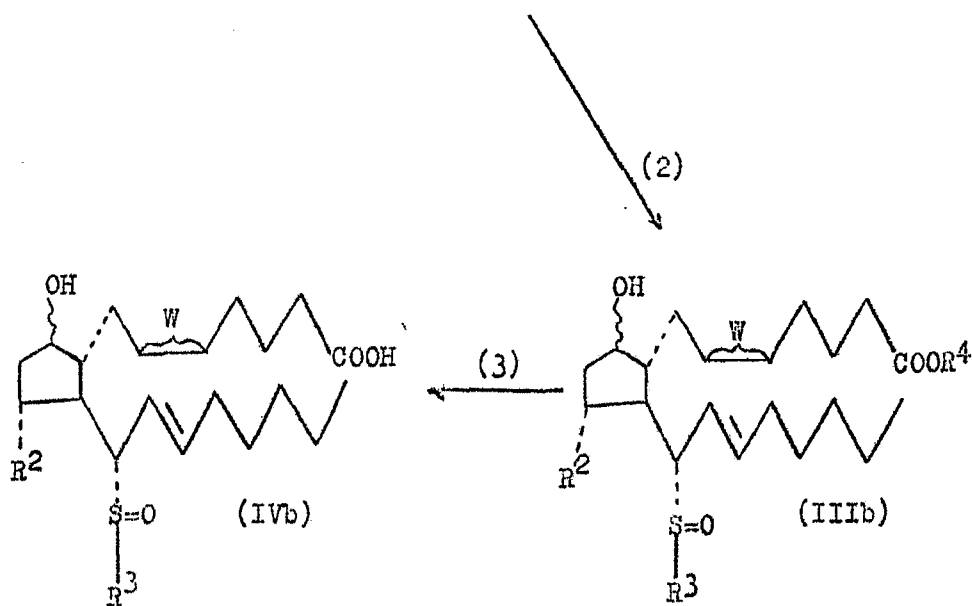
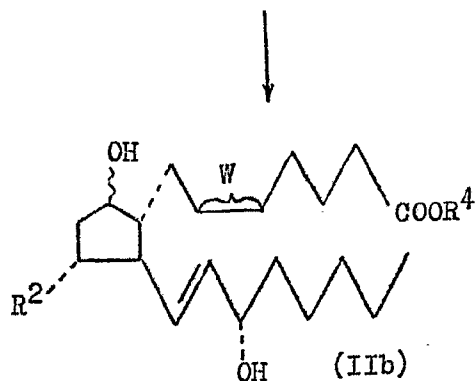
10

15

20

25

30



donde  $R^2$ ,  $R^3$  y  $W$  son los definidos anteriormente y  $R^4$  es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

Se observará que la Fórmula (A) es una combinación de las Fórmulas (IIIa) y (IVa) y la Fórmula (B) es una combinación de las Fórmulas (IIIb) y (IVb).

Los términos "alquilo de 1 a 6 átomos de carbono" o "alquilo de 1 a 3 átomos de carbono" incluyen los grupos alquilo de cadena lineal y ramificada y la línea de puntos (·) representa la configuración  $\alpha$ .

Los compuestos conocidos de Fórmula (Ia) son:  
2 $\alpha$ -(6-carboxihexil)-3 $\beta$ -[(3S)-hidroxi-trans-1-octenil]-1-oxo-ciclopentano (11-desoxi-PGE<sub>1</sub>),

- 1 2 $\alpha$ -(6-carboxi-cis-2-hexenil)-3 $\beta$ -[(3S)-hidroxi-trans-1-octenil]-1-oxociclopentano (11-desoxi-PGE<sub>2</sub>),  
2 $\alpha$ -(6-carboxihexil)-3 $\beta$ -[(3S)-hidroxi-trans-1-octenil]-4 $\alpha$ -  
hidroxi-1-oxociclopentano (PGE<sub>1</sub>) y  
5 2 $\alpha$ -(6-carboxi-cis-2-hexenil)-3 $\beta$ -[(3S)-hidroxi-trans-1-octenil]-4 $\alpha$ -hidroxi-1-oxociclopentano (PGE<sub>2</sub>).

Los compuestos conocidos de Fórmula (Ib) son:

- 2 $\alpha$ -(6-carboxihexil)-3 $\beta$ -[(3S)-hidroxi-trans-1-octenil]-1 $\alpha$ -  
hidroxiciclopentano (11-desoxi-PGF<sub>1 $\alpha$</sub> ),  
10 2 $\alpha$ -(6-carboxihexil)-3 $\beta$ -[(3S)-hidroxi-trans-1-octenil]-1 $\beta$ -  
hidroxiciclopentano (11-desoxi-PGF<sub>1 $\beta$</sub> ),  
2 $\alpha$ -(6-carboxi-cis-2-hexenil)-3 $\beta$ -[(3S)-hidroxi-trans-1-octenil]-1 $\alpha$ -hidroxiciclopentano (11-desoxi-PGF<sub>2 $\alpha$</sub> ),  
2 $\alpha$ -(6-carboxi-cis-2-hexenil)-3 $\beta$ -[(3S)-hidroxi-trans-1-octenil]-1 $\beta$ -hidroxiciclopentano (11-desoxi-PGF<sub>2 $\beta$</sub> ),  
15 2 $\alpha$ -(6-carboxihexil)-3 $\beta$ -[(3S)-hidroxi-trans-1-octenil]-4 $\alpha$ -  
hidroxi-1 $\alpha$ -hidroxiciclopentano (PGF<sub>1 $\alpha$</sub> ),  
2 $\alpha$ -(6-carboxihexil)-3 $\beta$ -[(3S)-hidroxi-trans-1-octenil]-4 $\alpha$ -  
hidroxi-1 $\beta$ -hidroxiciclopentano (PGF<sub>1 $\beta$</sub> ),  
20 2 $\alpha$ -(6-carboxi-cis-2-hexenil)-3 $\beta$ -[(3S)-hidroxi-trans-1-octenil]-4 $\alpha$ -hidroxi-1 $\alpha$ -hidroxiciclopentano (PGF<sub>2 $\alpha$</sub> ) y  
2 $\alpha$ -(6-carboxi-cis-2-hexenil)-3 $\beta$ -[(3S)-hidroxi-trans-1-octenil]-4 $\alpha$ -hidroxi-1 $\beta$ -hidroxiciclopentano (PGF<sub>2 $\beta$</sub> ).

25 Los compuestos de Fórmula (Ia) y (Ib) se convierten en sus ésteres alquílicos correspondientes, los compuestos de Fórmula (IIa) [y (IIb)], por tratamiento con un exceso de diazoalcano, v.g. diazometano, diazoetano, diazopropano, en éter o acetato de etilo o mezclas de los mismos, de forma convencional.

30 Los ésteres de Fórmula (IIa) [y (IIb)] se hacen reac-

1 cionar con un cloruro de sulfenilo sustituido de fórmula  
ClSR<sup>3</sup>, donde R<sup>3</sup> es el definido anteriormente, en presencia  
de una base amínica, v.g. trietilamina, N-metilpirrolidina,  
piridina, preferiblemente trietilamina, en un disolvente  
5 orgánico, v.g. éter dietílico, tetrahidrofurano, dimetoxi-  
etilenglicol, preferiblemente éter dietílico, a una tempe-  
ratura de 0 a 35°C, preferiblemente a la temperatura ambien-  
te (alrededor de 20°C) para obtener los ésteres de Fórmula  
(IIIIa) [y (IIIIb)].

10 Los cloruros de sulfenilo sustituidos adecuados de  
fórmula ClSR<sup>3</sup> son:

- cloruro de metilsulfenilo,
- cloruro de etilsulfenilo,
- cloruro de propilsulfenilo,
- 15 cloruro de isopropilsulfenilo,
- cloruro de n-butilsulfenilo,
- cloruro de isobutilsulfenilo,
- cloruro de n-pentilsulfenilo,
- cloruro de isopentilsulfenilo,
- 20 cloruro de n-hexilsulfenilo y similares,
- cloruro de ciclopentilsulfenilo,
- cloruro de ciclohexilsulfenilo,
- cloruro de cicloheptilsulfenilo,
- cloruro de clorometilsulfenilo,
- 25 cloruro de triclorometilsulfenilo,
- cloruro de trifluormetilsulfenilo,
- cloruro de clorodifluormetilsulfenilo,
- cloruro de diclorofluormetilsulfenilo,
- cloruro de β-cloroetilsulfenilo,
- 30 cloruro de α-cloroetilsulfenilo,

1                   cloruro de  $\alpha$ -cloro- $\beta$ -tricloroetilsulfenilo,  
                  cloruro de bencenosulfenilo,  
                  cloruro de p-toluensulfenilo,  
                  cloruro de p-clorobencenosulfenilo,  
5                   cloruro de 2,4-diclorobencenosulfenilo y  
                  cloruro de 2,5-diclorobencenosulfenilo.

                  Los ésteres de Fórmula (IIIa) [y (IIIb)] son hidro-  
lizados para obtener los correspondientes ácidos libres de  
Fórmula (IVa) [y (IVb)]. La hidrólisis de los ésteres se lle-  
10 va a cabo biológicamente, de preferencia enzimáticamente em-  
pleando un preparado de lipasa pancreática, para separar los  
grupos éster dando así los ácidos libres.

                  Los ácidos libres de Fórmula (IVa) [y (IVb)], también  
15 pueden ser administrados en forma de sus sales farmacéutica-  
mente aceptables, es decir, sales que no afectan significati-  
vamente de manera adversa a las propiedades farmacéuticas de  
los compuestos iniciales. Las sales adecuadas farmacéuticamen-  
te aceptables son, por ejemplo, las sales de sodio, potasio,  
aluminio, calcio, hierro, magnesio, amoníaco y similares. Las  
20 sales pueden prepararse por procedimientos convencionales y,  
por ejemplo, pueden ser preparadas convenientemente tratando  
los ácidos libres correspondientes con alrededor de un equi-  
valente molar de una base farmacéuticamente aceptable por ca-  
da equivalente molar de ácido libre. Las bases adecuadas far-  
25 macéuticamente aceptables son, por ejemplo, bicarbonato sódi-  
co, bicarbonato potásico, hidróxido amónico, trimetilamina,  
triethylamina, tripropilamina,  $\beta$ -(dimetilamino)etanol,  $\beta$ -(di-  
etilamino)etanol, arginina, lisina, cafeína, procaína y simi-  
30 lares. Típicamente, la reacción se lleva a cabo en solución  
acuosa, sola o en combinación con un disolvente orgánico

1 inerte miscible con agua, a una temperatura de unos 0 a 30°C,  
preferiblemente a la temperatura ambiente. Los disolventes  
orgánicos inertes miscibles con agua, típicos, son metanol,  
etanol, isopropanol, butanol, dioxano, tetrahidrofurano y  
5 similares. Las sales pueden ser preparadas por procedimien-  
tos convencionales de intercambio de ión.

Los compuestos de Fórmula (A) y (B) presentan activida-  
des biológicas similares a las de las prostaglandinas y, por  
lo tanto, son útiles en el tratamiento de los mamíferos en  
10 los casos en que está indicado el uso de prostaglandinas.  
Los compuestos (y sus sales farmacéuticamente aceptables)  
son broncodilatadores y, por lo tanto, son útiles en el tra-  
tamiento de los mamíferos por espasmos bronquiales o siempre  
que estén indicados los broncodilatadores intensos. Los com-  
15 puestos también son útiles para controlar o paliar la hiper-  
tensión en los mamíferos y además presentan una actividad  
depresora del sistema nervioso central en los mamíferos y  
son útiles como sedantes. Además, los compuestos son útiles  
para inducir el parto, en el embarazo y para inducir la mens-  
20 truación y corregir o reducir las anormalidades menstruales.  
Los compuestos también poseen propiedades anti-fertilizantes.  
Además, presentan actividad anti-inflamatoria y por lo tan-  
to son útiles como agentes anti-inflamatorios.

Los compuestos de Fórmulas (A) y (B) pueden ser adminis-  
25 trados en una amplia variedad de formas de dosificación,  
sólos o en combinación con otros medicamentos farmacéutica-  
mente compatibles, en forma de composiciones farmacéuticas  
adecuadas para la administración oral o parenteral o para  
la inhalación en el caso de los broncodilatadores. Los com-  
30 puestos son típicamente administrados como composiciones

1 farmacéuticas constituídas esencialmente por los compuestos  
y/o sales de la invención y un vehículo farmacéutico. El  
vehículo farmacéutico puede ser un producto sólido, líquido  
5 o un aerosol en el que el compuesto y/o su sal se disuelve,  
dispersa o suspende y opcionalmente puede contener pequeñas  
cantidades de preservativos y/o agentes reguladores del pH.  
Los preservativos adecuados que pueden ser utilizados son,  
por ejemplo, el alcohol bencílico y similares. Los agentes  
reguladores del pH adecuados son, por ejemplo, acetato sódico  
10 co y sales fosfóricas farmacéuticas y similares.

Las composiciones líquidas pueden estar, por ejemplo,  
en forma de soluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes o  
elixires. Las composiciones sólidas pueden adoptar la forma  
de tabletas, polvos, cápsulas, píldoras o similares, prefe-  
15 riblemente en forma de dosis unitarias para la administra-  
ción sencilla de dosis exactas. Los vehículos sólidos ade-  
cuados son, por ejemplo, las calidades farmacéuticas de al-  
midón, lactosa, sacarina sódica, talco, bisulfito sódico y  
similares.

20 Para la administración por inhalación los compuestos  
pueden ser administrados, por ejemplo, en forma de un aero-  
sol que contiene los compuestos o sus sales en un propelen-  
te inerte, junto con un co-disolvente (v.g. etanol) junto  
con preservativos y agentes reguladores del pH opcionales.  
25 Para más información general relativa a la administración  
por inhalación de los aerosoles remitimos a las patentes es-  
tadounidenses números 2.969.691 y 3.095.355.

Los compuestos de Fórmulas (A) y (B) son típicamente  
administrados a dosis de unos 0,01 a 10 mg por kg de peso  
30 corporal. La dosis efectiva precisa variará, naturalmente,

1 con la forma de administración, el estado que está siendo  
tratado y el huésped.

5 Se sobreentiende que cualquiera de los compuestos  
obtenidos pueden ser separados y/o purificados por cual-  
quier procedimiento adecuado de separación y/o purifica-  
ción como, por ejemplo, extracción, filtración, destila-  
ción, evaporación, cristalización, cromatografía en columna,  
cromatografía en capa fina y similares.

10 En los preparados y ejemplos descritos a continua-  
ción se ilustran específicamente los procedimientos típicos  
de separación y/o purificación. Sin embargo, también pueden  
ser utilizados otros procedimientos equivalentes de separa-  
ción y/o purificación como es lógico.

15 La invención se comprenderá mejor mediante las prepa-  
raciones y ejemplos no limitativos siguientes:

#### Preparación 1

20 Esta preparación ilustra los métodos de obtención de  
un preparado de lipasa pancreática que puede ser utilizado  
para escindir los grupos éster de los carboalcoxíciclopenta-  
25 nos. En esta preparación, se suspenden 10 g. de lipasa  
pancreática cruda [nota: Biochem. Biophysics Acta., v. 23,  
pág. 264 (1957)] en 65 ml de agua a 0°C. La suspensión se  
agita durante 1 hora a 0°C y después se centrifuga durante  
20 minutos a 10,000 x g. El líquido que sobrenada se separa  
y se mantiene a 0°C para utilizarlo posteriormente. El pre-  
cipitado se suspende de nuevo en 65 ml de agua a 0°C y se  
centrifuga como antes. Se separa el líquido que sobrenada y  
se combina con el líquido sobrenadante anteriormente obteni-  
do y después se agrega a 130 ml de una solución acuosa satu-  
30 rada de sulfato amónico a 0°C, con agitación y luego se deja

1 en reposo durante 5 minutos. A continuación la mezcla re-  
sultante se centrifuga a 10.000 x g durante 20 minutos. Se  
5 decanta el líquido que sobrenada y el precipitado se recoge  
y después se disuelve en agua suficiente para dar 125 ml  
de solución. Después se añaden 15 ml de una solución acuosa  
saturada de sulfato amónico a la solución acuosa anterior,  
dando una suspensión que luego se centrifuga a 10.000 x g  
durante 20 minutos. El líquido que sobrenada se recoge y se  
10 trata con 100 ml de sulfato amónico saturado formando una  
segunda suspensión que se divide en dos partes iguales. Ca-  
da una de las partes se centrifuga de nuevo durante 20 minu-  
tos a 10.000 x g y en cada caso se desprecia el líquido que  
sobrenada (decantación) y se recoge el precipitado. Cada  
precipitado se mantiene a 4°C antes de ser utilizado.

15 El preparado de lipasa pancreática para la escisión de  
los grupos éster se prepara después inmediatamente antes de  
ser utilizado, disolviendo uno de los precipitados ante-  
riores en 25 ml de una solución acuosa 0,1 M de cloruro só-  
dico y una solución 0,05 M de cloruro cálcico y después  
20 ajustando el pH a 7,0 mediante adición cuidadosa (es decir,  
valoración) de una solución acuosa 0,1 M de hidróxido só-  
dico.

EJEMPLO 1

Reacción (1)

25 A una solución de 100 mg de 2 $\alpha$ -(6-carboxihexil)-3 $\beta$ -  
[(3S)-hidroxi-trans-1-octenil]-1-oxociclopentano (Ia) en  
10 ml de éter/acetato de etilo (1:1 en volumen) se añade un  
exceso de diazometano etéreo y la mezcla de reacción se man-  
tiene a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Después  
30 se evapora a sequedad bajo vacío para dar 2 $\alpha$ -(6-carbometoxi-

1 hexil)-3 $\beta$ -[(3S)-hidroxi-trans-1-octenil]-1-oxociclopentano  
(IIa).

Análogamente, empleando una cantidad equivalente este-  
tequiométrica de otros compuestos de partida de Fórmula  
5 (Ia) [y (Ib)], es decir:

2 $\alpha$ -(6-carboxi-cis-2-hexenil)-3 $\beta$ -[(3S)-hidroxi-trans-1-octe-  
nil]-1-oxociclopentano,

2 $\alpha$ -(6-carboxihexil)-3 $\beta$ -[(3S)-hidroxi-trans-1-octenil]-4 $\alpha$ -  
hidroxi-1-oxociclopentano,

10 2 $\alpha$ -(6-carboxi-cis-2-hexenil)-3 $\beta$ -[(3S)-hidroxi-trans-1-  
octenil]-4 $\alpha$ -hidroxi-1-oxociclopentano,

2 $\alpha$ -(6-carboxihexil)-3 $\beta$ -[(3S)-hidroxi-trans-1-octenil]-1 $\alpha$ -hi-  
droxiciclopentano,

15 2 $\alpha$ -(6-carboxihexil)-3 $\beta$ -[(3S)-hidroxi-trans-1-octenil]-1 $\beta$ -  
hidroxiciclopentano,

2 $\alpha$ -(6-carboxi-cis-2-hexenil)-3 $\beta$ -[(3S)-hidroxi-trans-1-  
octenil]-1 $\alpha$ -hidroxiciclopentano,

2 $\alpha$ -(6-carboxi-cis-2-hexenil)-3 $\beta$ -[(3S)-hidroxi-trans-1-  
octenil]-1 $\beta$ -hidroxiciclopentano,

20 2 $\alpha$ -(6-carboxihexil)-3 $\beta$ -[(3S)-hidroxi-trans-1-octenil]-4 $\alpha$ -  
hidroxi-1 $\alpha$ -hidroxiciclopentano,

2 $\alpha$ -(6-carboxihexil)-3 $\beta$ -[(3S)-hidroxi-trans-1-octenil]-4 $\alpha$ -  
hidroxi-1 $\beta$ -hidroxiciclopentano,

25 2 $\alpha$ -(6-carboxi-cis-2-hexenil)-3 $\beta$ -[(3S)-hidroxi-trans-1-octenil]-  
4 $\alpha$ -hidroxi-1 $\alpha$ -hidroxiciclopentano y

2 $\alpha$ -(6-carboxi-cis-2-hexenil)-3 $\beta$ -[(3S)-hidroxi-trans-1-octe-  
nil]-4 $\alpha$ -hidroxi-1 $\beta$ -hidroxiciclopentano,

en lugar de 2 $\alpha$ -(6-carboxihexil)-3 $\beta$ -[(3S)-hidroxi-trans-1-  
octenil]-1-oxociclopentano, se obtienen:

30

---

- 1     2 $\alpha$ -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)-3 $\beta$ -[(3S)-hidroxi-trans-1-octenil]-1-oxociclopentano,  
2 $\alpha$ -(6-carbometoxihexil)-3 $\beta$ -[(3S)-hidroxi-trans-1-octenil]-4 $\alpha$ -hidroxi-1-oxociclopentano,
- 5     2 $\alpha$ -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)-3 $\beta$ -[(3S)-hidroxi-trans-1-octenil]-4 $\alpha$ -hidroxi-1-oxociclopentano, aceite, con un RMN:  $\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$  0,88 (3H, t), 3,64 (3H, s), 5,35 (2H, m), 5,56 (2H, m); espectro de masas: m/e 348 ( $M^+ - H_2O$ ), 330 ( $M^+ - 2H_2O$ );  $[\alpha]_D^{\text{CH}_3\text{OH}}$  -71,4°,
- 10    2 $\alpha$ -(6-carbometoxihexil)-3 $\beta$ -[(3S)-hidroxi-trans-1-octenil]-1 $\alpha$ -hidroxiciclopentano,  
2 $\alpha$ -(6-carbometoxihexil)-3 $\beta$ -[(3S)-hidroxi-trans-1-octenil]-1 $\beta$ -hidroxiciclopentano,
- 15    2 $\alpha$ -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)-3 $\beta$ -[(3S)-hidroxi-trans-1-octenil]-1 $\alpha$ -hidroxiciclopentano,  
2 $\alpha$ -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)-3 $\beta$ -[(3S)-hidroxi-trans-1-octenil]-1 $\beta$ -hidroxiciclopentano,  
2 $\alpha$ -(6-carbometoxihexil)-3 $\beta$ -[(3S)-hidroxi-trans-1-octenil]-4 $\alpha$ -hidroxi-1 $\alpha$ -hidroxiciclopentano,
- 20    2 $\alpha$ -(6-carbometoxihexil)-3 $\beta$ -[(3S)-hidroxi-trans-1-octenil]-4 $\alpha$ -hidroxi-1 $\beta$ -hidroxiciclopentano,  
2 $\alpha$ -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)-3 $\beta$ -[(3S)-hidroxi-trans-1-octenil]-4 $\alpha$ -hidroxi-1 $\alpha$ -hidroxiciclopentano y  
2 $\alpha$ -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)-3 $\beta$ -[(3S)-hidroxi-trans-1-octenil]-4 $\alpha$ -hidroxi-1 $\beta$ -hidroxiciclopentano.
- 25     De forma similar, sustituyendo el diazometano por diazoetano o diazopropano y empleando los compuestos apropiados de Fórmula (Ia) y (Ib) se producen los correspondientes ésteres etílico y propílico.
- 30

EJEMPLO 2

Reacción (2)

1  
5  
10  
15  
A una solución de 70 mg (0,20 milimoles) de 2 $\alpha$ -(6-carbometoxihexil)-3 $\beta$ -[(3S)-hidroxi-trans-1-octenil]-1-oxociclopentano (IIa) disueltos en 20 ml de éter dietílico seco conteniendo 76 mg (0,75 milimoles) de trietilamina, se añaden 40 mg (0,25 milimoles) de cloruro de p-toluensulfenilo recién destilado. La mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente hasta que desaparece el color amarillo (alrededor de 20 minutos) y se sigue por cromatografía en capa fina. Una vez completada la reacción, determinado por cromatografía en capa fina, el precipitado formado se filtra y el filtrado así obtenido se concentra y purifica por cromatografía preparativa en capa fina (eluyendo con acetato de etilo/hexano 2:3) para dar 2 $\alpha$ -(6-carbometoxihexil)-3 $\beta$ -[(1S)-p-tolilsulfenil-trans-2-octenil]-1-oxociclopentano (IIIa) que se purifica más por cromatografía en columna (empleando acetato de etilo/hexano) o cristalización en éter/hexano.

20  
25  
30  
Análogamente, empleando una cantidad equivalente estequiométrica de otros compuestos carbometoxi de fórmula (IIa) [y (IIb)] y en lugar de los 2 $\alpha$ -(6-carbometoxihexil)-3 $\beta$ -[(3S)-hidroxi-trans-1-octenil]-1-oxociclopentanos, a saber:  
2 $\alpha$ -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)-3 $\beta$ -[(3S)-hidroxi-trans-1-octenil]-1-oxociclopentano,  
2 $\alpha$ -(6-carbometoxihexil)-3 $\beta$ -[(3S)-hidroxi-trans-1-octenil]-4 $\alpha$ -hidroxi-1-oxociclopentano,  
2 $\alpha$ -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)-3 $\beta$ -[(3S)-hidroxi-trans-1-octenil]-4 $\alpha$ -hidroxi-1-oxociclopentano,  
2 $\alpha$ -(6-carbometoxihexil)-3 $\beta$ -[(3S)-hidroxi-trans-1-octenil]-1 $\alpha$ -hidroxiciclopentano,

- 1  $2\alpha$ -(6-carbometoxihexil)- $3\beta$ -[(3S)-hidroxi-trans-1-octenil]-  
1 $\beta$ -hidroxiciclopentano,  
 $2\alpha$ -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)- $3\beta$ -[(3S)-hidroxi-trans-  
1-octenil]-1 $\alpha$ -hidroxiciclopentano,  
5  $2\alpha$ -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)- $3\beta$ -[(3S)-hidroxi-trans-1-  
octenil]-1 $\beta$ -hidroxiciclopentano,  
 $2\alpha$ -(6-carbometoxihexil)- $3\beta$ -[(3S)-hidroxi-trans-1-octenil]-  
4 $\alpha$ -hidroxi-1 $\alpha$ -hidroxiciclopentano,  
 $2\alpha$ -(6-carbometoxihexil)- $3\beta$ -[(3S)-hidroxi-trans-1-octenil]-  
10 4 $\alpha$ -hidroxi-1 $\beta$ -hidroxiciclopentano,  
 $2\alpha$ -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)- $3\beta$ -[(3S)-hidroxi-trans-  
1-octenil]-4 $\alpha$ -hidroxi-1 $\alpha$ -hidroxiciclopentano y  
 $2\alpha$ -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)- $3\beta$ -[(3S)-hidroxi-trans-1-  
octenil]-4 $\alpha$ -hidroxi-1 $\beta$ -hidroxiciclopentano,  
15 se obtienen:  
 $2\alpha$ -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)- $3\beta$ -[(1S)-p-tolilsulfinil-  
trans-2-octenil]-1-oxociclopentano,  
 $2\alpha$ -(6-carbometoxihexil)- $3\beta$ -[(1S)-p-tolilsulfinil-trans-2-  
octenil]-4 $\alpha$ -hidroxi-1-oxociclopentano,  
20  $2\alpha$ -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)- $3\beta$ -[(1S)-p-tolilsulfinil-  
trans-2-octenil]-4 $\alpha$ -hidroxi-1-oxociclopentano, aceite,  
con un RMN:  $\delta$   $\text{CDCl}_3$  2,4 (3H, s), 3,64 (3H, s), 7,0-  
7,6 (4H, m); espectro de masas: m/e 452 ( $M^+$  - 2H<sub>2</sub>O),  
 $[\alpha]_D^{\text{THF}}$  + 11°,  
25  $2\alpha$ -(6-carbometoxihexil)- $3\beta$ -[(1S)-p-tolilsulfinil-trans-2-  
octenil]-1 $\alpha$ -hidroxiciclopentano,  
 $2\alpha$ -(6-carbometoxihexil)- $3\beta$ -[(1S)-p-tolilsulfinil-trans-2-  
octenil]-1 $\beta$ -hidroxiciclopentano,  
30  $2\alpha$ -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)- $3\beta$ -[(1S)-p-tolilsulfinil-  
trans-2-octenil]-1 $\alpha$ -hidroxiciclopentano,

1 2 $\alpha$ -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)-3 $\beta$ -[(1S)-p-tolilsulfinil-trans-2-octenil]-1 $\beta$ -hidroxiciclopentano,  
2 $\alpha$ -(6-carbometoxihexil)-3 $\beta$ -[(1S)-p-tolilsulfinil-trans-2-octenil]-4 $\alpha$ -hidroxi-1 $\alpha$ -hidroxiciclopentano,  
5 2 $\alpha$ -(6-carbometoxihexil)-3 $\beta$ -[(1S)-p-tolilsulfinil-trans-2-octenil]-4 $\alpha$ -hidroxi-1 $\beta$ -hidroxiciclopentano,  
2 $\alpha$ -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)-3 $\beta$ -[(1S)-p-tolilsulfinil-trans-2-octenil]-4 $\alpha$ -hidroxi-1 $\alpha$ -hidroxiciclopentano, y  
2 $\alpha$ -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)-3 $\beta$ -[(1S)-p-tolilsulfinil-trans-2-octenil]-4 $\alpha$ -hidroxi-1 $\beta$ -hidroxiciclopentano.  
10

De forma similar, sustituyendo los ésteres metílicos antes descritos por los ésteres etílicos y propílicos de Fórmula (IIa) [y (IIb)] se obtienen los correspondientes ésteres etílico y propílico de los compuestos 3 $\beta$ -[(1S)-p-tolilsulfinil-trans-2-octenil] de Fórmulas (IIIa) [y (IIIb)].  
15

Análogamente, empleando cualquiera de los otros cloruros de sulfenilo sustituidos de fórmula ClSR<sup>3</sup>, donde R<sup>3</sup> es el definido anteriormente (excepto R<sup>3</sup> = p-tolilo) en lugar del cloruro de p-toluensulfenilo y utilizando los diversos compuestos de Fórmulas (IIa) [y (IIb)] se obtienen los correspondientes compuestos 3 $\beta$ -[(1S)-sulfinil sustituido-trans-2-octenil] de Fórmula (IIIa) [y (IIIb)].  
20

EJEMPLO 3

Reacción (3)

25 Se mezclan 100 mg de 2 $\alpha$ -(6-carbometoxihexil)-3 $\beta$ -[(1S)-p-tolilsulfinil-trans-2-octenil]-1-oxociclopentano (IIIa) con 20 ml de un preparado de lipasa pancreática, obtenido de acuerdo con la Preparación 1, a la temperatura ambiente. La mezcla se emulsiona por sonificación durante 5 minutos  
30 y después se agita a la temperatura ambiente durante 30 mi-

1 nutos. La mezcla se vierte en 125 ml de acetona, se filtra y  
evapora a vacío y el residuo resultante se extrae cuatro ve-  
ces con 25 ml de acetato de etilo. Se combinan los extractos  
5 y se concentran por evaporación a vacío. El concentrado se  
cromatografía sobre placas de gel de sílice de capa fina em-  
pleando una mezcla 9:1 de cloroformo y metanol (en volumen).  
El producto se separa del gel de sílice con una mezcla 3:1  
(en volumen) de acetato de etilo/metanol. Después de filtrar  
y evaporar a vacío el disolvente, se obtiene 2 $\alpha$ -(6-carboxi-  
10 hexil)-3 $\beta$ -[(1S)-p-tolilsulfinil-trans-2-octenil]-1-oxoci-  
clopentano (IVa).

Análogamente, empleando una cantidad equivalente este-  
quiométrica de los otros ésteres metílicos de Fórmula (IIIa)  
[y (IIIb)] en lugar del 2 $\alpha$ -(6-carbometoxihexil)-3 $\beta$ -[(1S)-p-  
15 tolilsulfinil-trans-2-octenil]-1-oxociclopentano, es decir:  
2 $\alpha$ -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)-3 $\beta$ -[(1S)-p-tolilsulfinil-  
trans-2-octenil]-1-oxociclopentano,  
2 $\alpha$ -(6-carbometoxihexil)-3 $\beta$ -[(1S)-p-tolilsulfinil-trans-2-  
20 octenil]-4 $\alpha$ -hidroxi-1-oxociclopentano,  
2 $\alpha$ -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)-3 $\beta$ -[(1S)-p-tolilsulfinil-  
trans-2-octenil]-4 $\alpha$ -hidroxi-1-oxociclopentano,  
2 $\alpha$ -(6-carbometoxihexil)-3 $\beta$ -[(1S)-p-tolilsulfinil-trans-2-  
25 octenil]-1 $\alpha$ -hidroxociclopentano,  
2 $\alpha$ -(6-carbometoxihexil)-3 $\beta$ -[(1S)-p-tolilsulfinil-trans-2-  
octenil]-1 $\beta$ -hidroxociclopentano,  
2 $\alpha$ -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)-3 $\beta$ -[(1S)-p-tolilsulfinil-  
trans-2-octenil]-1 $\alpha$ -hidroxociclopentano,  
2 $\alpha$ -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)-3 $\beta$ -[(1S)-p-tolilsulfinil-  
30 trans-2-octenil]-1 $\beta$ -hidroxociclopentano,

---

- 1 2 $\alpha$ -(6-carbometoxihexil)-3 $\beta$ -[(1S)-p-tolilsulfinil-trans-2-octenil]-4 $\alpha$ -hidroxi-1 $\alpha$ -hidroxiciclopentano,  
2 $\alpha$ -(6-carbometoxihexil)-3 $\beta$ -[(1S)-p-tolilsulfinil-trans-2-octenil]-4 $\alpha$ -hidroxi-1 $\beta$ -hidroxiciclopentano,
- 5 2 $\alpha$ -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)-3 $\beta$ -[(1S)-p-tolilsulfinil-trans-2-octenil]-4 $\alpha$ -hidroxi-1 $\alpha$ -hidroxiciclopentano, y  
2 $\alpha$ -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)-3 $\beta$ -[(1S)-p-tolilsulfinil-trans-2-octenil]-4 $\alpha$ -hidroxi-1 $\beta$ -hidroxiciclopentano,  
se obtienen:
- 10 2 $\alpha$ -(6-carboxi-cis-2-hexenil)-3 $\beta$ -[(1S)-p-tolilsulfinil-trans-2-octenil]-1-oxociclopentano,  
2 $\alpha$ -(6-carboxihexil)-3 $\beta$ -[(1S)-p-tolilsulfinil-trans-2-octenil]-4 $\alpha$ -hidroxi-1-oxociclopentano,  
2 $\alpha$ -(6-carboxi-cis-2-hexenil)-3 $\beta$ -[(1S)-p-tolilsulfinil-trans-2-octenil]-4 $\alpha$ -hidroxi-1-oxociclopentano,
- 15 2 $\alpha$ -(6-carboxihexil)-3 $\beta$ -[(1S)-p-tolilsulfinil-trans-2-octenil]-1 $\alpha$ -hidroxiciclopentano,  
2 $\alpha$ -(6-carboxihexil)-3 $\beta$ -[(1S)-p-tolilsulfinil-trans-2-octenil]-1 $\beta$ -hidroxiciclopentano,
- 20 2 $\alpha$ -(6-carboxi-cis-2-hexenil)-3 $\beta$ -[(1S)-p-tolilsulfinil-trans-2-octenil]-1 $\alpha$ -hidroxiciclopentano,  
2 $\alpha$ -(6-carboxi-cis-2-hexenil)-3 $\beta$ -[(1S)-p-tolilsulfinil-trans-2-octenil]-1 $\beta$ -hidroxiciclopentano,
- 25 2 $\alpha$ -(6-carboxihexil)-3 $\beta$ -[(1S)-p-tolilsulfinil-trans-2-octenil]-4 $\alpha$ -hidroxi-1 $\alpha$ -hidroxiciclopentano,  
2 $\alpha$ -(6-carboxihexil)-3 $\beta$ -[(1S)-p-tolilsulfinil-trans-2-octenil]-4 $\alpha$ -hidroxi-1 $\beta$ -hidroxiciclopentano,
- 30 2 $\alpha$ -(6-carboxi-cis-2-hexenil)-3 $\beta$ -[(1S)-p-tolilsulfinil-trans-2-octenil]-4 $\alpha$ -hidroxi-1 $\alpha$ -hidroxiciclopentano, y
-

1 2 $\alpha$ -(6-carboxi-cis-2-hexenil)-3 $\beta$ -[(1S)-p-tolilsulfinil-trans-  
2-octenil]-4 $\alpha$ -hidroxi-1 $\beta$ -hidroxiciclopentano,

Análogamente, los otros ésteres [(1S)-sulfinil sus-  
5 tituído-trans-2-octenil]-metílicos de Fórmula (IIIa) y  
[(IIIb)] se convierten en sus correspondientes ácidos libres.

De forma similar, los ésteres etílico o propílico de  
los compuestos [(1S)-p-tolilsulfinil-trans-2-octenil]- y  
[(1S)-sulfinil sustituído-trans-2-octenil] se convierten  
en sus correspondientes ácidos libres.

10 EJEMPLO 4

Este ejemplo ilustra métodos de preparación de las  
sales de la invención. Se añaden 2,0 ml de una solución  
acuosa de bicarbonato sódico 0,1 N a una solución que con-  
tiene 92 mg de 2 $\alpha$ -(6-carboxihexil)-3 $\beta$ -[(1S)-p-tolilsulfinil-  
15 trans-2-octenil]-1-oxociclopentano, (IVa), en 5 ml de me-  
tanol y la mezcla resultante se agita a la temperatura am-  
biente durante 1 hora. Después la mezcla se evapora a se-  
quedad bajo presión reducida dando la sal sódica de 2 $\alpha$ -  
(6-carboxihexil)-3 $\beta$ -[(1S)-p-tolilsulfinil-trans-2-octenil]-  
20 1-oxociclopentano.

Análogamente, siguiendo el mismo procedimiento pero  
empleando 1,0 equivalentes molares de bicarbonato potásico  
(en forma de solución acuosa 0,1 N) en lugar de bicarbonato  
sódico, se prepara la sal potásica de 2 $\alpha$ -(6-carboxihexil)-  
25 3 $\beta$ -[(1S)-p-tolilsulfinil-trans-2-octenil]-1-oxociclopentano.

Análogamente, siguiendo el mismo procedimiento, se  
preparan respectivamente la correspondientes sales de so-  
dio y potasio de los ácidos libres obtenidos en el Ejem-  
plo 3.

DATOS BIOLÓGICOS

El 2 $\alpha$ -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)-3 $\beta$ -[(1S)-p-tolil-sulfinil-trans-2-octenil]-4 $\alpha$ -hidroxi-1-oxociclopentano es activo como broncodilatador, según se mide por el Ensayo E<sup>1</sup> descrito a continuación.

ENSAYO E<sup>1</sup>

Ensayo I.V. para determinar la actividad broncodilatadora en cobayas (ataque I.V. con histamina)

Materiales y métodos

Unos cobayas hembra con un peso de 400-500 g se anestesian con uretano (1 g/kg, IP) y se canulan la tráquea y la vena yugular. La cánula traqueal (tubo de plástico) se conecta a un ventilador Harvard y a un transductor de presión para medir los cambios en la resistencia respiratoria. La cánula yugular (aguja de 22 g) permite la inyección de los materiales administrados por vía intravenosa. Los registros se realizan mediante un biógrafo Harvard. Se administra un ataque patrón con histamina para determinar la sensibilidad del animal a la histamina. Cinco minutos más tarde se administra el material de ensayo seguido de un segundo ataque con histamina en el momento indicado después de administrar el material de ensayo. Se producen ataques repetidos con histamina en la forma indicada para determinar la duración de la acción del material ensayado. La histamina se administra en 0,2 ml de solución salina regulada mientras que el material de ensayo se administra en agua.

Punto final

El porcentaje de inhibición de la respuesta a la histamina se determina midiendo la altura máxima de la línea de resistencia respiratoria después de la administración de

1 la histamina, con y sin el agente de ensayo.

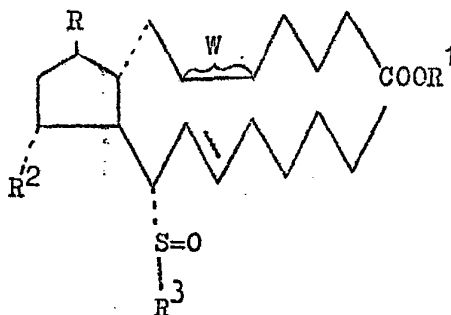
Evidentemente pueden introducirse muchas modificaciones en la invención descrita aquí y en las reivindicaciones sin apartarse de su espíritu y alcance.

5 En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1.- Un método de preparación de compuestos  $3\beta$ -[(1S)-sulfinil sustituido-trans-2-octenílicos] de fórmula:

10



15

donde

20

R es un grupo oxo o el grupo  $\begin{matrix} \text{OH} \\ | \\ \text{C} \end{matrix}$ ;

R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

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

25

R<sup>3</sup> es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo 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, 2,5-diclorofenilo;

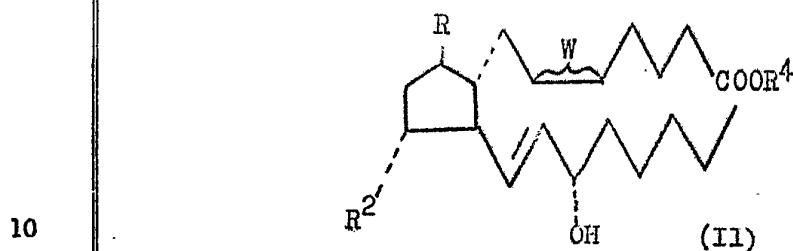
30

W es un enlace saturado o un doble enlace cis; la línea ondulada ( $\xi$ ) representa la configura-

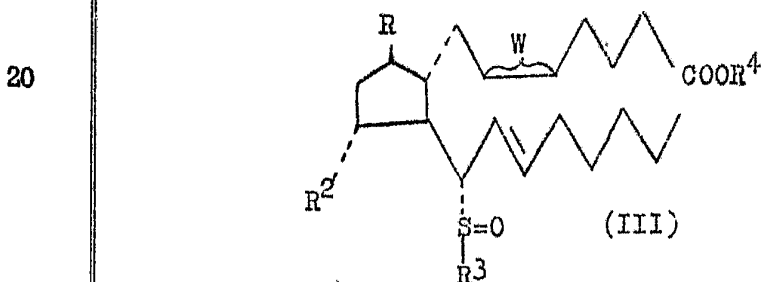
1 ción  $\alpha\beta$ ; y sus sales no tóxicas y farmacéuticamente acep-  
tables cuando  $R^1$  es hidrógeno;

cuyo procedimiento consiste en:

5 (a) tratar los compuestos  $3\beta$ - $\zeta$ (3S)-hidroxi-  
trans-1-octenílicos  $\zeta$  de fórmula:



15 donde R,  $R^2$ , W y la línea ondulada ( $\zeta$ ) son los definidos  
anteriormente y  $R^4$  es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,  
con un compuesto de cloruro de sulfenilo sustituido de fór-  
mula  $ClSR^3$  donde  $R^3$  es el definido anteriormente, en pre-  
sencia de una base amínica, para obtener los compuestos  $3\beta$ -  
 $\zeta$ (1S)- sulfinil sustituido-trans-2-octenílicos  $\zeta$  de fórmu-  
la:

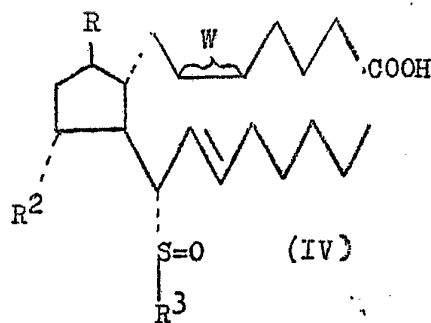


25 donde R,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , W y la línea ondulada ( $\zeta$ ) son los de-  
finidos anteriormente,

(b) hidrolizar biológicamente los compuestos  
de Fórmula (III) para obtener los compuestos  $3\beta$ - $\zeta$ (1S)- sul-  
30 finil sustituido-trans-2-octenílicos  $\zeta$  de fórmula:

1

5



donde R, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, W y la línea ondulada ({} son los defini-  
dos anteriormente y

10

(c) opcionalmente convertir los compuestos de  
Fórmula (IV) en sus correspondientes sales no tóxicas y  
farmacéuticamente aceptables.

15

2.- Un procedimiento según la reivindicación  
1, para la preparación de 2 $\alpha$ -(6-carboxihexil)-3 $\beta$  - $\square$ (1S)-p-  
tolilsulfinil-trans-2-octenil  $\gamma$ -1-oxociclopentano.

20

3.- Un procedimiento según la reivindicación  
1, para la preparación de 2 $\alpha$ -(6-carbometoxihexil)-3 $\beta$  - $\square$ (1S)  
-p-tolilsulfinil-trans-2-octenil  $\gamma$ -1-oxociclopentano.

25

4.- Un procedimiento según la reivindicación  
1, para la preparación de 2 $\alpha$ -(6-carboxi-cis-2-hexenil)-3 $\beta$  -  
 $\square$ (1S)-p-tolilsulfinil-trans-2-octenil  $\gamma$ -1-oxociclopentano.

30

5.- Un procedimiento según la reivindicación  
1, para la preparación de 2 $\alpha$ -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)-  
3 $\beta$  - $\square$ (1S)-p-tolilsulfinil-trans-2- octenil  $\gamma$ -1-oxociclopen-  
tano.

6.- Un procedimiento según la reivindicación  
1, para la preparación de 2 $\alpha$ -(6-carboxihexil)-3 $\beta$  - $\square$ (1S)-p-  
tolilsulfinil-trans-2-octenil  $\gamma$ -4 $\alpha$ -hidroxi-1-oxociclopentano.

7.- Un procedimiento según la reivindicación  
1, para la preparación de 2 $\alpha$ -(6-carbometoxihexil)-3 $\beta$  - $\square$ (1S)  
-p-tolilsulfinil-trans-2-octenil  $\gamma$ -4 $\alpha$ -hidroxi-1-oxociclopen-

1 tano.

8.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de  $2\alpha$ -(6-carboxi-cis-2-hexenil)- $3\beta$  -  $\angle$ (1S)-p-tolilsulfinil-trans-2-octenil  $\gamma$ - $4\alpha$ -hidroxi-1-oxociclopentano.

9.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de  $2\alpha$ -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)- $3\beta$  -  $\angle$ (1S)-p-tolilsulfinil-trans-2-octenil  $\gamma$ - $4\alpha$ -hidroxi-1-oxociclopentano.

10 10.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de  $2\alpha$ -(6-carboxihexil)- $3\beta$  -  $\angle$ (1S)-p-tolilsulfinil-trans-2-octenil  $\gamma$ - $1\alpha$ -hidroxiciclopentano.

11.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de  $2\alpha$ -(6-carbometoxihexil)- $3\beta$  -  $\angle$ (1S) -p-tolilsulfinil-trans-2-octenil  $\gamma$ - $1\alpha$ -hidroxiciclopentano.

12.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de  $2\alpha$ -(6-carboxi-cis-2-hexenil)-  $3\beta$  -  $\angle$ (1S)-p-tolilsulfinil-trans-2-octenil  $\gamma$ - $1\alpha$ -hidroxiciclopentano.

20 13.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de  $2\alpha$ -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)- $3\beta$  -  $\angle$ (1S)-p-tolilsulfinil-trans-2-octenil  $\gamma$ - $1\alpha$ -hidroxiciclopentano.

25 14.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de  $2\alpha$ -(6-carboxihexil)- $3\beta$  -  $\angle$ (1S)-p-tolilsulfinil-trans-2-octenil  $\gamma$ - $4\alpha$ -hidroxi- $1\alpha$ -hidroxiciclopentano.

30 15.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de  $2\alpha$ -(6-carbometoxihexil)- $3\beta$  -  $\angle$ (1S) -p-tolilsulfinil-trans-2-octenil  $\gamma$ - $4\alpha$ -hidroxi- $1\alpha$ -hidroxici-

1 clopentano.

5 16.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de  $2\alpha$ -(6-carboxi-cis-2-hexenil)- $3\beta$ - $\square$ (1S)-p-tolilsulfinil-trans-2-octenil  $\gamma$ - $4\alpha$ -hidroxi- $1\alpha$ -hidroxiciclopentano..

17.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de  $2\alpha$ -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)- $3\beta$ - $\square$ (1S)-p-tolilsulfinil-trans-2-octenil  $\gamma$ - $4\alpha$ -hidroxi- $1\alpha$ -hidroxiciclopentano.

10 18.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de  $2\alpha$ -(6-carboxihexil)- $3\beta$ - $\square$ (1S)-p-tolilsulfinil-trans-2-octenil  $\gamma$ - $1\beta$ -hidroxiciclopentano.

15 19.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de  $2\alpha$ -(6-carbometoxihexil)- $3\beta$ - $\square$ (1S)-p-tolilsulfinil-trans-2-octenil  $\gamma$ - $1\beta$ -hidroxiciclopentano.

20 20.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de  $2\alpha$ -(6-carboxi-cis-2-hexenil)- $3\beta$ - $\square$ (1S)-p-tolilsulfinil-trans-2-octenil  $\gamma$ - $1\beta$ -hidroxiciclopentano.

21.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de  $2\alpha$ -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)- $3\beta$ - $\square$ (1S)-p-tolilsulfinil-trans-2-octenil  $\gamma$ - $1\beta$ -hidroxiciclopentano.

25 22.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de  $2\alpha$ -(6-carboxihexil)- $3\beta$ - $\square$ (1S)-p-tolilsulfinil-trans-2-octenil  $\gamma$ - $4\alpha$ -hidroxi- $1\beta$ -hidroxiciclopentano.

30 23.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de  $2\alpha$ -(6-carbometoxihexil)- $3\beta$ - $\square$ (1S)-p-tolilsulfinil-trans-2-octenil  $\gamma$ - $4\alpha$ -hidroxi- $1\beta$ -hidroxiciclopentano.

1

pentano.

5

24.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de  $2\alpha$ -(6-carboxi-cis-2-hexenil)- $3\beta$ - $\left[ (1S)\text{-p-tolilsulfinil-trans-2-octenil} \right]$ - $4\alpha$ -hidroxi- $1\beta$ -hidroxiciclopentano.

10

25.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de  $2\alpha$ -(6-carbometoxi-cis-2-hexenil)- $3\beta$ - $\left[ (1S)\text{-p-tolilsulfinil-trans-2-octenil} \right]$ - $4\alpha$ -hidroxi- $1\beta$ -hidroxiciclopentano.

15

26.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por: UN METODO DE PREPARACION DE COMPUESTOS  $3\beta$ - $\left[ (1S)\text{-SULFINIL SUSTITUIDO TRANS-2-OCTENILICOS} \right]$ .

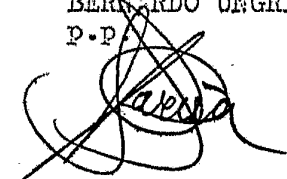
Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de treinta y una páginas mecanografiadas.

Madrid, 4 de Junio de 1975

BERNARDO UNGRIA

P.P.

20



25

30