

# memoria descriptiva

COYC

CLASE DE REGISTRO

Una Patente de Invención, por veinte años en España.

NOMBRE Y NACIONALIDAD DEL SOLICITANTE

The Upjohn Company  
-Sociedad EE.UU.-

RESIDENCIA Y DOMICILIO

Kalamazoo Mich 49001  
301 Henrietta Street.

OBJETO

"Procedimiento para preparar compuestos de prostaglandina ópticamente activos".

Prioridades

Solicitud Patentes EE.UU. Serie Nº	418.387	del	23.11.1973
"	"	"	"
"	"	"	"
"	"	"	"
"	"	"	"

Inventor

D. Walter MOROZOWICH. (Nacionalidad EE.UU.).

**POOR  
QUALITY**

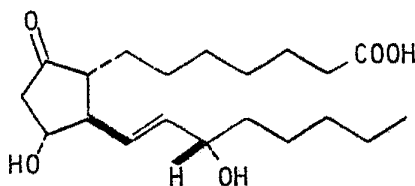
EXTRACTO DE LA ESPECIFICACION

Se exponen ésteres fenílicos y naftílicos substituidos de PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGA<sub>1</sub>, PGA<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub> y los análogos de prostaglandina substituidos con 15-alquilo y 15(R)-15-alquilo de las prostaglandinas anteriores que se presentan en la naturaleza, sus formas racémicas y procesos para su producción. Los compuestos son útiles para los mismos propósitos farmacológicos que los ácidos libres originales y son también útiles como un medio para obtener las formas altamente purificadas de los ácidos libres.

FUNDAMENTO DE LA INVENCIÓN

Esta invención se refiere a nuevos ésteres fenílicos y naftílicos substituidos de prostaglandina E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>), prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), prostaglandina A<sub>1</sub> (PGA<sub>1</sub>), prostaglandina A<sub>2</sub> (PGA<sub>2</sub>), y prostaglandina F<sub>2α</sub> (PGF<sub>2α</sub>), los análogos de prostaglandina substituidos con 15-alquilo y 15(R)-15-alquilo de las prostaglandinas anteriores que se presentan en la naturaleza, sus formas racémicas y procesos para su producción.

PGE<sub>1</sub> se representa por la fórmula:

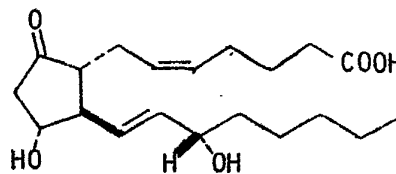


1

Un nombre sistemático para PGE<sub>1</sub> es ácido 7-{3 $\alpha$ -hidroxi-2 $\beta$ -[(3S)-3-hidroxi-trans-1-octenil]-5-oxo-1 $\alpha$ -ciclopentil]-heptanoico.

PGE<sub>2</sub> se representa por la fórmula:

5



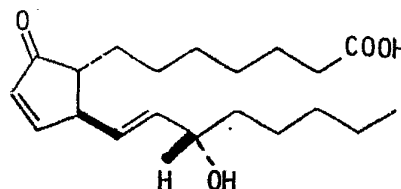
II

10

Un nombre sistemático para PGE<sub>2</sub> es ácido 7-{3 $\alpha$ -hidroxi-2 $\beta$ -[(3S)-3-hidroxi-trans-1-octenil]-5-oxo-1 $\alpha$ -ciclopentil]-cis-5-heptenoico.

PGA<sub>1</sub> se representa por la fórmula:

15



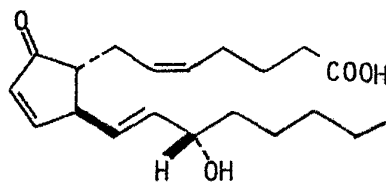
III

20

Un nombre sistemático para PGA<sub>1</sub> es ácido 7-{2 $\beta$ -[(3S)-3-hidroxi-trans-1-octenil]-5-oxo-1 $\alpha$ -ciclo-3-pentenil]-heptanoico.

PGA<sub>2</sub> se representa por la fórmula:

25



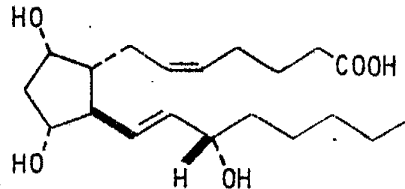
IV

30

Un nombre sistemático para  $\text{PGA}_2$  es ácido 7-{2 $\beta$ -[(3S)-3-hidroxi-trans-1-octenil]-5-oxo-1 $\alpha$ -ciclo-3-pentenil}-cis-5-heptenoico.

$\text{PGF}_{2\alpha}$  se representa por la fórmula:

5



10

Un nombre sistemático para  $\text{PGF}_{2\alpha}$  es ácido 7-{3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -dihidroxi-2 $\beta$ -[(3S)-3-hidroxi-trans-1-octenil]-1 $\alpha$ -ciclopentil}-cis-5-heptenoico.

15

$\text{PGE}_1$  y  $\text{PGE}_2$  son conocidos de ser útiles en una variedad de propósitos farmacológicos y médicos, por ejemplo, inducción de la labor del parto y aborto de animales preñados incluyendo seres humanos, regulación menstrual tanto de animales preñados como no preñados incluyendo seres humanos, reducción y control de la secreción gástrica y como un agente hipotensor para reducir la presión sanguínea en mamíferos incluyendo seres humanos. Ver Bergstrom y col., Pharmacol. Rev. 20, 1, (1968) y las referencias allí citadas. Respecto a  $\text{PGE}_1$  racémico y  $\text{PGE}_2$  racémico, ver por ejemplo, W. P. Schneider y col., J. Am. Chem. Soc, 91, 5372 (1969).

25

$\text{PGA}_1$  y  $\text{PGA}_2$  son conocidos de ser útiles en una variedad de propósitos farmacológicos y médicos, por ejemplo, para reducir y controlar la secreción gástrica excesiva, aumentar el flujo de sangre en el riñón de mamíferos, como en el caso de disfunción renal,

30

1

para controlar el espasmo y facilitar la respiración en padecimientos asmáticos, y como un agente hipotensor para reducir la presión sanguínea en mamíferos incluyendo seres humanos. Ver Bergstrom y col., citado anteriormente. Respecto a  $PGA_1$  racémico, ver por ejemplo, P.W. Ramwell, Nature 221,1251 (1969). Respecto a  $PGA_2$  racémico, ver por ejemplo, J. Martel y col., Tetrahedron Lett. 1491 (1972).

5

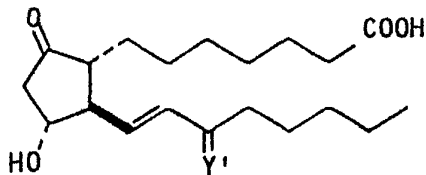
10

$PGF_{2\alpha}$  es conocido de ser útil en una variedad de propósitos farmacológicos y médicos, por ejemplo inducción de la labor del parto y aborto de animales preñados, incluyendo seres humanos, regulación menstrual tanto de animales preñados como no preñados, incluyendo seres humanos y reducir y controlar la secreción gástrica. Ver Bergstrom y col., citado anteriormente. Respecto a  $PGF_{2\alpha}$  racémico, ver por ejemplo E.S. Corey y col., J. Am. Chem. Soc., 91, 5675 (1969).

15

El análogo 15-alkil- $PGE_1$  y su 15(R) epímero se representan por la fórmula:

20



VI

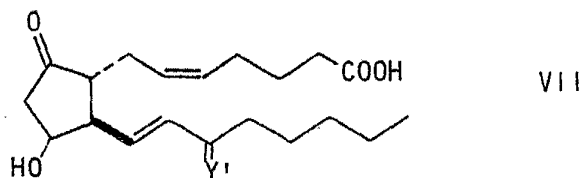
25

30

1

El análogo 15-alquil-PGE<sub>2</sub> y su epímero 15(R) se representan por la fórmula:

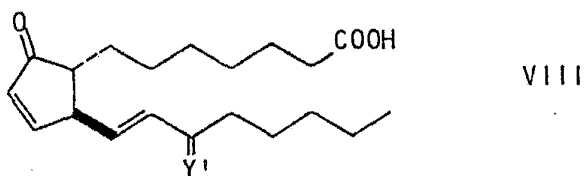
5



10

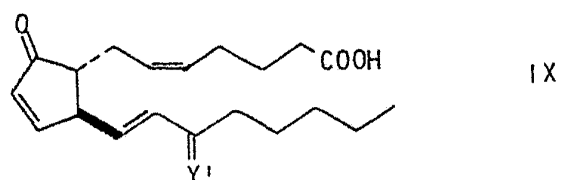
El análogo 15-alquil-PGA<sub>1</sub> y su epímero 15(R) se representan por la fórmula:

15



El análogo 15-alquil-PGA<sub>2</sub> y su epímero 15(R) se representan por la fórmula:

20



25

30

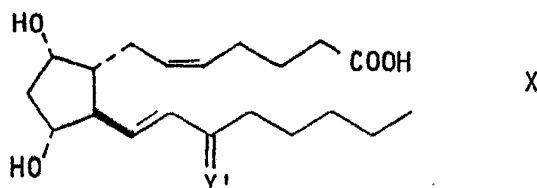
1

-7-

3086-F

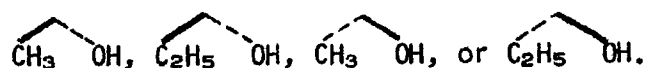
El análogo 15-alquil-PGF<sub>2α</sub> y su epímero 15(R) se representan por la fórmula:

5



10

en donde Y' es:



15

Se sigue la convención usual en donde la línea punteada de unión del hidroxilo a la cadena lateral en el carbono 15 indica la configuración natural o "S" y la línea entera gruesa de unión del hidroxilo indica la configuración epi o "R". Ver por ejemplo, Nugteren y col., Nature 212, 38 (1966) y Cahn, J. Chem. Ed. 41, 116 (1964).

20

Los análogos 15-alquil y 15(R)-15-alquil-PGE<sub>1</sub>, -PGE<sub>2</sub> y -PGF<sub>2α</sub> son conocidos en sus formas ópticamente activas y racémicas. Ver por ejemplo Patente de E.U.A. 3,728,382. Los análogos 15-alquil y 15(R)-15-alquil-PGA<sub>1</sub> y -PGA<sub>2</sub> son conocidos en sus formas ópticamente activas y racémicas. Ver por ejemplo Patente Belga 772,584, Derwent Farmdoc No. 19694T. Estos análogos son también útiles para los propósitos farmacológicos antes descritos.

25

Se conocen ésteres de los compuestos anteriores en donde el átomo de hidrógeno del grupo carboxilo se reemplaza por un grupo

30

1

hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido. Entre estos se encuentran el éster metílico de  $PGE_1$  (B. Samuelsson, J. Biol. Chem. 238, 3229 [1963]), (ver también Patente de E.U.A. 3,069,322), los ésteres metílicos de 15-metil- $PGE_1$  y dl-15-metil- $PGE_1$  (G.L. Bundy y col., Ann. N.Y. Acad. Sci. 180, 76 [1971]), el éster etílico de  $PGE_1$  (R. Ryhage y col., Biochem Biophys. Res. Commun. 19, 279 [1965]), y el éster octafluoro-1-pentílico de  $PGE_1$  (Patente Belga 775,106, Derwent Farmdoc No. 33705T); el éster metílico de  $PGE_2$  (B.

5

10

Samuelsson, J. Biol. Chem. 238, 3229 [1963]), el éster metílico de 15-metil- $PGE_2$  (E.W. Yankee y col., J. Am. Chem. Soc. 94, 3651 - [1972]), el éster decílico de  $PGE_2$  (Patente Belga 765,732, Derwent Farmdoc No. 67580S), el éster 2-fenoxietílico de  $PGE_2$  (Patente

15

Belga 776,294, Derwent Farmdoc No. 39011T), los ésteres fenílico y alquil-fenílico de  $PGE_2$  (Especificación Británica 1,282,661, ver Derwent Farmdoc No. 67438R) y el éster p-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-fenílico de  $PGE_2$  y éster  $\alpha$ -(y  $\beta$ -)naftílico de  $PGE_2$  y el éster 5,6,7,8-tetrahidro-2-naftílico de  $PGE_2$  (Patente Belga 775,106, Derwent

20

Farmdoc No. 33705T); el éster metílico de  $PGA_1$  y  $PGA_2$  (J. P. Lee y col., Biochem. J. 105, 1251 [1967]); el éster metílico de  $PGF_{2\alpha}$  (B. Samuelsson, J. Biol. Chem. 238, 3229 [1963]), el éster metílico de  $PGF_{2\alpha}$  racémico (E. J. Corey y col., J. Am. Chem. Soc. 91, 5675

25

[1969]), el éster metílico de 15-metil- $PGF_{2\alpha}$  (E. W. Yankee y col., J. Am. Chem. Soc. 94, 3651 [1972]), los ésteres fenílico, alquil-fenílico, y l-naftílico de  $PGF_{2\alpha}$  (Especificación Británica 1,040,544, ver Derwent Farmdoc. No. 22,599), y el éster  $\alpha$ -naftílico de  $PGF_{2\alpha}$ .

30

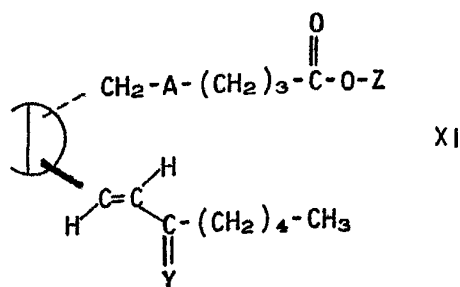
(Patente Belga 775,106, ver Derwent Farmdoc No. 33705T).

RESUMEN DE LA INVENCION

Es el propósito de esta invención proporcionar nuevos derivados esterificados de prostaglandina PGE<sub>1</sub>, 15-alkuil-PGE<sub>1</sub>, 15(R)-15-alkuil-PGE<sub>1</sub>, prostaglandina PGE<sub>2</sub>, 15-alkuil-PGE<sub>2</sub>, 15(R)-15-alkuil-PGE<sub>2</sub>, prostaglandina PGA<sub>1</sub>, 15-alkuil-PGA<sub>1</sub>, 15(R)-15-alkuil-PGA<sub>1</sub>, prostaglandina PGA<sub>2</sub>, 15-alkuil-PGA<sub>2</sub>, 15(R)-15-alkuil-PGA<sub>2</sub>, prostaglandina PGF<sub>2α</sub>, 15-alkuil-PGF<sub>2α</sub>, 15(R)-15-alkuil-PGF<sub>2α</sub>, y sus formas racémicas.

Es además el propósito proporcionar dichos ésteres como ésteres de fenoles y naftoles substituidos. Es además el propósito proporcionar dichos ésteres en una forma cristalina de libre flujo. Es otro propósito aún, proporcionar nuevos procesos para la preparación de esos ésteres.

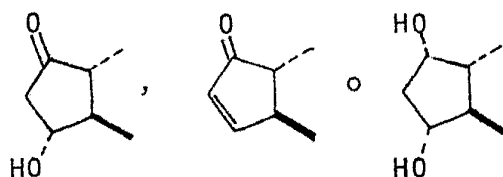
Los ésteres actualmente descritos incluyen compuestos representados por la fórmula genérica:



en donde  $\text{D}$  es:

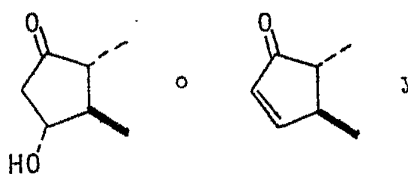
1

5



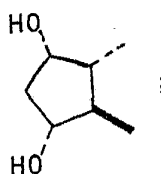
en donde A es  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  o cis  $-\text{CH}=\text{CH}-$  cuando  $\text{D}$  es:

10



en donde A es cis  $-\text{CH}=\text{CH}-$  cuando  $\text{D}$  es:

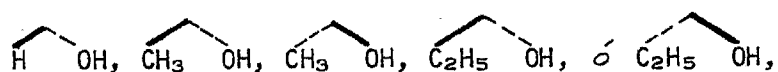
15



20

en donde Z es el grupo fenilo o naftilo sustituido que se definirá más abajo e Y es:

25



es decir, los ésteres de  $\text{PGE}_1$ , 15-metil- $\text{PGE}_1$ , 15(R)-15-metil- $\text{PGE}_1$ , 15-etil- $\text{PGE}_1$ , 15(R)-15-etil- $\text{PGE}_1$ ,  $\text{PGE}_2$ , 15-metil- $\text{PGE}_2$ , 15(R)-15-metil- $\text{PGE}_2$ , 15-etil- $\text{PGE}_2$ , 15(R)-15-etil- $\text{PGE}_2$ ,  $\text{PGA}_1$ , 15-metil- $\text{PGA}_1$ , 15(R)-

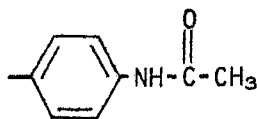
30

1

15-metil-PGA<sub>1</sub>, 15-etil-PGA<sub>1</sub>, 15(R)-15-etil-PGA<sub>1</sub>, PGA<sub>2</sub>, 15-metil-PGA<sub>2</sub>, 15(R)-15-metil-PGA<sub>2</sub>, 15-etil-PGA<sub>2</sub>, 15(R)-15-etil-PGA<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub>, 15-metil-PGF<sub>2α</sub>, 15(R)-15-metil-PGF<sub>2α</sub>, 15-etil-PGF<sub>2α</sub>, 15(R)-15-etil-PGF<sub>2α</sub> y los compuestos racémicos representados por cada fórmula respectiva y la imagen óptica de la misma; Z se representa por:

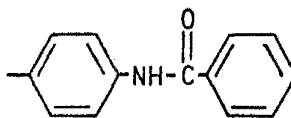
5

1a

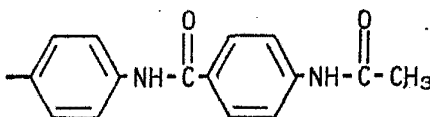


A

15

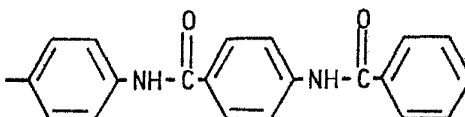


B



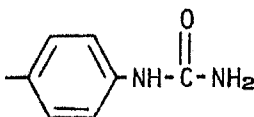
C

2a



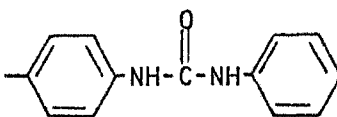
D

25



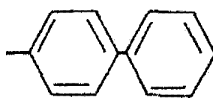
E

3a



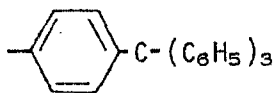
F

1



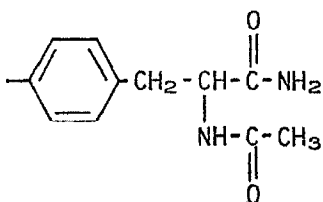
G

5



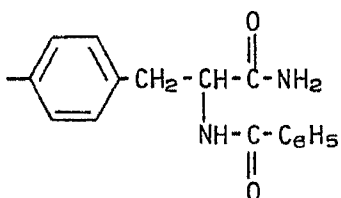
H

10



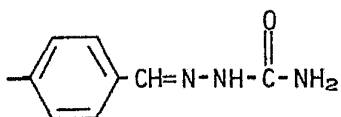
I

15



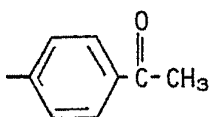
J

20



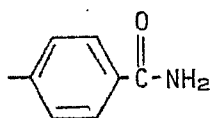
K

25



L

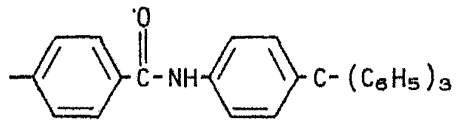
30



N

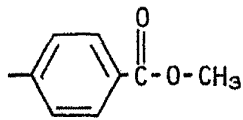
1

3086-F



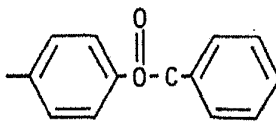
O

5

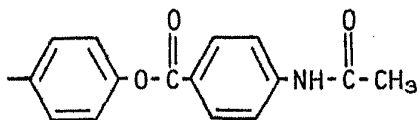


P

10

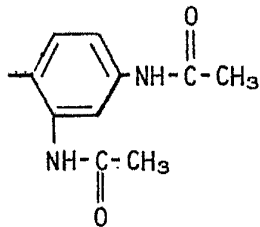


Q



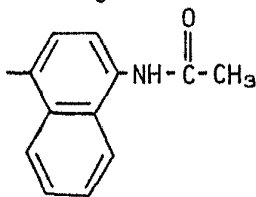
R

15



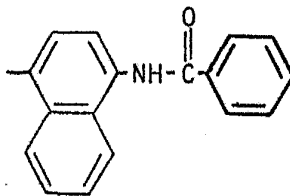
S

20



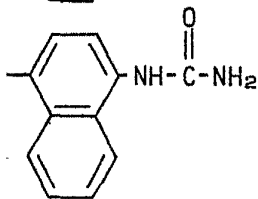
T

25



U

30

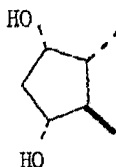


V

1

Por ejemplo, el éster p-acetamidofenílico de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  se representa por la fórmula XI en donde  $\text{D}$  es:

5



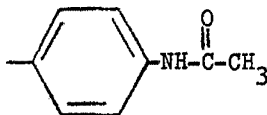
A es cis  $-\text{CH}=\text{CH}-$ , Y es:

10



y Z es A, es decir,

15

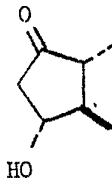


y se identifica aquí convenientemente como éster de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  de fórmula XI-A. Los compuestos racémicos se designan con el prefijo "dl" o el sufijo "racémico"; cuando ese prefijo o sufijo está ausente, el intento es designar un compuesto ópticamente activo.

20

El éster p-benzamidofenílico de 15-metil- $\text{PGE}_1$  racémico, corresponde a la fórmula XI en donde  $\text{D}$  es:

25

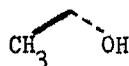


30

1

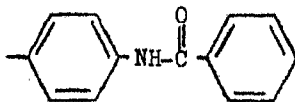
A es  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ , Y es

5



y Z es B, es decir

1a



incluyendo por supuesto no solamente el isómero ópticamente activo representado por la fórmula XI sino también su imagen óptica.

15

Los nuevos análogos de prostaglandina ópticamente activos de fórmula XI y los correspondientes compuestos racémicos de esta invención son útiles cada uno para los mismos propósitos antes descritos para  $\text{PGE}_1$ ,  $\text{PGE}_2$ ,  $\text{PGA}_1$ ,  $\text{PGA}_2$  y  $\text{PGF}_{2\alpha}$  y se usan para esos propósitos de la misma manera conocida en la materia, incluyendo la administración oral, sublingual, bucal, rectal, intravaginal, intrauterina o tópica.

2a

25

En muchas aplicaciones, estos nuevos ésteres de prostaglandina, que se obtienen a partir de algunos fenoles y naftoles específicos, tienen ventajas sobre los compuestos de prostaglandina conocidos correspondientes. De este modo, estos ésteres fenólicos y naftílicos sustituidos son compuestos sorprendentemente estables que tienen un período de conservación y estabilidad térmica sobresaliente. En contraste a la forma ácida de estas prostaglandinas,

3a

1

estos ésteres no están sujetos a la descomposición catalizada con ácido que da como resultado ya sea la eliminación de agua o la epimerización. Así, estos compuestos tienen estabilidad mejorada ya sea en la forma sólida, líquida o solución. En la administración oral, estos ésteres han mostrado eficacia sorprendentemente mayor que los correspondientes ácidos libres o ésteres alquílicos inferiores. No se sabe si esto se debe a la mayor duración de la actividad biológica o debido a la lipofilia o absorción mejorada. Estos ésteres ofrecen además la ventaja de que tienen baja solubilidad en agua y en líquidos corporales y por lo tanto son retenidos durante más tiempo en el lugar de la administración.

5

10

15

20

25

Una ventaja particularmente sobresaliente de muchos de estos ésteres fenílicos y naftílicos substituidos es de que se obtienen en la forma cristalina de libre flujo generalmente de punto de fusión moderadamente elevado en la zona de 90-180° C. Esta forma es especialmente deseable para la facilidad en el manipuleo, administración y purificación. Estos cristales son sumamente estables, por ejemplo, no muestran practicamente descomposición en ensayos de almacenamiento acelerado a 65° C, comparado con los correspondientes ésteres alquílicos líquidos o los ácidos libres de las PGE y PGA. Esta cualidad es ventajosa debido a que el compuesto no pierde su potencia y no se contamina con productos de descomposición.

30

Estos ésteres cristalinos también proporcionan un medio de purificar la PGE<sub>1</sub>, 15-metil-PGE<sub>1</sub>, 15(R)-15-metil-PGE<sub>1</sub>, 15-etil-

1

PGE<sub>1</sub>, 15(R)-15-etil-PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, 15-metil-PGE<sub>2</sub>, 15(R)-15-metil-PGE<sub>2</sub>, 15-etil-PGE<sub>2</sub>, 15(R)-15-etil-PGE<sub>2</sub>, PGA<sub>1</sub>, 15-metil-PGA<sub>1</sub>, 15(R)-15-metil-PGA<sub>1</sub>, 15-etil-PGA<sub>1</sub>, 15(R)-15-etil-PGA<sub>1</sub>, PGA<sub>2</sub>, 15-metil-PGA<sub>2</sub>, 15(R)-15-metil-PGA<sub>2</sub>, 15-etil-PGA<sub>2</sub>, 15(R)-15-etil-PGA<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub>, 15-metil-PGF<sub>2α</sub>, 15(R)-15-metil-PGF<sub>2α</sub>, 15-etil-PGF<sub>2α</sub> o 15(R)-15-etil-PGF<sub>2α</sub> los cuales se convierten primero en uno de estos ésteres, se recristalizan hasta estar puros y luego se vuelven a convertir en el ácido libre. Un método de recuperar el ácido libre es por hidrólisis enzimática del éster, por ejemplo con una lipasa. Ver Patente Alemana 2,242,792, Derwent Farmdoc No. 23047U.

5

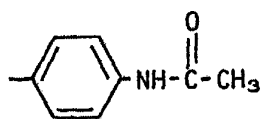
10

15

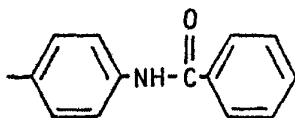
Para obtener la combinación óptima de estabilidad, duración de actividad biológica, lipofilia, solubilidad y cristalinidad, se prefieren algunos compuestos dentro del alcance de la fórmula XI.

Una preferencia es que Z se limite ya sea a:

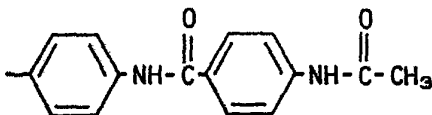
20



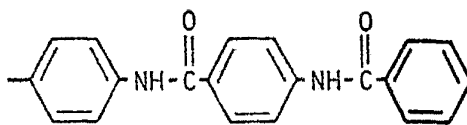
25



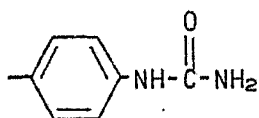
30



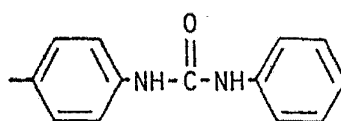
1



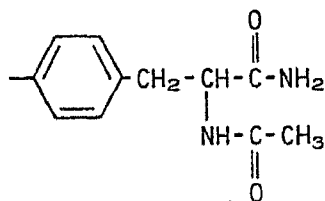
5



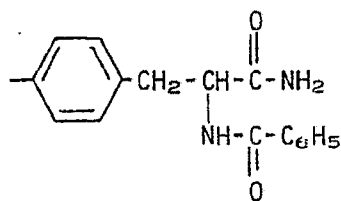
10



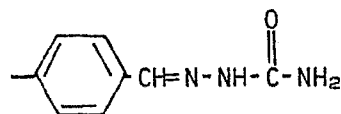
15



20

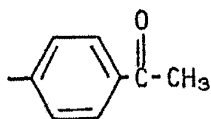


25

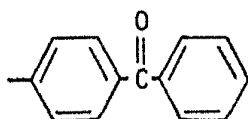


30

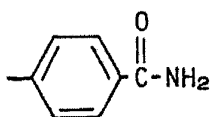
1



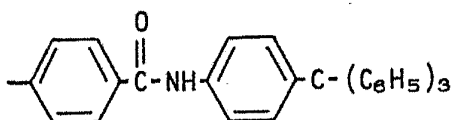
5



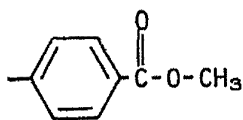
10



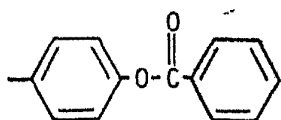
15



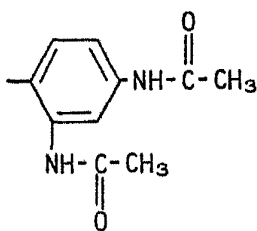
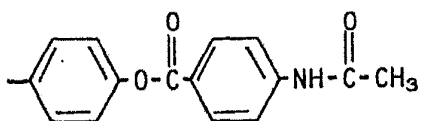
20



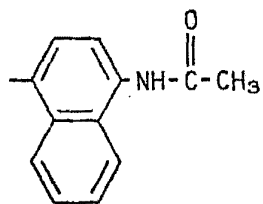
25



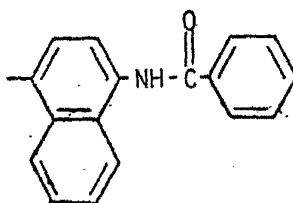
30



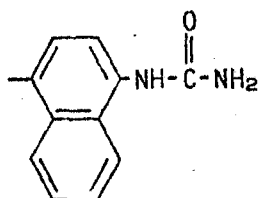
1



10



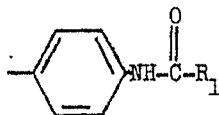
15



Otra preferencia es que Z se limite además a:

20

(1)

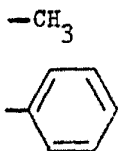


en donde R<sub>1</sub> es:

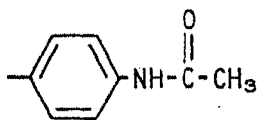
25

30

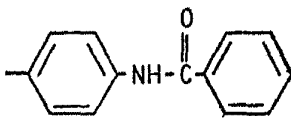
1



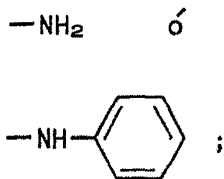
5



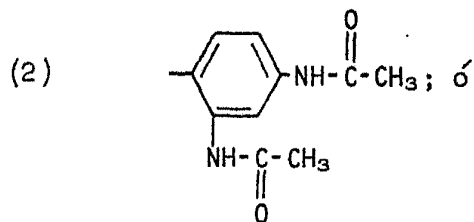
10



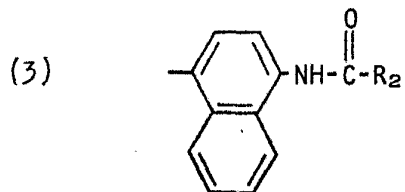
15



20



25



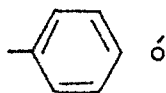
30

1

en donde R<sub>2</sub> es:



5

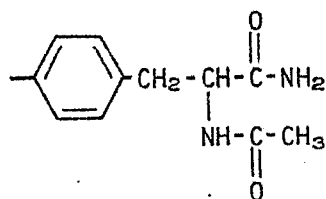


10

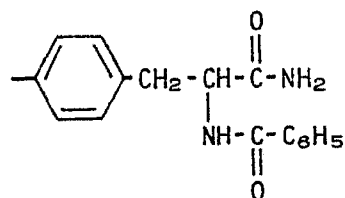


Otra preferencia es que Z se limite a:

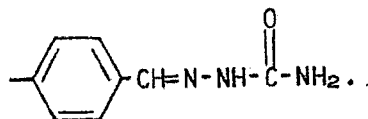
15



20



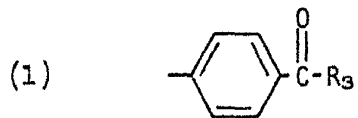
25



30

1

Otra preferencia es que Z se limite a:

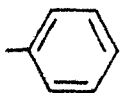


5

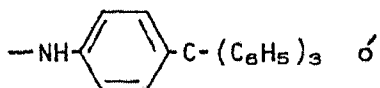
en donde  $R_3$  es:



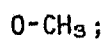
10



15

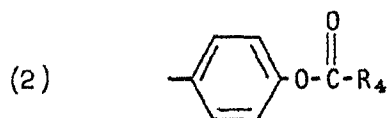


20



ó

25



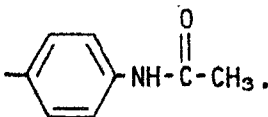
en donde  $R_4$  es:

30

1



5



10

Especialmente preferidos son aquellos compuestos que están en la forma cristalina de libre flujo, por ejemplo:

15

éster p-acetamidofenílico de PGE<sub>1</sub>

éster p-benzamidofenílico de PGE<sub>1</sub>

éster p-acetamidofenílico de PGE<sub>2</sub>

éster p-benzamidofenílico de PGE<sub>2</sub>

éster p-(p-acetamidobenzamido)fenílico de PGE<sub>2</sub>

éster p-hidroxifenilurea de PGE<sub>2</sub>

éster p-bifenílico de PGE<sub>2</sub>

20

éster p-hidroxibenzaldehído semicarbazona de PGE<sub>2</sub>

éster p-acetamidofenílico de 15-metil-PGE<sub>2</sub>

éster p-benzamidofenílico de 15-metil-PGE<sub>2</sub>

éster p-benzamidofenílico de 15(R)-15-metil-PGE<sub>2</sub>

25

éster p-hidroxibenzaldehído semicarbazona de 15(R)-15-metil-PGE<sub>2</sub>

éster p-benzamidofenílico de PGA<sub>1</sub>

éster p-ureidofenílico de PGA<sub>1</sub>

30

1

éster-2-naftílico de  $PGA_1$

éster p-benzamidofenílico de  $PGA_2$

éster p-(p-acetamidobenzamido)fenílico de  $PGA_2$

5

éster  $\alpha$ -semicarbazono-p-tolílico de  $PGA_2$

éster p-acetamidofenílico de  $PGF_{2\alpha}$

éster p-benzamidofenílico de  $PGF_{2\alpha}$

éster p-ureidofenílico de  $PGF_{2\alpha}$

éster p-(3-fenilureido)fenílico de  $PGF_{2\alpha}$

10

éster 4-bifenílico de  $PGF_{2\alpha}$

éster p-tritilfenílico de  $PGF_{2\alpha}$

éster p-(2-acetamido-2-carbamoiletil)fenílico de  $PGF_{2\alpha}$

éster p-(2-benzamido-2-carbamoiletil)fenílico de  $PGF_{2\alpha}$

15

éster  $\alpha$ -semicarbazono-p-tolílico de  $PGF_{2\alpha}$

éster p-acetilfenílico de  $PGF_{2\alpha}$

éster p-benzoilfenílico de  $PGF_{2\alpha}$

éster p-carbamoilfenílico de  $PGF_{2\alpha}$

éster o-carbamoilfenílico de  $PGF_{2\alpha}$

20

éster p-(metoxicarbonil)fenílico de  $PGF_{2\alpha}$

éster 2-naftílico de  $PGF_{2\alpha}$

éster 5-sulfamoil-1-naftílico de  $PGF_{2\alpha}$

éster 9-oxofluoren-4-ílico de  $PGF_{2\alpha}$

25

Los ésteres fenílicos y naftílicos substituidos de  $PGE_1$ ,

15-alquil- $PGE_1$ , 15(R)-15-alquil- $PGE_1$ ,  $PGE_2$ , 15-alquil- $PGE_2$ , 15(R)-

15-alquil- $PGE_2$ ,  $PGA_1$ , 15-alquil- $PGA_1$ , 15(R)-15-alquil- $PGA_1$ ,  $PGA_2$ ,

15-alquil- $PGA_2$ , 15(R)-15-alquil- $PGA_2$ ,  $PGF_{2\alpha}$ , 15-alquil- $PGF_{2\alpha}$ , 15(R)-

30

1

15-alkil-PGF<sub>2α</sub> abarcados por la fórmula XI en donde Z se define por los grupos éster A a V, se producen por las reacciones y procedimientos descritos y ejemplificados más adelante. Por conveniencia, se referirá a la prostaglandina o análogo de prostaglandina anterior como "el compuesto PG". El término "fenol" se usa en un sentido genérico incluyendo tanto fenoles como naftoles.

5

10

Se encuentran disponibles varios métodos para preparar estos ésteres, los cuales difieren respecto al rendimiento y pureza del producto. De este modo, por un método, el compuesto PG se convierte en una sal amina terciaria, se hace reaccionar con haluro de pivaloilo para dar el anhídrido de ácido mixto y luego se hace reaccionar con el fenol. Alternativamente en lugar del haluro de pivaloilo se usa un haluro de alkil o fenilsulfonilo tal como cloruro de p-toluenosulfonilo. Ver por ejemplo patentes Belgas 775,106 y 776,294 Derwent Farmdoc Nos. 33705T y 39011T.

15

20

Otro método más aún es por el uso del reactivo enlazante dicitclohexilcarbodiimida. Ver Fieser y col., "Reagents for Organic Synthesis", páginas 231-236, John Wiley y Sons, Inc. Nueva York (1967). El compuesto PG se pone en contacto con uno a diez equivalentes molares del fenol en presencia de 2-10 equivalentes molares de dicitclohexilcarbodiimida en piridina como solvente.

25

El nuevo proceso preferido para la preparación de estos ésteres, sin embargo, consiste de las etapas de (1) formar un anhídrido mixto con el compuesto PG y un éster cloroformiato, por ejemplo, cloroformiato de isobutilo en presencia de una amina

30



1

El anhídrido generalmente no se aísla y se hace reaccionar directamente en solución con el fenol, preferiblemente en presencia de una amina terciaria tal como piridina.

5

El fenol se usa preferiblemente en cantidades equivalentes o en exceso para asegurar que todo el anhídrido mixto se convierta en éster. El exceso de fenol se separa del producto por métodos aquí descritos o conocidos en la materia, por ejemplo por cristalización.

10

La amina terciaria no es sólo un catalizador básico para la esterificación sino que también es un solvente conveniente. Otros ejemplos de aminas terciarias útiles para este propósito incluyen N-metilmorfolina, trietilamina, diisopropiletilamina y dimetilnilina. Aunque pueden usarse 2-metilpiridina y quinolina, dan como resultado una reacción lenta. Una amina muy bloqueadora tal como 2,6-dimetilpiridina no es útil debido a la lentitud de la reacción.

15

La reacción con el anhídrido se efectúa uniformemente a la temperatura ambiente (unos 20° a 30° C) y puede seguirse de la manera convencional por cromatografía en capa delgada, completándose generalmente en 1-4 horas.

20

La mezcla de reacción se procesa para dar el éster siguiendo métodos conocidos en la materia y el producto se purifica por ejemplo, por cromatografía sobre sílica gel.

25

Los ésteres sólidos se convierten en una forma cristalina de libre flujo por cristalización de una variedad de solventes, incluyendo acetato de etilo, tetrahidrofurano, metanol y acetona, por enfriamiento o evaporación de una solución saturada del éster en el

30

1

solvente o por el agregado de un solvente no miscible tal como éter dietílico, hexano o agua. Los cristales luego se recogen por técnicas convencionales, por ejemplo, filtración o centrifugación, se lavan con una pequeña cantidad de solvente y se secan a presión reducida. Pueden también secarse en una corriente de nitrógeno o argón tibio o calentando hasta unos 75° C. Aunque los cristales en general son suficientemente puros para muchas aplicaciones, pueden re-cristalizarse por las mismas técnicas generales para obtener pureza mejorada después de cada recrystalización.

5

10

DESCRIPCION DE LAS FORMAS PREFERIDAS

La invención puede entenderse más completamente con los siguientes ejemplos:

15

Todas las temperaturas se indican en grados centígrados.

Cromatografía sobre sílica gel en la forma aquí usada, da a entender que incluye cromatografía en una columna cargada con sílica gel, elución, recolección de fracciones y mezcla de aquellas fracciones que muestran por cromatografía en capa delgada contener el producto deseado libre de material de partida e impurezas.

20

"TLC", se refiere aquí, a cromatografía en capa delgada.

Preparación 1 p-Benzamido-fenol

25

Una solución de p-hidroxianilina (20 g) en 200 ml de piridina se trata con anhídrido benzoico (20 g). Después de 4 horas a unos 25° C, la mezcla se concentra a presión reducida y el residuo se toma en 200 ml de metanol caliente y se reprecipita con 300 ml de agua. El producto se recrystaliza de acetoni-trilo caliente como

30

1

cristales blancos, 8.5 g, P.F. 218.0-218.5° C.

Preparación 2 p-(p-Acetamidobenzamido)fenol

5

Una solución de ácido p-acetamidobenzoico (12.5 g) en 250 ml de tetrahidrofurano se trata con trietilamina (11.1 ml). La mezcla luego se trata con cloroformiato de isobutilo (10.4 ml) y después de 5 minutos a unos 25° C con p-aminofenol (13.3 g) en 80 ml de piridina seca. Después de 40 minutos se obtiene el producto impuro por el agregado de 2 litros de agua. El producto se recristaliza de 500 ml de metanol caliente por dilución con 300 ml de agua como cristales blancos, 5.9 g P.F. 275.0-277.0° C.

10

Ejemplo 1 Ester p-acetamidofenílico de PGE<sub>1</sub> (Fórmula XI-A).

15

Una solución de PGE<sub>1</sub> (0.450 g) y trietilamina (0.214 ml) en 20 ml de acetona se trata a -20° C con cloroformiato de isobutilo (0.20 ml), luego de lo cual se precipita clorhidrato de trietilamina. Después de 5 minutos, la mezcla se trata con p-acetamidofenol (0.260 g) en 10 ml de piridina durante 2 horas a unos 25° C. El solvente se elimina a presión reducida y el residuo se disuelve en acetato de etilo y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y se somete a la cromatografía sobre sílica gel eluyendo con acetato de etilo, seguido por acetonitrilo. El residuo obtenido por concentración de fracciones seleccionadas, un sólido por enfriamiento, es el compuesto del título, 0.600 g, que tiene R<sub>f</sub> 0.3 (TLC sobre sílica gel en acetato de etilo-ácido acético, 97:3). Se recristaliza de acetato de etilo-hexano como cristales blancos de libre flujo. P.F. 133.8-136.3° C.

20

25

30

Ejemplo 2 Ester p-benzamidofenilico de PGE<sub>1</sub> (Fórmula XI-B).

1  
5  
10  
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero usando 0.490 g de PGE<sub>1</sub>, 0.230 ml de trietilamina, 0.216 ml de cloroformiato de isobutilo y 0.400 g de p-benzamidofenol se obtiene un residuo sólido impuro. Este residuo se somete a la cromatografía sobre sílica gel, eluyendo con acetato de etilo, luego con acetato de etilo-acetonitrilo (1:1) y finalmente acetonitrilo. El residuo obtenido por concentración de fracciones seleccionadas, 0.496 g, se cristalizan de acetona diluida con 1.5 volúmenes de hexano produciendo 0.356 g de compuesto del título como cristales blancos de libre flujo, P.F. 150.8-154.8° C, que tiene R<sub>F</sub> 0.6 (TLC sobre sílica gel en acetato de etilo).

15  
Ejemplo 3 Ester p-acetamidofenilico de PGE<sub>2</sub> (Fórmula XI-A).

20  
25  
30  
Una solución de PGE<sub>2</sub> (0.215 g) y trietilamina (0.165 ml) en 20 ml de acetona se trata a -10° C con cloroformiato de isobutilo (0.159 ml) luego de lo cual se precipita clorhidrato de trietilamina. Después de 5 minutos, la mezcla se trata con p-acetamidofenol (0.659 g) en 5 ml de piridina durante 3 horas a unos 25° C. El solvente se elimina a presión reducida y el residuo se toma en acetonitrilo y se concentra nuevamente. El residuo impuro se disuelve en acetato de etilo y se lava con ácido cítrico acuoso (2%) y agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y se tritura en hexano hasta un sólido pastoso. El producto se somete a la cromatografía sobre sílica gel, eluyendo con acetato de etilo seguido por acetonitrilo. El residuo obtenido

1

por concentración de fracciones seleccionadas, un sólido por enfriamiento, es el compuesto del título, 0.192 g, que tiene  $R_f$  0.2 (Cromatografía sobre Sílica Gel en acetato de etilo-ácido acético 97:3). Se recrystaliza de acetato de etilo-éter dietílico como

5 cristales blancos de libre flujo, P.F. 112.3-113.0° C.

Ejemplo 4 Ester p-benzamidofenílico de PGE<sub>2</sub>, (Fórmula XI-B).

10

Una solución de PGE<sub>2</sub> (0.26 g) y trietilamina (0.206 ml) en 20 ml de acetona se trata a -5° C con cloroformiato de isobutilo (0.194 ml), con lo cual precipita clorhidrato de trietilamina. La mezcla luego se trata con p-benzamidofenol (Preparación 1, 0.8 g) en 8 ml de piridina durante 4 horas a unos 25° C. El solvente se elimina a presión reducida y el residuo impuro se somete a la cromatografía sobre sílica gel, eluyendo con acetato de etilo,

15 seguido por acetonitrilo. El residuo obtenido por concentración de fracciones seleccionadas se recrystaliza de tetrahydrofurano-hexano (1:1) para dar el compuesto del título, 0.269 g de cristales blancos de libre flujo de P.F. 132.8-135.0° C, que tiene  $R_f$  0.5 (Cromatografía en capa delgada sobre sílica gel en acetato de etilo);

20 recrystalizado de tetrahydrofurano-éter dietílico, P.F. 138.3-139.5° C.

Ejemplo 5 Ester p-(p-acetamidobenzamido)fenílico de PGE<sub>2</sub> (Fórmula XI-C)

25

Una solución de PGE<sub>2</sub> (0.25 g) y trietilamina (0.186 ml) en 15 ml de acetona se trata a -10° C con cloroformiato de isobutilo (0.202 ml) y después de 5 minutos de 0° a -5° C, con una solución

30

1

de p-(p-acetamidobenzamido)fenol (Preparación 2, 0.96 g) en 10 ml de piridina durante 4 horas a unos 25° C. El solvente se elimina a presión reducida y el residuo se divide por partición entre 100 ml de acetato de etilo y 100 ml de ortofosfato diácido monosódico acuoso 0.1 N. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. El residuo se toma en 25 ml de acetato de etilo, se filtra y la solución se concentra. El residuo impuro se disuelve en 1 ml de dimetilformamida y 4 ml de acetato de etilo y la solución se somete a la cromatografía sobre sílica gel eluyendo con metanol al 3-8% en acetato de etilo. El residuo obtenido por concentración de fracciones seleccionadas se recrystaliza de metanol-acetona (1:5) con el agregado de agua, para dar el compuesto del título, cristales blancos de libre flujo, estimado 0.09 g, P.F. 173.2-176.2° C, que tiene R<sub>F</sub> 0.5 (cromatografía en capa delgada sobre sílica gel en acetato de etilo-metanol 92:8).

5

10

15

Ejemplo 6 Ester p-hidroxifenilurea de PGE<sub>2</sub> (Fórmula XI-E).

20

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3 pero usando 0.453 g de PGE<sub>2</sub>, 0.27 ml de trietilamina, 0.254 ml de cloroformiato de isobutilo y 1.0 g de p-hidroxifenilurea, se obtiene un residuo impuro oleoso castaño. Este residuo se disuelve en 100 ml de acetato de etilo y 10 ml de metanol, se extrae con ácido clorhídrico acuoso 0.1 N y agua y la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio. El residuo que queda después de la concentración se somete a la cromatografía sobre sílica gel, eluyendo con acetato de etilo-acetona (7:3) y acetato de etilo-acetona (2:3). El residuo obtenido por concentración

25

30

1

de fracciones seleccionadas 0.56 g, se recrystaliza de 10 ml de acetato de etilo con el agregado de 1 ml de hexano produciendo el compuesto del título, 0.396 g de cristales blancos de libre flujo, P.F. 105.3-108.3° C que tiene  $R_f$  0.5 (cromatografía en capa delgada sobre sílica gel en acetato de etilo-acetona 1:1).

5

Ejemplo 7 Ester p-bifenilílico de PGE<sub>2</sub> (Fórmula XI-G)

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3 pero usando 0.51 g de PGE<sub>2</sub>, 0.24 ml de trietilamina, 0.226 ml de cloroformiato de isobutilo y 0.49 g de p-fenilfenol, se obtiene un residuo oleoso impuro que se toma en acetato de etilo y se concentra varias veces. El aceite castaño luego se somete a la cromatografía sobre sílica gel eluyendo con acetato de etilo que contiene 2% de agua. El residuo obtenido por concentración de fracciones seleccionadas, 0.735 g, se recrystaliza de 6 ml de acetato de etilo con el agregado de 12 ml de hexano produciendo el compuesto del título, 0.585 g de cristales blancos de libre flujo P.F. 91.8-92.8° C que tiene  $R_f$  0.6 (cromatografía en capa delgada sobre sílica gel en acetato de etilo).

10

15

20

Ejemplo 8 Ester p-tritilfenílico de PGE<sub>2</sub> (Fórmula XI-H).

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3 pero usando 0.531 g de PGE<sub>2</sub>, 0.254 ml de trietilamina, 0.238 ml de cloroformiato de isobutilo y 0.760 g de p-tritilfenol, se obtiene un residuo impuro. El residuo se somete a la cromatografía sobre sílica gel, eluyendo con acetato de etilo. El residuo obtenido por concentración de fracciones seleccionadas se recrystaliza de acetato de etilo-hexano como el compuesto del título, 0.165 g, de cristales blancos

25

30

1

de libre flujo, P.F. 96.3-97.8° C, que tiene  $R_f$  0.7 (cromatografía en capa delgada sobre sílica gel en acetato de etilo).

Ejemplo 9 Ester N-acetil-L-tirosinamida de PGE<sub>2</sub> (Fórmula XI-1).

5

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3 pero usando 0.531 g de PGE<sub>2</sub>, 0.254 ml de trietilamina, 0.238 ml de cloroformiato de isobutilo y 0.480 g de N-acetil-L-tirosinamida, se obtiene un residuo impuro. El residuo se somete a la cromatografía sobre sílica gel eluyendo con mezclas de metanol-acetato de etilo. El residuo obtenido por concentración de fracciones seleccionadas se disuelve en 10 ml de acetona tibia y se diluye con 5 ml de hexano dando como resultado la cristalización del compuesto del título, como cristales blancos de libre flujo, 0.205 g, P.F. 137.3-140.8° C que tiene  $R_f$  0.2 (cromatografía en capa delgada sobre sílica gel en acetato de etilo conteniendo metanol al 10%).

10

15

Ejemplo 10 Ester N-benzoil-L-tirosinamida de PGE<sub>2</sub> (Fórmula XI-J).

20

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, pero usando 0.531 g de PGE<sub>2</sub>, 0.254 ml de trietilamina, 0.238 ml de cloroformiato de isobutilo y 0.642 g de N-benzoil-L-tirosinamida, se obtiene un residuo impuro. El residuo se somete a la cromatografía sobre sílica gel, eluyendo con acetato de etilo que contiene metanol al 10%. El residuo obtenido por concentración de fracciones seleccionadas, se cristaliza de acetona para dar el compuesto del título, 0.240 g de cristales blancos de libre flujo, P.F. 160.8-164.8° C, que tiene  $R_f$  0.6 (cromatografía en capa delgada sobre sílica gel en acetato de etilo conteniendo metanol al 10%).

25

30

1

Ejemplo 11 Ester p-hidroxibenzaldehido semicarbazona de PGE<sub>2</sub>  
(Fórmula XI-K).

5

10

15

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3 pero usando 0.516 g de PGE<sub>2</sub>, 0.264 ml de trietilamina, 0.249 ml de cloroformiato de isobutilo y 1.4 g de p-hidroxibenzaldehido semicarbazona, se obtiene un residuo oleoso impuro. Este residuo se disuelve en 25 ml de acetonitrilo y se deja a unos 25° C hasta que cristaliza el exceso de fenol de partida el cual se separa por filtración. El filtrado se concentra y se somete a la cromatografía sobre sílica gel eluyendo con acetonitrilo seguido por tetrahidrofurano-acetonitrilo (3:2). El residuo obtenido por concentración de fracciones seleccionadas, un sólido blanco, 0.495 g, se recrystaliza primero de acetato de etilo-hexano y luego de acetonitrilo caliente como el compuesto del título, cristales blancos de libre flujo, 0.328 g, P.F. 125.3-126.5° C, que tiene R<sub>f</sub> 0.4 (cromatografía en capa delgada sobre sílica gel en tetrahidrofurano-acetato de etilo 3:2).

20

25

Ejemplo 12 Ester p-hidroxiacetofenona de PGE<sub>2</sub> (Fórmula XI-L).

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, pero usando 0.561 g de PGE<sub>2</sub>, 0.264 ml de trietilamina, 0.249 ml de cloroformiato de isobutilo y 0.312 g de p-hidroxiacetofenona, se obtiene un residuo oleoso impuro. Este residuo se somete a la cromatografía sobre sílica gel, eluyendo con agua-acetato de etilo (1:99). El residuo obtenido por concentración de fracciones seleccionadas, un aceite, se tritura en hexano para dar un sólido que se recrystaliza de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título, 0.513 g de cristales

30

1 blancos de libre flujo, P.F. 76.8-77.8° C, que tiene R<sub>F</sub> 0.5 (cromatografía en capa delgada sobre sílica gel en acetato de etilo).

Ejemplo 13 Ester p-hidroxibenzamida de PGE<sub>2</sub> (Fórmula XI-N).

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, pero usando 0.561 g de PGE<sub>2</sub>, 0.264 ml de trietilamina, 0.243 ml de cloroformiato de isobutilo y 0.5 g de p-hidroxibenzamida, se obtiene un residuo impuro. Este residuo se somete a la cromatografía sobre sílica gel, eluyendo con acetato de etilo-metanol (9:1). El residuo  
10 obtenido por concentración de fracciones seleccionadas, 0.425 g de un aceite, se cristaliza de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título, 0.294 g de cristales blancos, P.F. 106.3-108.3° C, que tiene R<sub>F</sub> 0.6 (cromatografía en capa delgada sobre sílica gel en acetato de etilo-metanol [9:1]).

15 Ejemplo 14 Ester p-acetamidofenílico de 15-metil-PGE<sub>2</sub> (Fórmula XI-A).

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, pero usando 0.163 g de 15-metil-PGE<sub>2</sub>, 0.186 ml de trietilamina, 0.174 ml de cloroformiato de isobutilo y 0.538 g de p-acetamidofenol, se obtiene un residuo impuro. Este residuo se disuelve en cloroformo y se deja a unos 25° C hasta que cristaliza el fenol de partida, el cual se separa por filtración. El filtrado se concentra y se somete a la  
25 cromatografía sobre sílica gel eluyendo con cloroformo-acetonitrilo (1:1) seguido por acetonitrilo. El residuo obtenido por concentración de fracciones seleccionadas, 0.067 g de un aceite, cristaliza de acetato de etilo con el agregado de hexano como el compuesto del

1

título, 0.042 g de cristales blancos de libre flujo, P.F. 114.3-116.0° C, que tiene  $R_f$  0.6 (cromatografía en capa delgada sobre sílica gel en acetato de etilo).

5

Ejemplo 15 Ester p-benzamidofenílico de 15-metil-PGE<sub>2</sub> (Fórmula XI-B).

10

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, pero usando 0.176 g de 15-metil-PGE<sub>2</sub>, 0.133 ml de trietilamina, 0.126 ml de cloroformiato de isobutilo y 0.900 g de p-benzamidofenol, se obtiene un residuo semisólido impuro. Este residuo se divide por partición entre 100 ml de cloroformo y 75 ml de ortofosfato diácido monosódico acuoso 0.1 N. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra hasta un sólido blanco. El residuo se somete a la cromatografía sobre sílica gel, eluyendo con cloroformo-acetato de etilo (1:1) seguido por acetona-acetato de etilo (1:4). El residuo obtenido por concentración de fracciones seleccionadas, 0.143 g de un aceite incoloro, cristaliza de acetato de etilo con el agregado de hexano como el compuesto del título, 0.126 g de cristales blancos de libre flujo, P.F. 119.8-121.8° C, que tiene  $R_f$  0.7 (TLC sobre sílica gel en acetato de etilo).

15

20

Ejemplo 16 Ester p-acetamidofenílico de 15(R)-15-metil-PGE<sub>2</sub> (Fórmula XI-A).

25

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3 pero usando 0.200 g de 15(R)-15-metil-PGE<sub>2</sub>, 0.153 ml de trietilamina, 0.142 ml de cloroformiato de isobutilo y 0.453 g de p-acetamidofenol, se obtiene un residuo oleoso impuro. Este residuo se disuelve en cloroformo y se deja a unos 25° C hasta que cristaliza el exceso de fenol de partida,

30

1 el cual se separa por filtración. El filtrado se concentra y se  
somete a la cromatografía sobre sílica gel, eluyendo con cloroformo-  
acetoneitrilo (3:2). El residuo obtenido por concentración de  
fracciones seleccionadas, un aceite, 0.25 g, que tiene  $R_f$  0.3 (TLC  
5 sobre sílica gel en cloroformo-acetoneitrilo 3:2).

Ejemplo 17 Ester p-benzamidofenílico de 15(R)-15-metil-PGE<sub>2</sub>  
(Fórmula XI-B)

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, pero usando  
0.175 g de 15(R)-15-metil-PGE<sub>2</sub>, 0.100 ml de trietilamina, 0.093 ml  
de cloroformiato de isobutilo y 0.6 g de p-benzamidofenol, se  
obtiene un residuo sólido impuro. Este residuo se somete a la cro-  
matografía sobre sílica gel, eluyendo con cloroformo, cloroformo-  
acetoneitrilo (9:1), cloroformo-acetoneitrilo (2:1), y cloroformo-  
15 acetoneitrilo (1:3). El residuo obtenido por concentración de frac-  
ciones seleccionadas se vuelve a cromatografiar para eliminar trazas  
del fenol de partida produciendo de este modo, 0.173 g de un aceite  
incoloro. Este aceite cristaliza de acetato de etilo con el  
agregado de hexano produciendo 0.153 g de compuesto del título  
20 como cristales blancos de libre flujo, P.F. 88.3-90.3° C, que tiene  
 $R_f$  0.5 (TLC sobre sílica gel en acetoneitrilo-cloroformo 1:1).

Ejemplo 18 Ester p-hidroxibenzaldehído semicarbazona de 15(R)-15-  
metil-PGE<sub>2</sub> (Fórmula XI-K).

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3 pero usando  
0.200 g de 15(R)-15-metil-PGE<sub>2</sub>, 0.153 ml de trietilamina, 0.142 ml  
de cloroformiato de isobutilo y 0.546 g de p-hidroxibenzaldehído

30

1

semicarbazona, se obtiene un residuo oleoso impuro. Este residuo se disuelve en acetato de etilo y se lava con solución amortiguadora acuosa de fosfato de sodio 0.1 N a pH 6.0. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra hasta un sólido blanco. El residuo se somete a la cromatografía en capa delgada preparativa usando acetato de etilo-metanol (9:1) y eluyendo con acetona-metanol (3:1) para dar un aceite incoloro. Este aceite se cromatografía sobre sílica gel eluyendo con acetonitrilo. El residuo obtenido por concentración de fracciones seleccionadas, 0.160 g de un sólido blanco, recristaliza de acetona con el agregado de agua para dar el compuesto del título, 0.085 g de cristales blancos de libre flujo, P.F. 92.3-93.3° C, que tiene  $R_f$  0.5 (TLC en acetonitrilo-metanol 9:1).

5

10

Ejemplo 19 Ester p-acetamidofenílico de  $PGA_1$  (Fórmula XI-A).

15

Una solución de  $PGA_1$  (0.506 g) y trietilamina (0.250 ml) en 20 ml de acetona se trata a -10° C con cloroformiato de isobutilo (0.236 ml) con lo cual precipita clorhidrato de trietilamina. Después de 5 minutos, la mezcla se trata con p-acetamidofenol (0.453 g) en 5 ml de piridina durante 3 horas a unos 25° C. El solvente se elimina a presión reducida y el residuo se disuelve en acetato de etilo y se lava con ácido cítrico acuoso (2%) y agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y se somete a la cromatografía sobre sílica gel, eluyendo con cloroformo-acetonitrilo (7:3) que contiene 1% de agua, seguido por cloroformo-acetonitrilo (1:4). El residuo obtenido por concentración de fracciones seleccionadas, 0.539 g de un aceite, es el compuesto del

20

25

30

1

título que tiene  $R_f$  0.4 (TLC sobre sílica gel en cloroformo-acetonitrilo [7:3]).

Ejemplo 20 Ester p-benzamidofenílico de  $PGA_1$  (Fórmula XI-B).

5

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 19 pero usando 0.510 g de  $PGA_1$ , 0.254 ml de trietilamina, 0.238 ml de cloroformiato de isobutilo y 0.484 g de p-benzamidofenol (Preparación 1), se obtiene un residuo impuro. Este residuo se somete a la cromatografía sobre sílica gel eluyendo con cloroformo-acetonitrilo (85:15). El residuo obtenido por concentración de fracciones seleccionadas, 0.505 g, cristaliza de acetato de etilo diluido con 2.5 volúmenes de hexano como cristales blancos de libre flujo del compuesto del título, P.F. 96.8-98.3° C, que tiene  $R_f$  0.6 (TLC sobre sílica gel en cloroformo-acetonitrilo [4:1]).

10

15

Ejemplo 21 Ester p-hidroxifenilurea de  $PGA_1$  (Fórmula XI-E).

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 19 pero usando 0.506 g de  $PGA_1$ , 0.250 ml de trietilamina, 0.236 ml de cloroformiato de isobutilo y 0.456 g de p-hidroxifenilurea se obtiene un residuo impuro. Este residuo se somete a la cromatografía sobre sílica gel eluyendo con acetato de etilo-acetonitrilo agua (94:5:1). El residuo obtenido por concentración de fracciones seleccionadas, 0.646 g, cristaliza de acetato de etilo como cristales blancos de libre flujo del compuesto del título, P.F. 96.3-98.3° C, que tiene  $R_f$  0.4 (TLC sobre sílica gel en acetato de etilo-acetonitrilo [95:5]).

20

25

Ejemplo 22 Ester p-acetilfenílico de  $PGA_1$  (Fórmula XI-L).

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 19 pero usando

30

1

0.508 g de  $\text{PGA}_1$ , 0.254 ml de trietilamina, 0.238 ml de cloroformiato de isobutilo y 0.309 g de p-hidroxiacetofenona, se obtiene un residuo impuro. Este residuo se somete a la cromatografía sobre sílica gel eluyendo con acetato de etilo-hexano (2:3), seguido por acetato de etilo-hexano (7:3). El residuo obtenido por concentración de fracciones seleccionadas, 0.500 g de un aceite, es el compuesto del título que tiene  $R_f$  0.4 (TLC sobre sílica gel en acetato de etilo-hexano [1:1]).

5

10

Ejemplo 23 Ester p-carbamoilfenílico de  $\text{PGA}_1$  (Fórmula XI-N).

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 19 pero usando 0.506 g de  $\text{PGA}_1$ , 0.250 ml de trietilamina, 0.236 ml de cloroformiato de isobutilo y 0.412 g de p-hidroxibenzamida, se obtiene un residuo impuro. Este residuo se somete a la cromatografía sobre sílica gel eluyendo con cloroformo-acetonitrilo (6:4). El residuo obtenido por concentración de fracciones seleccionadas, 0.260 g de un aceite, es el compuesto del título que tiene  $R_f$  0.5 (TLC sobre sílica gel en cloroformo-acetonitrilo [3:2]).

15

20

Ejemplo 24 Ester p-benzamidofenílico de  $\text{PGA}_2$  (Fórmula XI-B).

Una solución de  $\text{PGA}_2$  (0.310 g) y trietilamina (0.244 ml) en 20 ml de acetona se trata a  $-10^\circ \text{C}$  con cloroformiato de isobutilo (0.236 ml) con lo cual se precipita clorhidrato de trietilamina. Después de 5 minutos la mezcla se trata con p-benzamidofenol (0.558 g) en 5 ml de piridina durante 0.25 hora a unos  $25^\circ \text{C}$ . El solvente se elimina a presión reducida y el residuo se disuelve en acetato de etilo y se lava con ácido cítrico acuoso (2%) y agua. La fase

25

30

1  
5  
orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra y se somete a la cromatografía sobre sílica gel eluyendo con acetonitrilo-cloroformo (1:4). El residuo obtenido por concentración de fracciones seleccionadas, un sólido por enfriamiento, es el compuesto del título, 0.293 g que tiene  $R_f$  0.6 (TLC sobre sílica gel en acetonitrilo-cloroformo [1:4]). Se recrystaliza de acetato de etilo-hexano como cristales blancos de libre flujo, P.F. 56.5-57.5° C.

10 Ejemplo 25 Ester p-(p-acetamidobenzamido)fenílico de  $PGA_2$  (Fórmula XI-C).

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 24 pero usando 0.308 g de  $PGA_2$ , 0.244 ml de trietilamina, 0.236 ml de cloroformiato de isobutilo y 0.714 g de p-(p-acetamidobenzamido)fenol (Preparación 2), se obtiene un residuo sólido impuro. Este residuo se somete a la cromatografía sobre sílica gel eluyendo con acetato de etilo. El residuo obtenido por concentración de fracciones seleccionadas, 0.260 g, se cromatografía de nuevo sobre sílica gel, eluyendo con acetonitrilo-cloroformo (1:1) para dar 0.047 g que se recrystaliza de acetato de etilo-metanol-hexano (97:3:10) como 0.044 g de cristales blancos de libre flujo del compuesto del título, P.F. 159.5-160.0° C, que tiene  $R_f$  0.42 (TLC sobre sílica gel en acetato de etilo).

20 Ejemplo 26 Ester 4-bifenilílico de  $PGA_2$  (Fórmula XI-G).

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 24 pero usando 0.561 g de  $PGA_2$ , 0.302 ml de trietilamina, 0.286 ml de cloroformiato de isobutilo y 0.570 g de p-fenilfenol, se obtiene un residuo oleoso

1

impuro. Este residuo se somete a la cromatografía sobre sílica gel, eluyendo con acetato de etilo-hexano (2:3) saturado con agua. El residuo obtenido por concentración de fracciones seleccionadas, 0.381 g de un aceite, es el compuesto del título que tiene  $R_f$  0.5 (TLC sobre sílica gel en acetato de etilo-hexano (2:3)).

5

Ejemplo 27 Ester  $\alpha$ -semicarbazono-p-tolílico de  $PGA_2$  (Fórmula XI-K).

10

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 24 pero usando 0.310 g de  $PGA_2$ , 0.244 ml de trietilamina, 0.236 ml de cloroformiato de isobutilo y 0.470 g de p-hidroxibenzaldehído semicabazona, se obtiene un residuo sólido impuro. Este residuo se somete a la cromatografía sobre sílica gel eluyendo con tetrahidrofurano-acetato de etilo (3:2). El residuo obtenido por concentración de fracciones seleccionadas, 0.600 g se cristaliza de acetona-agua (1:2) como 0.736 g de cristales blancos de libre flujo del compuesto del título. Una muestra analítica recristalizada de acetonitrilo tiene P.F. 128.3-129.0° C y  $R_f$  0.5 (TLC sobre sílica gel en acetato de etilo-metanol [95:5]).

15

20

Ejemplo 28 Ester p-acetamidofenílico de  $PGF_{2\alpha}$  (Fórmula XI-A).

25

Una solución de  $PGF_{2\alpha}$  (0.535 g) y trietilamina (0.254 ml) en 20 ml de acetona se trata a -10° C con cloroformiato de isobutilo (0.238 ml) con lo cual se precipita clorhidrato de trietilamina. Después de 5 minutos, la mezcla se trata con p-acetamidofenol (0.342 g) en 5 ml de piridina durante 3 horas a unos 25° C. El solvente se elimina a presión reducida y el residuo se toma en acetonitrilo y se concentra de nuevo. El residuo impuro se somete

30

1 a la cromatografía sobre sílica gel, eluyendo con acetato de etilo-  
metanol (90:10). El residuo obtenido por concentración de frac-  
ciones seleccionadas, un sólido por enfriamiento, es el compuesto  
del título, 0.285 g, que tiene  $R_f$  0.6 (TLC sobre sílica gel en ace-  
5 tato de etilo-metanol 90:10). Se recristaliza de acetato de etilo-  
hexano como cristales blancos de libre flujo P.F. 114-115.8° C.

Ejemplo 29 Ester p-benzamidofenílico de PGF<sub>2α</sub> (Fórmula XI-B).

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 28 pero usando  
0.535 g de PGF<sub>2α</sub>, 0.254 ml de trietilamina, 0.238 ml de cloroformio  
de isobutilo y 0.481 g de p-benzamidofenol (Preparación 1),  
se obtiene un residuo impuro. Este residuo se somete a la cromatografía  
sobre sílica gel eluyendo con acetato de etilo seguido por  
acetato de etilo-metanol (95:5). El residuo obtenido por concen-  
15 tración de fracciones seleccionadas, 0.220 g, se cristaliza de  
acetato de etilo-metanol (100:5) diluido con hexano como cristales  
blancos de libre flujo del compuesto del título, P.F. 139.8-143.8°  
C, que tiene  $R_f$  0.8 (TLC sobre sílica gel en acetato de etilo-  
metanol [95:5]).

20 Ejemplo 30 Ester p-ureidofenílico de PGF<sub>2α</sub> (Fórmula XI-E).

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 28, pero usando  
0.738 g de PGF<sub>2α</sub>, 0.306 ml de trietilamina, 0.288 ml de cloroformio  
de isobutilo y 0.330 g de p-hidroxifenilurea, se obtiene un residuo  
impuro. Este residuo se somete a la cromatografía sobre sílica gel,  
eluyendo con acetato de etilo-acetona (4:1). El residuo obtenido  
por concentración de fracciones seleccionadas, 0.488 g, cristaliza

1

de acetona diluida con la mitad de su volumen de hexano como cristales blancos de libre flujo del compuesto del título, P.F. 133.8-135.0° C que tiene  $R_f$  0.5 (TLC sobre sílica gel en acetato de etilo-acetona [4:1]).

5

Ejemplo 31 Ester p-(3-fenilureido)fenílico de PGF<sub>2α</sub> (Fórmula XI-F).

10

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 28 pero usando 0.738 g de PGF<sub>2α</sub>, 0.347 ml de trietilamina, 0.326 ml de cloroformiato de isobutilo y 0.705 g de p-hidroxi-1,3-difenilurea, se obtiene un residuo impuro. Este residuo se somete a la cromatografía sobre sílica gel, eluyendo con acetato de etilo-acetona (7:3). El residuo obtenido por concentración de fracciones seleccionadas, 0.475 g, se cristaliza de acetato de etilo caliente como cristales blancos de libre flujo del compuesto del título, P.F. 145.0-147.3° C, que tiene  $R_f$  0.42 (TLC sobre sílica gel en acetato de etilo-acetona [7:3]).

15

Ejemplo 32 Ester p-bifenilílico de PGF<sub>2α</sub> (Fórmula XI-G).

20

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 28, pero usando 0.535 g de PGF<sub>2α</sub>, 0.254 ml de trietilamina, 0.238 ml de cloroformiato de isobutilo y 0.385 g de p-fenilfenol, se obtiene un residuo impuro. Este residuo se somete a la cromatografía sobre sílica gel eluyendo con acetato de etilo seguido por acetonitrilo. El residuo obtenido por concentración de fracciones seleccionadas, 0.270 g, cristaliza de acetato de etilo diluido con un volumen igual de hexano como cristales blancos de libre flujo del compuesto del título, P.F. 114.3-116.8° C, que tiene  $R_f$  0.25 (TLC sobre sílica

25

30

1  
gel en acetato de etilo).

Ejemplo 33 Ester p-tritilfenílico de PGF<sub>2α</sub> (Fórmula XI-H).

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 28 pero usando 0.738 g de PGF<sub>2α</sub>, 0.291 ml de trietilamina, 0.275 ml de cloroformiato de isobutilo y 0.840 g de p-tritilfenol, se obtiene un residuo impuro. Este residuo se somete a la cromatografía sobre sílica gel, eluyendo con acetato de etilo-agua (99:1). El residuo obtenido por concentración de fracciones seleccionadas, 0.576 g, se cristaliza de acetona diluida con 5 volúmenes de hexano como cristales blancos de libre flujo del compuesto del título, P.F. 123.8-129.0° que tiene R<sub>f</sub> 0.5 (TLC sobre sílica gel en acetato de etilo).

10 Ejemplo 34 Ester p-(2-acetamido-2-carbamoil)fenílico de PGF<sub>2α</sub> (Fórmula XI-I).

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 28 pero usando 0.738 g de PGF<sub>2α</sub>, 0.306 ml de trietilamina, 0.288 ml de cloroformiato de isobutilo y 0.488 g de N-acetil-L-tirosinamida, se obtiene un residuo impuro. Este residuo se somete a la cromatografía sobre sílica gel, eluyendo sucesivamente con acetato de etilo-metanol-agua (90:10:1) y acetato de etilo-metanol-agua (80:20:1). La fracción principal se cromatografía de nuevo, eluyendo con acetato de etilo-metanol (4:1). El residuo obtenido por concentración de fracciones seleccionadas, 0.242 g, se cristaliza de acetona diluida con 1.5 volúmenes de hexano como cristales blancos de libre flujo del compuesto del título, P.F. 109.8-113.8° con ablandamiento a 105.0° teniendo R<sub>f</sub> 0.5 (TLC sobre sílica gel en acetato de etilo-metanol

20  
25  
30

1

[4:1]).

Ejemplo 35 Ester p-(2-benzamido-2-carbamoiletil)fenílico de  
PGF<sub>2α</sub> (Fórmula XI-J)

5

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 28, pero usando  
0.738 g de PGF<sub>2α</sub>, 0.306 ml de trietilamina, 0.288 ml de cloroformiato  
de isobutilo y 0.625 g de N-benzoil-L-tirosinamida se obtiene  
un residuo impuro. Este residuo se somete a la cromatografía sobre  
sílica gel, eluyendo con acetato de etilo-tetrahidrofurano-agua  
10 (60:40:1). El residuo obtenido por concentración de fracciones  
seleccionadas, 0.459 g, se cristaliza de acetonitrilo caliente como  
cristales blancos de libre flujo del compuesto del título, P.F.  
142.5-144.3° C, que tiene R<sub>f</sub> 0.5 (TLC sobre sílica gel en acetato de  
etilo-tetrahidrofurano [3:2]).

15

Ejemplo 36 Ester α-semicarbazono-p-tolílico de PGF<sub>2α</sub> (Fórmula  
XI-K).

20

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 28, pero usando  
0.535 g de PGF<sub>2α</sub>, 0.254 ml de trietilamina, 0.238 ml de cloroformiato  
de isobutilo y 0.405 g de p-hidroxibenzaldehido semicarbazona, se  
obtiene un residuo impuro. Este residuo se somete a la cromatografía  
sobre sílica gel eluyendo con acetato de etilo-metanol (9:1) y  
acetato de etilo-metanol (8:2). El residuo obtenido por concentra-  
ción de fracciones seleccionadas, 0.215 g, se cristaliza de acetato  
25 de etilo-hexano (1:1) como cristales blancos de libre flujo del  
compuesto del título, P.F. 110.8-113.3° C que tiene R<sub>f</sub> 0.4 (TLC  
sobre sílica gel en acetato de etilo-metanol [9:1]).

25

30

1

Ejemplo 37 Ester p-acetilfenílico de PGF<sub>2α</sub> (Fórmula XI-L).

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 28, pero usando 0.738 g de PGF<sub>2α</sub>, 0.306 ml de trietilamina, 0.288 ml de cloroformiato de isobutilo y 0.299 g de p-hidroxiacetofenona, se obtiene un residuo impuro. Este residuo se somete a la cromatografía sobre sílica gel, eluyendo con acetato de etilo-agua (99:1) seguido por acetato de etilo-acetonitrilo (1:1). El residuo obtenido por concentración de fracciones seleccionadas, 0.589 g, se cristaliza de acetato de etilo diluido con un volumen igual de hexano como cristales blancos de libre flujo del compuesto del título P.F. 85.3-86.5° C que tienen R<sub>f</sub> 0.4 (TLC sobre sílica gel en acetato de etilo-acetonitrilo [4:1]).

5

10

15

Ejemplo 38 Ester p-benzoilfenílico de PGF<sub>2α</sub> (Fórmula XI-M).

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 28, pero usando 0.738 g de PGF<sub>2α</sub>, 0.291 ml de trietilamina, 0.275 ml de cloroformiato de isobutilo y 0.594 g de p-hidroxibenzofenona, se obtiene un residuo impuro. Este residuo se somete a la cromatografía sobre sílica gel, eluyendo con acetato de etilo-agua (99:1). El residuo obtenido por concentración de fracciones seleccionadas, 0.492 g, se cristaliza de acetato de etilo diluido con tres volúmenes de hexano como cristales blancos de libre flujo del compuesto del título, P.F. 73.8-75.8° C, que tienen R<sub>f</sub> 0.5 (TLC sobre sílica gel en acetato de etilo).

20

25

Ejemplo 39 Ester p-carbamoilfenílico de PGF<sub>2α</sub> (Fórmula XI-N).

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 28 pero usando

30

1

0.738 g de PGF<sub>2α</sub>, 0.347 ml de trietilamina, 0.326 ml de cloroformiato de isobutilo y 0.433 g de p-hidroxibenzamida, se obtiene un residuo impuro. Este residuo se somete a la cromatografía sobre sílica gel, eluyendo con acetato de etilo-acetona (3:7). El residuo  
5 obtenido por concentración de fracciones seleccionadas, 0.455 g, se cristaliza de acetona diluida con un volumen igual de acetonitrilo como cristales blancos de libre flujo del compuesto del título, P.F. 129.5-130.8° C, teniendo R<sub>f</sub> 0.32 (TLC sobre sílica gel en acetato de etilo-acetona [3:7]).

5

10

Ejemplo 40 Ester p-(metoxicarbonil)fenílico de PGF<sub>2α</sub> (Fórmula XI-P).

15

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 28 pero usando 0.738 g de PGF<sub>2α</sub>, 0.347 ml de trietilamina, 0.326 ml de cloroformiato de isobutilo y 0.474 g de p-hidroxibenzoato de metilo se obtiene un residuo impuro. Este residuo se somete a la cromatografía sobre sílica gel eluyendo con acetato de etilo-agua (99:1) seguido por acetato de etilo-acetona-agua (69:30:1). El residuo obtenido  
20 por concentración de fracciones seleccionadas, 0.678 g, se cristaliza de acetato de etilo diluido con un volumen igual de hexano en la forma de cristales blancos de libre flujo del compuesto del título P.F. 80.3-82.0° C, teniendo R<sub>f</sub> 0.3 (TLC sobre sílica gel en acetato de etilo).

20

25

Siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 1-40, pero empleando las formas racémicas de los compuestos PG, se obtienen los ésteres correspondientes de los compuestos PG racémicos.

30

1

Ejemplos 41-322

5

10

15

Los ésteres fenílicos y naftílicos substituidos de PGE<sub>1</sub>, 15-metil-PGE<sub>1</sub>, 15(R)-15-metil-PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, 15-metil-PGE<sub>2</sub>, 15(R)-15-metil-PGE<sub>2</sub>, PGA<sub>1</sub>, 15-metil-PGA<sub>1</sub>, 15(R)-15-metil-PGA<sub>1</sub>, PGA<sub>2</sub>, 15-metil-PGA<sub>2</sub>, 15(R)-15-metil-PGA<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub>, 15-metil-PGF<sub>2α</sub> y 15(R)-15-metil-PGF<sub>2α</sub> de las Tablas I-XV, que aparecen más adelante, se obtienen siguiendo los procedimientos del Ejemplo 1, en donde el compuesto prostaglandina se hace reaccionar en presencia de trietilamina y cloroformiato de isobutilo con el compuesto hidroxilado, fenilo o naftilo apropiado, indicado en la Tabla. Esos fenoles o naftoles se encuentran fácilmente o se preparan por métodos descritos aquí o conocidos en la materia. Los productos impuros obtenidos por concentración a presión reducida, se purifican por medios aquí descritos o conocidos en la materia, incluyendo separar por partición, extracción con solvente, lavado, cromatografía sobre sílica gel, trituración o cristalización.

20

25

30

Siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 41-322, pero empleando las formas racémicas de los compuestos PG, se obtienen los correspondientes ésteres de los compuestos PG racémicos.

1

TABLA I

Esteres de PGE<sub>1</sub>

Ejemplo	Compuesto hidroxifenilo o naftilo	Producto éster de PGE <sub>1</sub> de fórmula:
---------	-----------------------------------	--

5

41	p-(p-acetamidobenzamido) fenol	XI-C
----	--------------------------------	------

42	p-(p-benzamidobenzamido) fenol	XI-D
----	--------------------------------	------

43	p-hidroxifenilurea	XI-E
----	--------------------	------

44	p-hidroxi-1,3-difenilurea	XI-F
----	---------------------------	------

10

45	p-fenilfenol	XI-G
----	--------------	------

46	p-tritilfenol	XI-H
----	---------------	------

47	N-acetil-L-tirosinamida	XI-I
----	-------------------------	------

48	N-benzoil-L-tirosinamida	XI-J
----	--------------------------	------

15

49	p-hidroxibenzaldehído semicarbazona	XI-K
----	-------------------------------------	------

50	p-hidroxiacetofenona	XI-L
----	----------------------	------

51	p-hidroxibenzofenona	XI-M
----	----------------------	------

52	p-hidroxibenzamida	XI-N
----	--------------------	------

53	N-(p-tritilfenil)p-hidroxibenzamida	XI-O
----	-------------------------------------	------

20

54	éster metílico del ácido p-hidroxibenzoico	XI-P
----	--	------

55	benzoato de hidroquinona	XI-Q
----	--------------------------	------

56	mono-p-acetamidobenzoato de hidroquinona	XI-R
----	--	------

57	2,4-diacetamidofenol	XI-S
----	----------------------	------

25

58	1-acetamido-4-hidroxi-naftaleno	XI-T
----	---------------------------------	------

59	1-benzamido-4-hidroxi-naftaleno	XI-U
----	---------------------------------	------

60	1-hidroxi-4-ureido-naftaleno	XI-V
----	------------------------------	------

30

1

TABLA II

Esteres de PGE<sub>2</sub>

Ejemplo                      Compuesto hidroxifenilo o naftilo                      Producto éster de PGE<sub>2</sub> de fórmula:

5

---

61	p-(p-benzamidobenzamido)fenol	XI-D
62	N-(p-tritilfenil)-p-hidroxi-benzamida	XI-O
63	éster metílico del ácido p-hidroxibenzoico	XI-P
64	benzoato de hidroquinona	XI-Q
65	mono-p-acetamidobenzoato de hidroquinona	XI-R
66	2,4-diacetamidofenol	XI-S
67	1-acetamido-4-hidroxi-naftaleno	XI-T
68	1-benzamido-4-hidroxi-naftaleno	XI-U
69	1-hidroxi-4-ureido-naftaleno	XI-V

10

15

20

25

30

1

TABLA III

Esteres de  $\text{PGA}_1$ 

Ejemplo	Compuesto hidroxifenilo o naftilo	Producto éster de $\text{PGA}_1$ de fórmula:
5	70 p-acetamidofenol	XI-A
	71 p-(p-acetamidobenzamido)fenol	XI-C
	72 p-(p-benzamidobenzamido)fenol	XI-D
	73 p-hidroxil-1,3-difenilurea	XI-F
10	74 p-fenilfenol	XI-G
	75 p-tritilfenol	XI-H
	76 N-acetil-L-tirosinamida	XI-I
	77 N-benzoil-L-tirosinamida	XI-J
15	78 p-hidroxibenzaldehído semicarbasona	XI-K
	79 p-hidroxibenzofenona	XI-M
	80 N-(p-tritilfenil)-p-hidroxibenzamida	XI-O
	81 éster metílico del ácido p-hidroxibenzoico	XI-P
	82 benzoato de hidroquinona	XI-Q
20	83 mono-p-acetamidobenzoato de hidroquinona	XI-R
	84 2,4-diacetamidofenol	XI-S
	85 1-acetamido-4-hidroxinaftaleno	XI-T
	86 1-benzamido-4-hidroxinaftaleno	XI-U
25	87 1-hidroxil-4-ureidonaftaleno	XI-V

30



1

TABLA V

Esteres de PGF<sub>2α</sub>

Ejemplo                      Compuesto hidroxifenilo o naftilo                      Producto éster de PGF<sub>2α</sub> de fórmula:

5

---

106	p-(p-acetamidobenzamido)fenol	XI-C	
107	p-(p-benzamidobenzamido)fenol	XI-D	
108	N-(p-tritilfenil)-p-hidroxibenzamida	XI-O	
109	benzoato de hidroquinona	XI-Q	
10	110	mono-p-acetamidobenzoato de hidroquinona	XI-R
	111	2,4-diacetamidofenol	XI-S
	112	1-acetamido-4-hidroxi-naftaleno	XI-T
	113	1-benzamido-4-hidroxi-naftaleno	XI-U
15	114	1-hidroxi-4-ureido-naftaleno	XI-V

20

25

30

1

TABLA VI

Esteres de 15-Metil-PGE<sub>1</sub>

Ejemplo	Compuesto hidroxifenilo o naftilo	Producto éster de 15- metil-PGE <sub>1</sub> de fórmula:
5	115 p-acetamidofenol	XI-A
	116 p-benzamidofenol	XI-B
	117 p-(p-acetamidobenzamido)fenol	XI-C
	118 p-(p-benzamidobenzamido)fenol	XI-D
	119 p-hidroxifenilurea	XI-E
10	120 p-hidroxil-1,3-difenilurea	XI-F
	121 p-fenilfenol	XI-G
	122 p-tritilfenol	XI-H
	123 N-acetil-L-tirosinamida	XI-I
15	124 N-benzoil-L-tirosinamida	XI-J
	125 p-hidroxibenzaldehído semicarbazona	XI-K
	126 p-hidroxiacetofenona	XI-L
	127 p-hidroxibenzofenona	XI-M
	128 p-hidroxibenzamida	XI-N
20	129 N-(p-tritilfenil)-p-hidroxibenzamida	XI-O
	130 éster metílico del ácido p-hidroxibenzoico	XI-P
	131 benzoato de hidroquinona	XI-Q
	132 mono-p-acetamidobenzoato de hidroquinona	XI-R
25	133 2,4-diacetamidofenol	XI-S
	134 1-acetamido-4-hidroxinaftaleno	XI-T
	135 1-benzamido-4-hidroxinaftaleno	XI-U
	136 1-hidroxil-4-ureidonaftaleno	XI-V

30

1

TABLA VII

Esteres de 15-metil-PGE<sub>2</sub>

Ejemplo	Compuesto hidroxifenilo o naftilo	Producto éster de 15-metil-PGE <sub>2</sub> de fórmula:
---------	--------------------------------------	---

5

137	p-(p-acetamidobenzamido)fenol	XI-C
138	p-(p-benzamidobenzamido)fenol	XI-D
139	p-hidroxifenilurea	XI-E
10	140 p-fenilfenol	XI-G
	141 p-tritilfenol	XI-H
	142 N-acetiltirosinamida	XI-I
	143 N-benzoiltirosinamida	XI-J
15	144 p-hidroxiacetofenona	XI-L
	145 p-hidroxibenzamida	XI-N
	146 N-(p-tritilfenil)-p-hidroxibenzamida	XI-O
	147 éster metílico del ácido p-hidroxibenzoico	XI-P
	148 mono-p-acetamidobenzoato de hidroquinona	XI-R
20	149 2,4-diacetamidofenol	XI-S
	150 1-acetamido-4-hidroxinaftaleno	XI-T
	151 1-benzamido-4-hidroxinaftaleno	XI-U
	152 1-hidroxí-4-ureidonaftaleno	XI-V

25

30

TABLA VIII

Esteres de 15-metil-PGA<sub>1</sub>

	Ejemplo	Compuesto hidroxifenilo o naftilo	Producto éster de 15-metil-PGA <sub>1</sub> de fórmula:
1	5	153 p-acetamidofenol	XI-A
		154 p-benzamidofenol	XI-B
		155 p-(p-acetamidobenzamido)fenol	XI-C
		156 p-(p-benzamidobenzamido)fenol	XI-D
	10	157 p-hidroxifenilurea	XI-E
		158 p-hidroxil-1,3-difenilurea	XI-F
		159 p-fenilfenol	XI-G
		160 p-tritilfenol	XI-H
	15	161 N-acetil-L-tirosinamida	XI-I
		162 N-benzoil-L-tirosinamida	XI-J
		163 p-hidroxibenzaldehído semicarbazona	XI-K
		164 p-hidroxiacetofenona	XI-L
	20	165 p-hidroxibenzofenona	XI-M
		166 p-hidroxibenzamida	XI-N
		167 N-(p-tritilfenil)-p-hidroxibenzamida	XI-O
		168 éster metílico del ácido p-hidroxibenzoico	XI-P
		169 benzoato de hidroquinona	XI-Q
	25	170 mono-p-acetamidobenzoato de hidroquinona	XI-R
		171 2,4-diacetamidofenol	XI-S
		172 1-acetamido-4-hidroxinaftaleno	XI-T
		173 1-benzamido-4-hidroxinaftaleno	XI-U
	30	174 1-hidroxil-4-ureidonaftaleno	XI-V

1

## TABLA IX

Esteres de 15-metil-PGA<sub>2</sub>

Ejemplos	Compuesto hidroxifenilo o naftilo	Producto éster de 15-metil-PGA <sub>2</sub> de fórmula:
5	175 p-acetamidofenol	XI-A
	176 p-benzamidofenol	XI-B
	177 p-(p-acetamidobenzamido)fenol	XI-C
	178 p-(p-benzamidobenzamido)fenol	XI-D
10	179 p-hidroxifenilurea	XI-E
	180 p-hidroxi-1,3-difenilurea	XI-F
	181 p-fenilfenol	XI-G
	182 p-tritilfenol	XI-H
15	183 N-acetil-L-tirosinamida	XI-I
	184 N-benzoil-L-tirosinamida	XI-J
	185 p-hidroxibenzaldehído semicarbazona	XI-K
	186 p-hidroxiacetofenona	XI-L
	187 p-hidroxibenzofenona	XI-M
20	188 p-hidroxibenzamida	XI-N
	189 N-(p-tritilfenil)-p-hidrozibenzamida	XI-O
	190 éster metílico del ácido p-hidroxibenzoico	XI-P
	191 benzoato de hidroquinona	XI-Q
	192 mono-p-acetamidobenzoato de hidroquinona	XI-R
25	193 2,4-diacetamidofenol	XI-S
	194 1-acetamido-4-hidroxinaftaleno	XI-T
	195 1-benzamido-4-hidroxinaftaleno	XI-U
	196 1-hidroxi-4-ureidonaftaleno	XI-V

30

1

TABLA X

Esteres de 15-metil-PGF<sub>2α</sub>

Ejemplo	Compuesto hidroxifenilo o naftilo	Producto éster de 15-metil-PGF <sub>2α</sub> de fórmula:
5	197 p-acetamidofenol	XI-A
	198 p-benzamidofenol	XI-B
	199 p-(p-acetamidobenzamido)fenol	XI-C
	200 p-(p-benzamidobenzamido)fenol	XI-D
	201 p-hidroxifenilurea	XI-E
10	202 p-hidroxi-1,3-difenilurea	XI-F
	203 p-fenilfenol	XI-G
	204 p-tritilfenol	XI-H
	205 N-acetil-L-tirosinamida	XI-I
15	206 N-benzoil-L-tirosinamida	XI-J
	207 p-hidroxibenzaldehído semicarbazona	XI-K
	208 p-hidroxiacetofenona	XI-L
	209 p-hidroxibenzofenona	XI-M
	210 p-hidroxibenzamida	XI-N
20	211 N-(p-tritilfenil)-p-hidroxibenzamida	XI-O
	212 éster metílico del ácido p-hidroxibenzoico	XI-P
	213 benzoato de hidroquinona	XI-Q
	214 mono-p-acetamidobenzoato de hidroquinona	XI-R
25	215 2,4-diacetamidofenol	XI-S
	216 1-acetamido-4-hidroxinaftaleno	XI-T
	217 1-benzamido-4-hidroxinaftaleno	XI-U
	218 1-hidroxi-4-ureidonaftaleno	XI-V

30

## TABLA XI

	Esteres de 15(R)-15-Metil-PGE <sub>1</sub>	
Ejemplo	Compuesto hidroxifenilo o naftilo	Producto éster de 15- metil-PGE <sub>1</sub> de la fórmula:
5	219 p-acetamidofenol	XI-A
	220 p-benzamidofenol	XI-B
	221 p-(p-acetamidobenzamido)fenol	XI-C
	222 p-(p-benzamidobenzamido)fenol	XI-D
	223 p-hidroxifenilurea	XI-E
10	224 p-hidroxil-1,3-difenilurea	XI-F
	225 p-fenilfenol	XI-G
	226 p-tritilfenol	XI-H
	227 N-acetil-L-tirosinamida	XI-I
15	228 N-benzoil-L-tirosinamida	XI-J
	229 p-hidroxibenzaldehido semicarbazona	XI-K
	230 p-hidroxiacetofenona	XI-L
	231 p-hidroxibenzofenona	XI-M
	232 p-hidroxibenzamida	XI-N
20	233 N-(p-tritilfenil)-p-hidroxibenzamida	XI-O
	234 éster metílico del ácido p-hidroxibenzoico	XI-P
	235 benzoato de hidroquinona	XI-Q
	236 mono-p-acetamidobenzoato de hidroquinona	XI-R
25	237 2,4-diacetamidofenol	XI-S
	238 1-acetamido-4-hidroxinaftaleno	XI-T
	239 1-benzamido-4-hidroxinaftaleno	XI-U
	240 1-hidroxil-4-ureidonaftaleno	XI-V

TABLA XII

esteres de 15(R)-15-metil-PGE<sub>2</sub>

Ejemplo	Compuesto hidroxifenilo o naftilo	Producto éster de 15-metil-PGE <sub>2</sub> de fórmula:
---------	--------------------------------------	---

5

	241 p-(p-acetamidobenzamido)fenol	XI-C
--	-----------------------------------	------

	242 p-(p-benzamidobenzamido)fenol	XI-D
--	-----------------------------------	------

	243 p-hidroxifenilurea	XI-E
--	------------------------	------

	244 p-fenilfenol	XI-G
--	------------------	------

10

	245 p-tritilfenol	XI-H
--	-------------------	------

	246 N-acetiltirosinamida	XI-I
--	--------------------------	------

	247 N-benzoiltirosinamida	XI-J
--	---------------------------	------

	248 p-hidroxiacetofenona	XI-L
--	--------------------------	------

15

	249 p-hidroxibenzamida	XI-N
--	------------------------	------

	250 N-(p-tritilfenil)-p-hidroxibenzamida	XI-O
--	--	------

	251 éster metílico del ácido p-hidroxibenzoico	XI-P
--	--	------

	252 mono-p-acetamidobenzoato de hidroquinona	XI-R
--	--	------

	253 2,4-diacetamidofenol	XI-S
--	--------------------------	------

20

	254 1-acetamido-4-hidroxinaftaleno	XI-T
--	------------------------------------	------

	255 1-benzamido-4-hidroxinaftaleno	XI-U
--	------------------------------------	------

	256 1-hidroxi-4-ureidonaftaleno	XI-V
--	---------------------------------	------

25

30

1

## TABLA XIII

Esteres de 15(R)-15-metil-PGA<sub>1</sub>

5

10

15

20

25

30

Ejemplo	Compuesto hidroxifenilo o naftilo	Producto éster de 15(R)-15-metil-PGA <sub>1</sub> de fórmula:
257	p-acetamidofenol	XI-A
258	p-benzamidofenol	XI-B
259	p-(p-acetamidobenzamido)fenol	XI-C
260	p-(p-benzamidobenzamido)fenol	XI-D
261	p-hidroxifenilurea	XI-E
262	p-hidroxi-1,3-difenilurea	XI-F
263	p-fenilfenol	XI-G
264	p-tritilfenol	XI-H
265	N-acetil-L-tirosinamida	XI-I
266	N-benzoil-L-tirosinamida	XI-J
267	p-hidroxibenzaldehído semicarbazona	XI-K
268	p-hidroxiacetofenona	XI-L
269	p-hidroxibenzofenona	XI-M
270	p-hidroxibenzamida	XI-N
271	N-(p-tritilfenil)-p-hidroxibenzamida	XI-O
272	éster metílico del ácido p-hidroxibenzoico	XI-P
273	benzoato de hidroquinona	XI-Q
274	mono p-acetamidobenzoato de hidroquinona	XI-R
275	2,4-diacetamidofenol	XI-S
276	1-acetamido-4-hidroxinaftaleno	XI-T
277	1-benzamido-4-hidroxinaftaleno	XI-U
278	1-hidroxi-4-ureidonaftaleno	XI-V

1

TABLA XIV

Esteres de 15(R)-15-metil-PGA<sub>2</sub>

Ejemplo	Compuesto hidroxifenilo o naftilo	Producto éster de 15(R)-15-metil-PGA <sub>2</sub> de fórmula:
5	279 p-acetamidofenol	XI-A
	280 p-benzamidofenol	XI-B
	281 p-(p-acetamidobenzamido)fenol	XI-C
	282 p-(p-benzamidobenzamido)fenol	XI-D
10	283 p-hidroxifenilurea	XI-E
	284 p-hidroxi-1,3-difenilurea	XI-F
	285 p-fenilfenol	XI-G
	286 p-tritilfenol	XI-H
	287 N-acetil-L-tirosinamida	XI-I
15	288 N-benzoil-L-tirosinamida	XI-J
	289 p-hidroxibenzaldehído semicarbazona	XI-K
	290 p-hidroxiacetofenona	XI-L
	291 p-hidroxibenzofenona	XI-M
20	292 p-hidroxibenzamida	XI-N
	293 N-(p-tritilfenil)-p-hidroxibenzamida	XI-O
	294 éster metílico del ácido p-hidroxibenzoico	XI-P
	295 benzoato de hidroquinona	XI-Q
	296 mono-p-acetamidobenzoato de hidroquinona	XI-R
25	297 2,4-diacetamidofenol	XI-S
	298 1-acetamido-4-hidroxinaftaleno	XI-T
	299 1-benzamido-4-hidroxinaftaleno	XI-U
	300 1-hidroxi-4-ureidonaftaleno	XI-V

30

1

## TABLA XV

Esteres de 15(R)-15-metil-PGF<sub>2α</sub>

Ejemplo	Compuesto hidroxifenilo o naftilo	Producto éster de 15(R)-15-metil- PGF <sub>2α</sub> de fórmula:
5	301 p-acetamidofenol	XI-A
	302 p-benzamidofenol	XI-B
	303 p-(p-acetamidobenzamido)fenol	XI-C
	304 p-(p-benzamidobenzamido)fenol	XI-D
10	305 p-hidroxifenilurea	XI-E
	306 p-hidroxil-1,3-difenilurea	XI-F
	307 p-fenilfenol	XI-G
	308 p-tritilfenol	XI-H
	309 N-acetil-L-tirosinamida	XI-I
15	310 N-benzoil-L-tirosinamida	XI-J
	311 p-hidroxibenzaldehído semicarbazona	XI-K
	312 p-hidroxiacetofenona	XI-L
	313 p-hidroxibenzofenona	XI-M
20	314 p-hidroxibenzamida	XI-N
	315 N-(p-tritilfenil)-p-hidroxibenzamida	XI-O
	316 éster metílico del ácido p-hidroxibenzoico	XI-P
	317 benzoato de hidroquinona	XI-Q
	318 mono-p-acetamidobenzoato de hidroquinona	XI-R
25	319 2,4-diacetamidofenol	XI-S
	320 1-acetamido-4-hidroxinaftaleno	XI-T
	321 1-benzamido-4-hidroxinaftaleno	XI-U
	322 1-hidroxil-4-ureidonaftaleno	XI-V

30

1

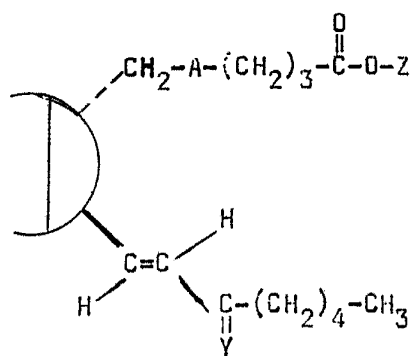
N O T A

La presente patente de invención, comprende las siguientes reivindicaciones:

5

1.- Procedimiento para preparar compuestos de prostaglandina ópticamente activos de la fórmula:

10

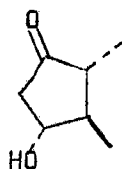


15

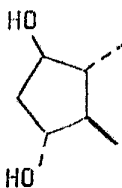
o un compuesto racémico de esta fórmula y la imagen óptica de la misma, en donde



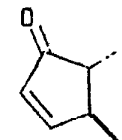
20



25



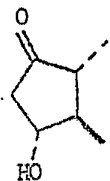
30



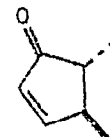
1

en donde A es  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  o  $\text{cis-CH=CH-}$  cuando  $\text{D}$  es

5

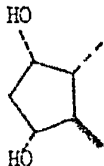


6



10

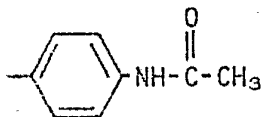
y en donde A es  $\text{cis-CH=CH-}$  cuando  $\text{D}$  es



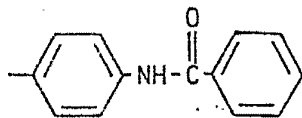
7

15

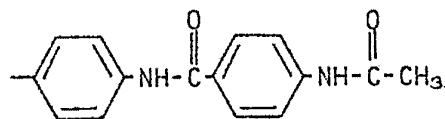
en donde Z es



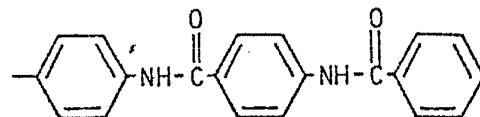
20



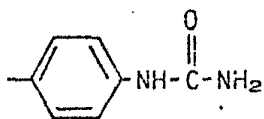
25



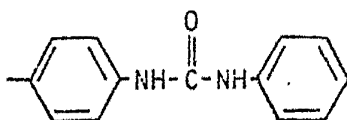
30



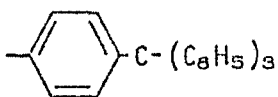
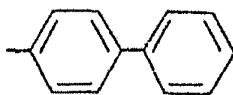
1



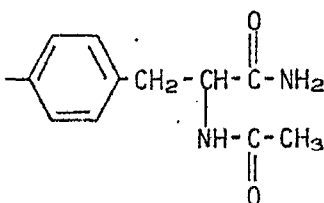
5



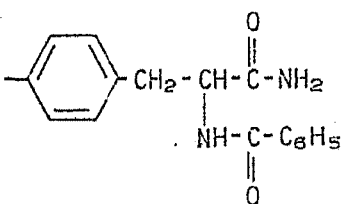
10



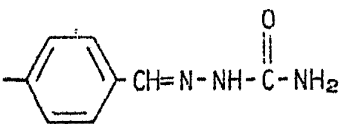
15



20

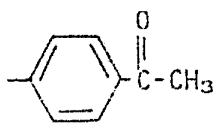


25

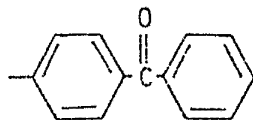


30

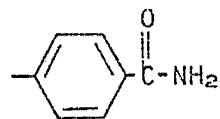
1



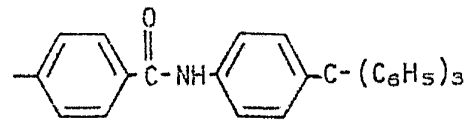
5



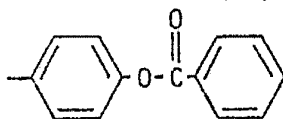
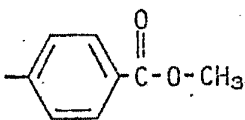
10



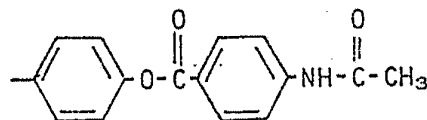
15



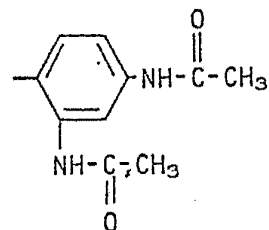
20



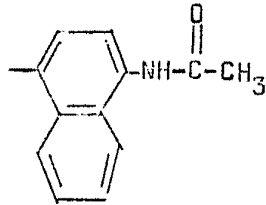
25



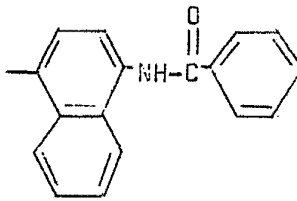
30



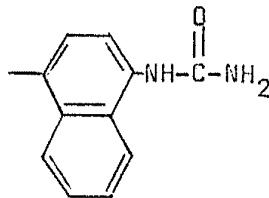
1



2

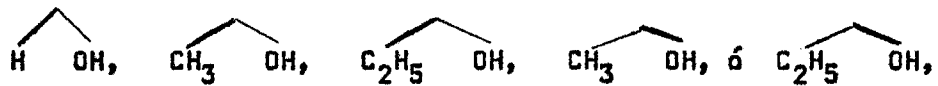


10



15

y en donde Y es



20

caracterizado porque consiste de las etapas de,

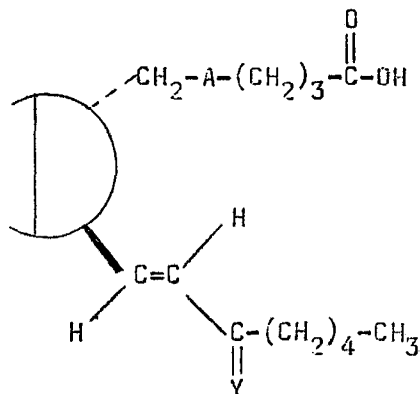
a) formar un anhídrido mixto a partir de un compuesto ópticamente activo de la fórmula:

25

30

1

5



10

o un compuesto racémico de esta fórmula y la imagen óptica de la misma, en donde  $\text{D}$ , A e Y se definen como anteriormente haciendo reaccionar con un éster cloroformiato en presencia de una amina terciaria, y

15

b) hacer reaccionar el anhídrido con un fenol o naftol correspondiente.

20

2.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el éster cloroformiato es cloroformiato de isobutilo.

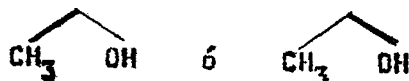
25

3.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque Y es



30

4.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque Y es



1

5.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque Y es:

5



10

6.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el compuesto ópticamente activo o racémico es el éster de p-acetamidofenol y PGE<sub>1</sub>.

15

7.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el compuesto ópticamente activo o racémico es el éster de p-benzamidofenol y PGE<sub>1</sub>.

20

8.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el compuesto ópticamente activo o racémico es el éster de p-acetamidofenol y PGE<sub>2</sub>.

25

9.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el compuesto ópticamente activo o racémico es el éster de p-benzamidofenol y PGE<sub>2</sub>.

30

10.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el compuesto ópticamente activo o racémico es el éster de p-(p-acetamidobenzamido)fenol y PGE<sub>2</sub>.

1

11.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el compuesto ópticamente activo o racémico es el éster de p-hidroxifenilurea y PGE<sub>2</sub>.

5

12.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el compuesto ópticamente activo o racémico es el éster de p-bifenol y PGE<sub>2</sub>.

10

13.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el compuesto ópticamente activo o racémico es el éster de p-tritilfenol y PGE<sub>2</sub>.

15

14.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el compuesto ópticamente activo o racémico es el éster de N-acetiltirosinamida y PGE<sub>2</sub>.

20

15.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el compuesto ópticamente activo o racémico es el éster de N-benzoltirosinamida y PGE<sub>2</sub>.

25

16.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el compuesto ópticamente activo o racémico es el éster de p-hidroxibenzaldehido semicarbazona y PGE<sub>2</sub>.

30

1

17.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el compuesto ópticamente activo o racémico es el éster de p-hidroxiacetofenona y PGE<sub>2</sub>.

5

18.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el compuesto ópticamente activo o racémico es el éster de p-hidroxibenzamida y PGE<sub>2</sub>.

10

19.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el compuesto ópticamente activo o racémico es el éster de p-acetamidofenol y 15-metil-PGE<sub>2</sub>.

15

20.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el compuesto ópticamente activo o racémico es el éster de p-benzamidofenol y 15-metil-PGE<sub>2</sub>.

20

21.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el compuesto ópticamente activo o racémico es el éster de p-acetamidofenol y 15(R)-15-metil-PGE<sub>2</sub>.

25

22.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el compuesto ópticamente activo o racémico es el éster de p-benzamidofenol y 15(R)-15-metil-PGE<sub>2</sub>.

30

1

23.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el compuesto ópticamente activo o racémico es el éster de p-hidroxibenzaldehído semicarbazona y 15(R)-15-metil-PGE<sub>2</sub>.

5

24.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el compuesto ópticamente activo o racémico es el éster de p-acetamidofenol y PGA<sub>1</sub>.

10

25.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el compuesto ópticamente activo o racémico es el éster de p-benzamidofenol y PGA<sub>1</sub>.

15

26.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el compuesto ópticamente activo o racémico es el éster de p-hidroxifenilurea y PGA<sub>1</sub>.

20

27.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el compuesto ópticamente activo o racémico es el éster de p-hidroxiacetofenona y PGA<sub>1</sub>.

25

28.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el compuesto ópticamente activo o racémico es el éster de p-hidroxibenzamida y PGA<sub>1</sub>.

30

29.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el compuesto ópticamente activo o racémico es el éster de p-benzamidofenol y PGA<sub>2</sub>.

1

30.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el compuesto ópticamente activo o racémico es el éster de p-(p-acetamidobenzamido)fenol y  $PGA_2$ .

5

31.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el compuesto ópticamente activo o racémico es el éster de p-fenilfenol y  $PGA_2$ .

10

32.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el compuesto ópticamente activo o racémico es el éster de p-hidroxibenzaldehído semicarbazona y  $PGA_2$ .

15

33.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el compuesto ópticamente activo o racémico es el éster de p-acetamidofenol y  $PGF_{2\alpha}$ .

20

34.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el compuesto ópticamente activo o racémico es el éster de p-benzamidofenol y  $PGF_{2\alpha}$ .

25

35.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el compuesto ópticamente activo o racémico es el éster de p-hidroxifenilurea y  $PGF_{2\alpha}$ .

30

36.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el compuesto ópticamente activo o racémico es el éster de p-hidroxisim-difenilurea y  $PGF_{2\alpha}$ .

1

37.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el compuesto ópticamente activo o racémico es el éster de p-fenilfenol y  $\text{PGF}_{2\alpha}$ .

5

38.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el compuesto ópticamente activo o racémico es el éster de p-tritilfenol y  $\text{PGF}_{2\alpha}$ .

10

39.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el compuesto ópticamente activo o racémico es el éster de N-acetiltirosinamida y  $\text{PGF}_{2\alpha}$ .

15

40.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el compuesto ópticamente activo o racémico es el éster de N-benzoiltirosinamida y  $\text{PGF}_{2\alpha}$ .

20

41.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el compuesto ópticamente activo o racémico es el éster de p-hidroxibenzaldehído semicarbazona y  $\text{PGF}_{2\alpha}$ .

25

42.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el compuesto ópticamente activo o racémico es el éster de p-hidroxiacetofenona y  $\text{PGF}_{2\alpha}$ .

30

43.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el compuesto ópticamente activo o racémico es el éster de p-hidroxibenzofenona y  $\text{PGF}_{2\alpha}$ .

1

44.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindi-  
cación 1 ó 2, caracterizado porque el compuesto ópticamente ac-  
tivo o racémico es el éster de p-hidroxibenzamida y  $PGF_{2\alpha}$ .

5

45.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindi-  
cación 1 ó 2, caracterizado porque el compuesto ópticamente ac-  
tivo o racémico es el éster de p-hidroxibenzoato de metilo y  
 $PGF_{2\alpha}$ .

10

46.- Procedimiento, de acuerdo con la reivindi-  
cación 1 ó 2, caracterizado por la etapa adicional de recrista-  
lizar los ésteres para dar los productos en la forma cristalina  
de libre flujo.

15

47.- "Procedimiento para preparar compuestos de  
prostaglandina ópticamente activos".

20

Según se describe y reivindica en la presente me-  
moría descriptiva, la cual consta de setenta y nueve hojas fo-  
liadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

25

Madrid, a

20 NOV 1974

CARLOS ROED  
R. P.

Don. J. Arc. Melamoro

30