

442122

memoria descriptiva

Int. Cl.:

C07C//A61K

CLASE DE REGISTRO

Una Patente de Invención, por veinte años en España.

NOMBRE Y NACIONALIDAD DEL SOLICITANTE

THE UPJOHN COMPANY.
- sociedad de Estados Unidos -

RESIDENCIA Y DOMICILIO

KALAMAZOO, Michigan 49001 (EE.UU.)
301 Henrietta Street.

OBJETO

"Procedimiento para preparar un compuesto ópticamente activo".

INVENTOR

Walter MORZOWICH, nacionalidad de Estados Unidos.

PRIORIDAD

Solicitud patente EE.UU. Serial Nº 523.568 del 14 de noviembre de 1974.

1

EXTRACTO DE LA ESPECIFICACION

5

10

Se exponen ésteres fenílicos y naftílicos substituidos de análogos de PGE₂, incluyendo los análogos 16-alkuil, 16-fluoro, 16-fenoxi y fenil substituidos y sus 15 epímeros y sus formas racémicas y procesos para su producción. Los productos son útiles para los mismos propósitos farmacológicos y médicos que aquellos de los análogos de PGE₂ y son también útiles como un medio para obtener 16,16-dimetil-PGE₂, 16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-PGE₂ y 17-fenil-18,19,20-trinor-PGE₂ sumamente purificados.

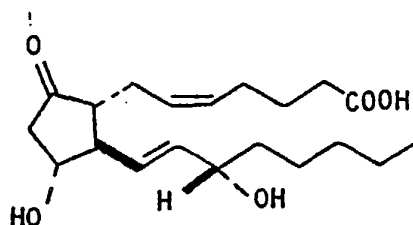
FUNDAMENTO DE LA INVENCIÓN

15

Esta invención se relaciona con nuevos derivados esterificados de análogos de prostaglandina E₂ (de aquí en adelante identificados como análogos de "PGE₂"), incluyendo los análogos 16-alkuil, 16-fluoro, 16-fenoxi y fenil substituidos, y sus 15-epímeros, y sus formas racémicas y los procesos para su producción.

La PGE₂ se representa por la fórmula:

20



25

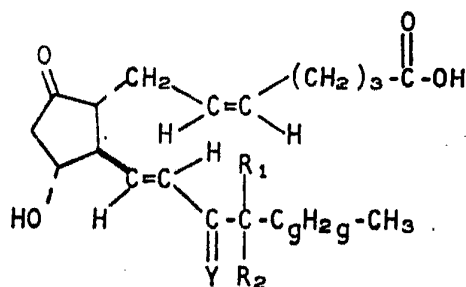
Un nombre sistemático de la PGE₂ es ácido 7-{3 α -hidroxi-2 β -[(3S)-3-hidroxi-trans-1-octenil]-5-oxo-1 α -ciclopentil}-cis-5-heptenoico.

30

La PGE₂ es conocida de ser útil en una variedad de propósitos farma-

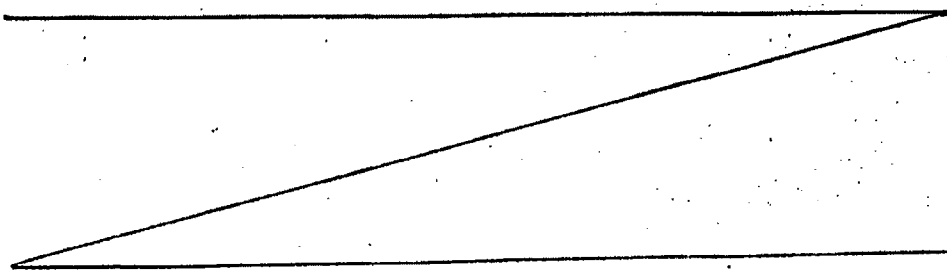
1 cológicos y médicos, por ejemplo, inducción de la labor del parto
 y aborto en animales preñados incluyendo seres humanos, regulación
 menstrual tanto en animales preñados como no preñados, incluyendo
 seres humanos, reducción y control de la secreción gástrica, y como
 un agente hipotensor para reducir la presión sanguínea en mamíferos,
 5 incluyendo seres humanos. Ver Bergstrom y col., Pharmacol. Rev. 20,
 1 (1968) y las referencias allí citadas. Respecto a PGE₂ racémica,
 ver, por ejemplo, W. P. Schneider, Chem. Commun. 304 (1969).

10 Los análogos 16-alquil y 16-fluoro de PGE₂ y sus 15-epímeros
 se representan por la fórmula:



20 en donde Y es o siguiendo la convención usual
 en donde la unión de línea punteada del oxhidrilo a la cadena lateral
 en el carbono 15 indica la configuración natural o "α" y la unión en
 línea sólida del oxhidrilo indica la configuración epi o "β". En al-
 25 gunos casos se usan las nomenclaturas "S" y "R". Ver Nugteren y col.,
 Nature 212, 38 (1966) y Cahn, J. Chem. Ed. 41, 116 (1964).

En la fórmula II, C_gH_{2g} es alquileo de uno a 9 átomos de

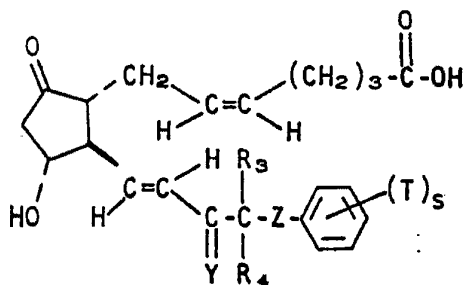


1 carbono inclusive, con uno a 5 átomos de carbono inclusive en la ca-
 5 dena entre $-CR_1R_2-$ y el metilo terminal; y R_1 y R_2 son hidrógeno, me-
 tilo, etilo o fluoro, siendo iguales o diferentes, con la condición
 de que por lo menos uno de R_1 y R_2 sea distinto de hidrógeno, y además
 con la condición de que R_2 sea fluoro solamente cuando R_1 es hidrógeno
 o fluoro.

Los análogos 16-alquil y 16-fluoro de PGE_2 y sus 15 epímeros,
 en sus formas ópticamente activas y racémicas son conocidas. Ver, por
 ejemplo, Patente de Africa del Sur Número 72/1936, Derwent Farmdoc No.
 10 71483T; y Patente de Africa del Sur Número 73/2244, Derwent Farmdoc
 No. 69717U. Estos análogos son también útiles para los propósitos farma-
 cológicos antes descritos.

Los análogos 16-fenoxi y fenil substituidos de PGE_2 y sus 15-
 epímeros se representan por la fórmula:

15

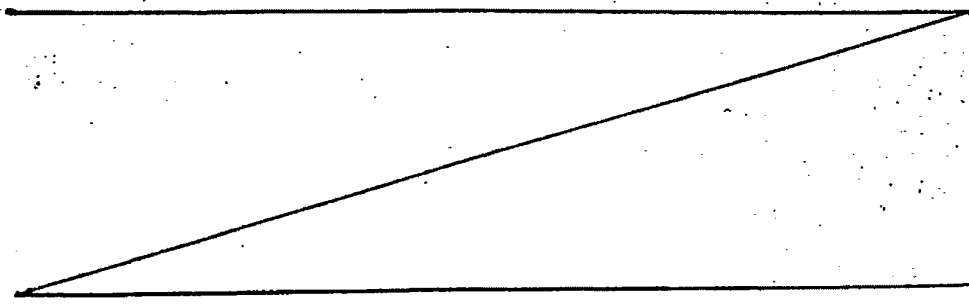


III

20

En la fórmula III, R_3 y R_4 son hidrógeno, metilo o etilo;
 T es alquilo de uno a 4 átomos de carbono inclusive, fluoro, cloro,
 25 trifluorometilo, o $-OR_5$, en donde R_5 es hidrógeno o alquilo de una a
 4 átomos de carbono inclusive, y s es cero, uno, 2, ó 3, con la

30



condición de que no más de dos T sean distintas de alquilo; Y es $\begin{matrix} \text{H} & \text{OH} \\ | & | \\ \text{C} & \text{C} \\ | & | \\ \text{H} & \text{OH} \end{matrix}$ o $\begin{matrix} \text{H} & \text{OH} \\ | & | \\ \text{C} & \text{C} \\ | & | \\ \text{H} & \text{OH} \end{matrix}$; y Z representa un átomo oxa (-O-) o C_jH_{2j} , en donde C_jH_{2j} es un enlace covalente o alquileno de uno a 9 átomos de carbono inclusive, substituido con cero, uno ó 2 fluoro, con uno a 6 átomos de carbono inclusive entre $-\text{CR}_3\text{R}_4-$ y el anillo.

Los análogos 16-fenoxi y fenil substituidos de PGE_2 y sus 15-epímeros en sus formas ópticamente activas y racémicas son conocidos. Ver, por ejemplo, Patente de Africa del Sur Número 73/2818, Derwent Farmdoc No. 73279U; y Especificación Británica No. 1,324,737, Derwent Farmdoc No. 31279T.

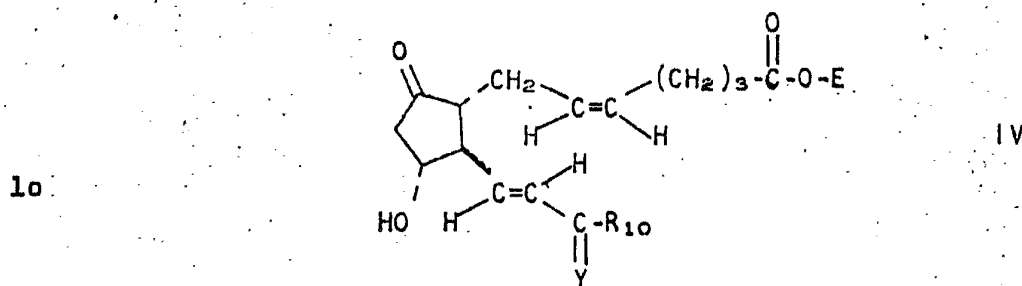
Son conocidos los ésteres de los compuestos anteriores, en donde el átomo de hidrógeno del grupo carboxilo se reemplaza por un grupo hidrocarbilo o hidrocarbilo substituido. Entre estos se encuentran el éster metílico de 16-metil- PGE_2 , el éster metílico de 16,16-dimetil- PGE_2 . [A. Robert y col., Gastroenterology 64, 790 (1973)]; los ésteres fenílico y alquilfenílico de 16-fluoro- y 16,16-difluoro- PGE_2 (Patente de Africa del Sur Número 73/2244); los ésteres fenílico y alquilfenílico de 16-fenoxi- PGE_2 (Patente de Africa del Sur No. 73/2818); y los ésteres fenílico y alquilfenílico de PGE_2 substituido con fenilo (Especificación Británica No. 1,324,737).

RESUMEN DE LA INVENCION

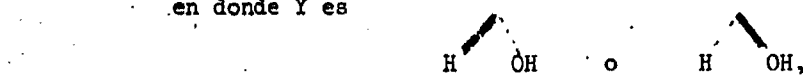
Es un propósito de esta invención proporcionar nuevos derivados esterificados de análogos de prostaglandina E_2 , incluyendo algunos análogos substituidos con 16-alquilo, 16-fluoro, 16-fenoxi, y fenilo, sus 15-epímeros y sus formas racémicas. Un propósito más es

1 proporcionar dichos ésteres derivados de fenoles y naftoles susti-
 tuidos. Un propósito más es proporcionar dichos ésteres en una
 forma cristalina de libre flujo. Un propósito aún más es proporcio-
 5 nar nuevos procesos para la preparación de esos ésteres.

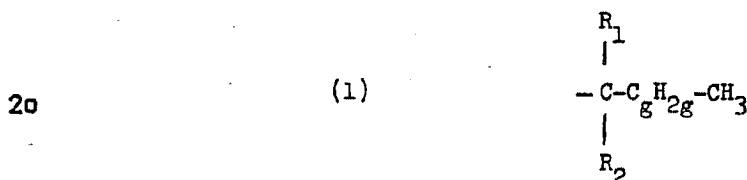
Los ésteres actualmente descritos incluyen compuestos repre-
 sentados por la fórmula genérica:



en donde Y es



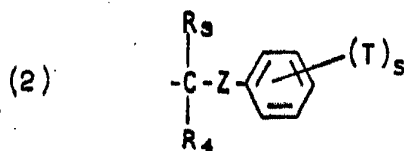
y en donde R₁₀ es ya sea



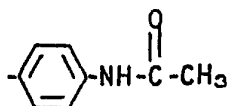
25 en donde C_gH_{2g} es alquileno de uno a 9 átomos de carbono inclusive,
 con uno a 5 átomos de carbono inclusive en la cadena entre -CR₁R₂- y
 el metilo terminal; y R₁ y R₂ son hidrógeno, metilo, etilo o fluoro,
 siendo iguales o diferentes con la condición de que por lo menos, uno
 de R₁ y R₂ sea distinto de hidrógeno y con la condición adicional de

30

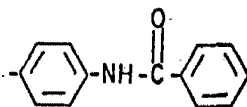
que R₂ sea fluoro solamente cuando R₁ es hidrógeno o fluoro; o



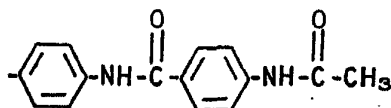
en donde R₃ y R₄ son hidrógeno, metilo o etilo; T es alquilo de uno a 4 átomos de carbono inclusive, fluoro, cloro, trifluorometilo, o -OR₅, en donde R₅ es hidrógeno o alquilo de uno a 4 átomos de carbono inclusive, y s es cero, uno, 2, ó 3, con la condición de que no más de dos T sean distintas de alquilo; Z representa un átomo oxa (-O-) o C_jH_{2j}, en donde C_jH_{2j} es un enlace covalente o alquileno de uno a 9 átomos de carbono inclusive substituido con cero, uno, ó 2 fluoro, con uno a 6 átomos de carbono inclusive entre -CR₃R₄- y el anillo. En la fórmula IV, E es un grupo fenilo o naftilo substituido identificado como sigue:



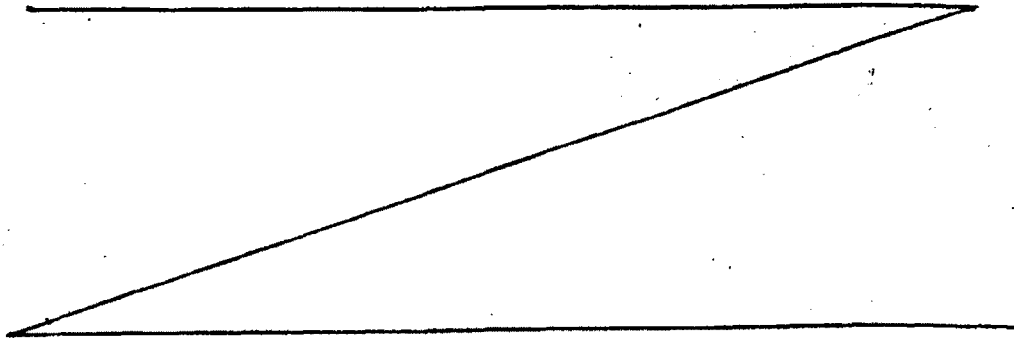
A



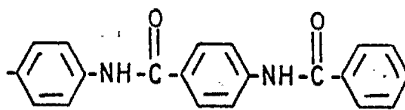
B



C

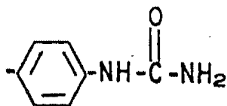


1

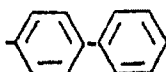


D

5

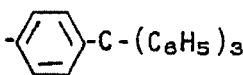


E



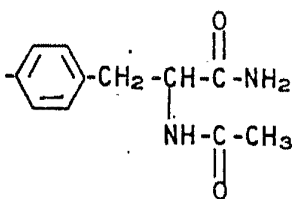
F

10



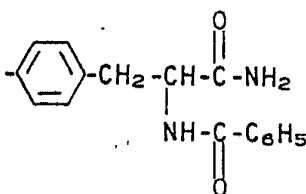
G

15



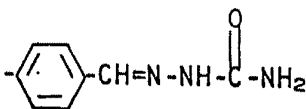
H

20



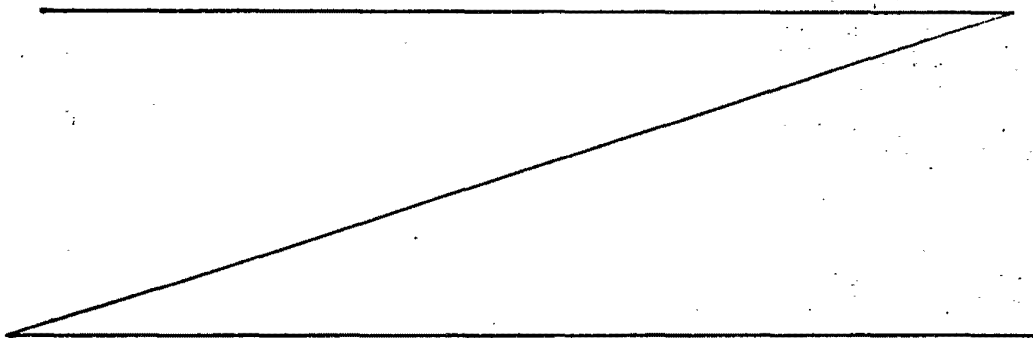
I

25



J

30



1

5

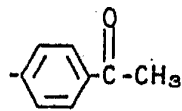
10

15

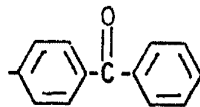
20

25

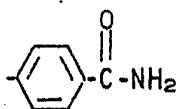
30



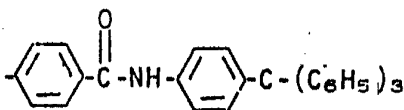
K



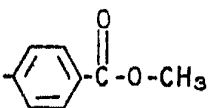
K'



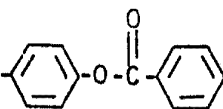
L



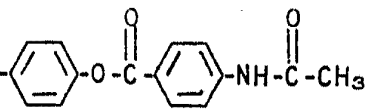
M



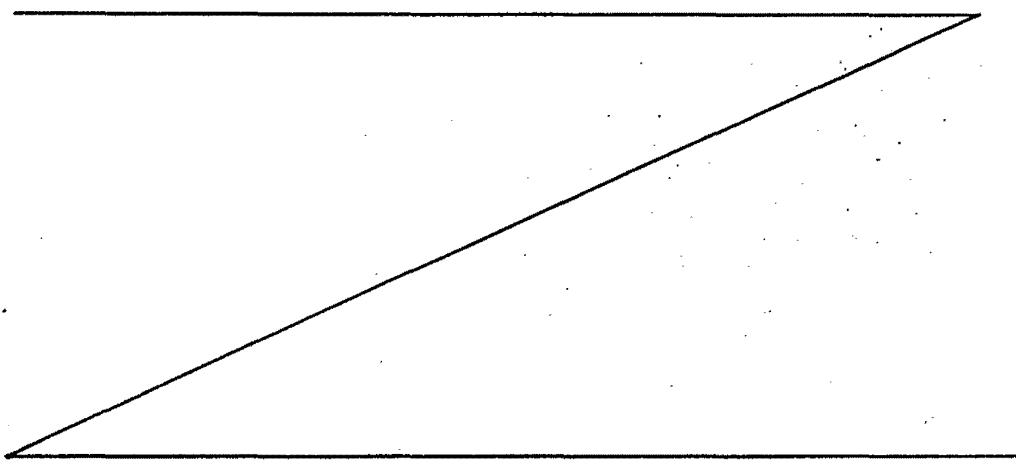
N



O

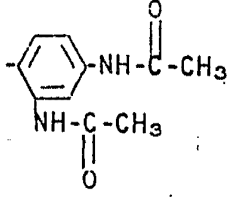


P



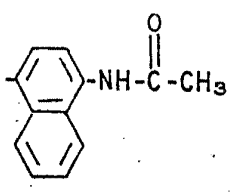
1

5



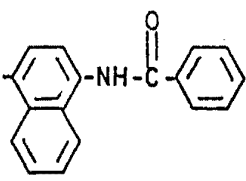
Q

10



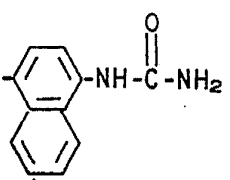
R

15



S

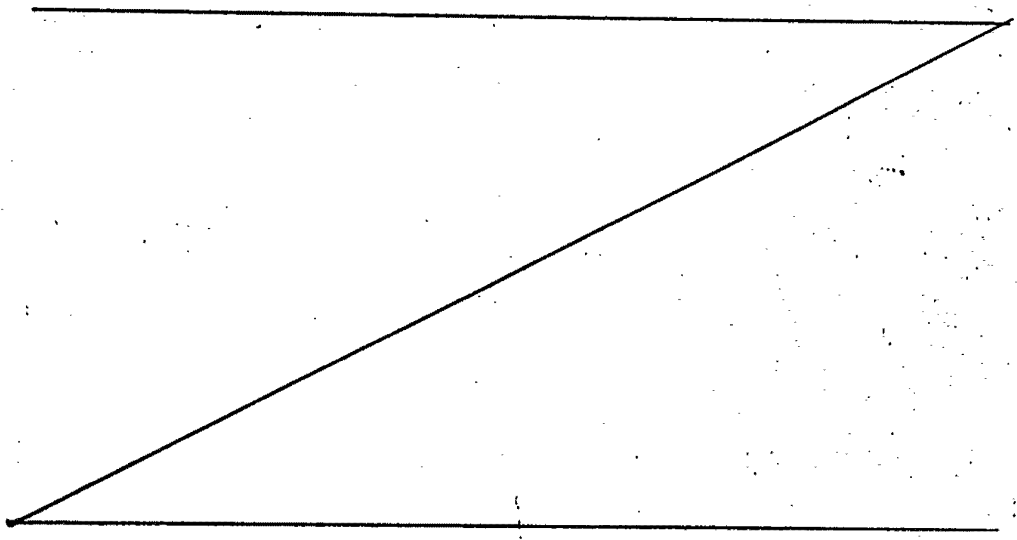
20



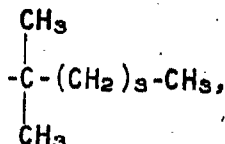
T

25

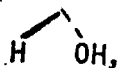
30



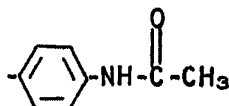
Por ejemplo, el éster p-acetamidofenílico de 16,16-dimetil-PGE₂ se representa por la fórmula IV cuando R₁₀ es



Y es



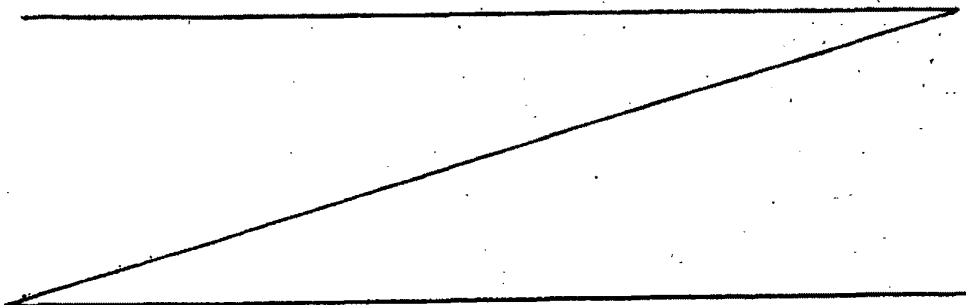
y E es A, es decir,



y se identifica aquí convenientemente como el éster de 16,16-dimetil-PGE₂ de la fórmula IV-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.

Los nuevos compuestos de fórmula IV y los correspondientes compuestos racémicos de esta invención, son cada uno útil para los mismos propósitos que los descritos anteriormente para PGE₂ 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.

Para muchas aplicaciones, estos nuevos ésteres de prostaglandina que yo he obtenido a partir de algunos fenoles y naftoles especificados, tienen ventajas sobre los correspondientes compuestos de prostaglandina conocidos. Por ejemplo, estos ésteres fenílicos y



1

naftílicos substituidos son compuestos sorprendentemente estables que tienen duración y estabilidad térmica sobresalientes. En contraste a la forma ácida de estas prostaglandinas, estos ésteres están menos sujetos a la descomposición catalizada con ácido ya sea por eliminación de agua o por epimerización. Por lo tanto, estos compuestos tienen estabilidad mejorada ya sea en la forma sólida, líquida o solución. En administración oral, estos ésteres han mostrado sorprendentemente mayor eficacia que los correspondientes ácidos libres o ésteres alquílicos inferiores, no sabiéndose a ciencia cierta si se debe a la mayor duración de la actividad biológica o a la lipofilidad y absorción mejoradas. Estos ésteres ofrecen además la ventaja de que tienen baja solubilidad en agua y los líquidos corporales, y, por lo tanto, se retienen más tiempo en el sitio de administración.

5

10

15

Una ventaja particularmente sobresaliente de muchos de estos ésteres fenílicos y naftílicos substituidos es que se obtienen en la forma cristalina de libre flujo, generalmente de punto de fusión moderadamente elevado, en la zona de 60-130° C. Esta forma es especialmente deseable por la facilidad del manipuleo, administración y purificación. Estos cristales son sumamente estables, por ejemplo, no presentan prácticamente descomposición en ensayos de almacenamiento acelerado a 65° C, en comparación con los ésteres alquílicos líquidos o los ácidos libres. Esta cualidad es ventajosa debido a que el compuesto no pierde su potencia y no se contamina con productos de descomposición.

20

25

Estos ésteres cristalinos también proporcionan un medio para purificar estos análogos de PGE₂, particularmente 16,16-dimetil-

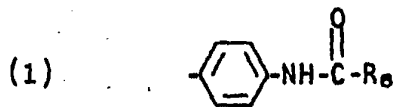
30



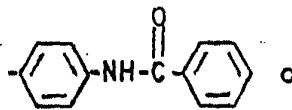
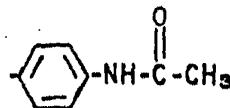
1
 5
 10
 PGE₂, 16,16-difluoro-PGE₂, 16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-PGE₂, y 17-fenil-18,19,20-trinor-PGE₂, los cuales se convierten primero en uno de estos ésteres, se recristalizan hasta estar puros, y luego se recuperan como el ácido libre. Un método de recuperar el ácido libre es por hidrólisis enzimática del éster, por ejemplo, con una lipasa. Ver Patente Alemana 2242792, Derwent Farmdoc No. 23047U.

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

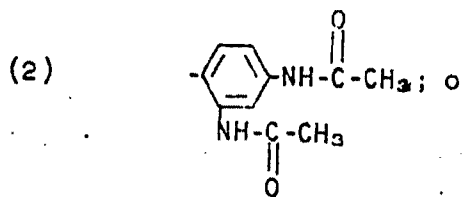
Una preferencia es que E se limite a



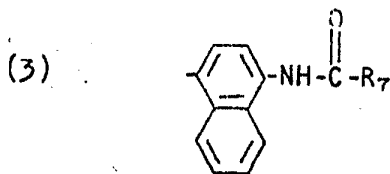
15 en donde R₆ es



1



5



10

en donde R_7 es

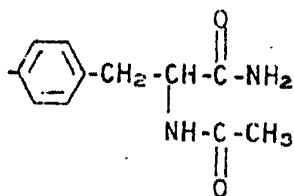


15

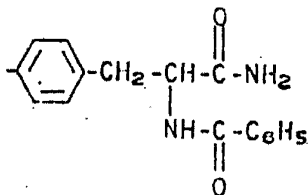


Otra preferencia es que E se limite a

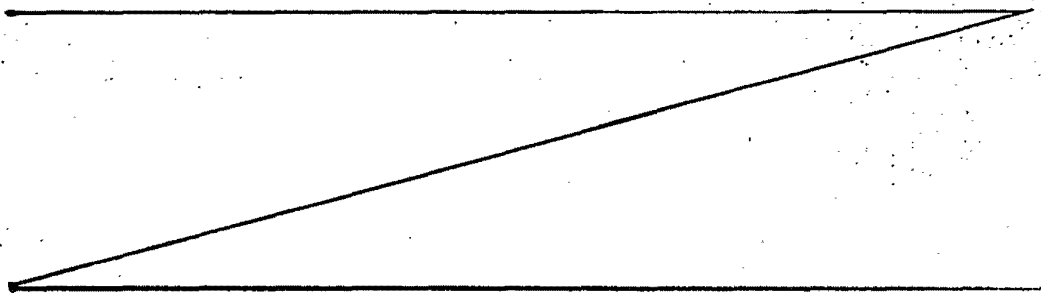
20



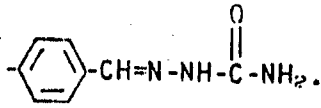
25



30

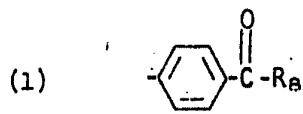


1



5

Otra preferencia es que E se limite a

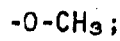
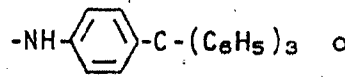


10

en donde R_8 es

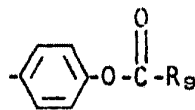


15



20

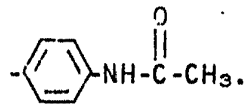
(2)



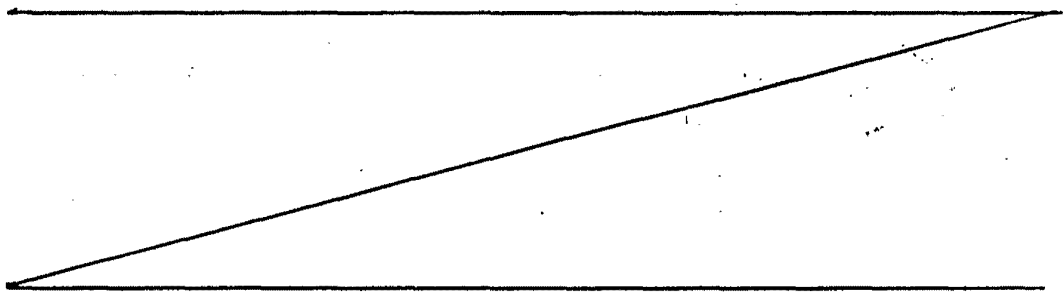
en donde R_9 es



25



30



1

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

éster p-benzamidofenílico de 16,16-dimetil-PGE₂

éster p-(p-acetamidobenzamido)fenílico de 16,16-dimetil-PGE₂

5

éster α-semi-carbazono-p-tolílico de 16,16-dimetil-PGE₂

éster p-acetilfenílico de 16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-PGE₂

éster p-acetilfenílico de 17-fenil-18,19,20-trinor-PGE₂.

10

Los ésteres fenílicos y naftílicos substituidos de análogos de PGE₂ abarcados por la fórmula IV en donde E se define por los grupos éster

A a T, se obtienen por las reacciones y procedimientos descritos y ejemplificados más adelante. Por conveniencia, se hace referencia a la prostaglandina o análogo de prostaglandina antedicha como "el compuesto PG". El término "fenol" se usa en un sentido genérico, incluyendo tanto fenoles como naftoles.

15

Se encuentran disponibles varios métodos para preparar estos ésteres, difiriendo respecto al rendimiento y pureza del producto.

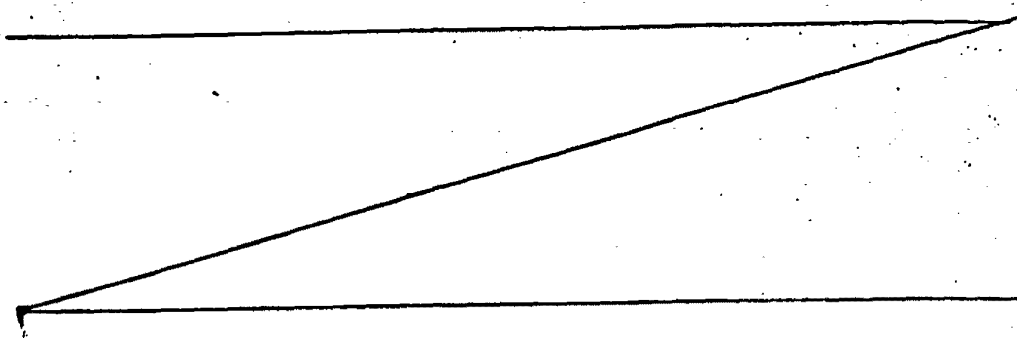
20

Por ejemplo, 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 vez del haluro de pivaloilo, se usa un haluro de alquilo o fenilsulfonilo tal como cloruro de p-toluenosulfonilo. Ver, por ejemplo, Patentes Belgas 775,106 y 776,294, Derwent Farmdox Nos. 33705T y 39011T.

25

Otro método es usar el reactivo de unión, diciclohexilcarbo-

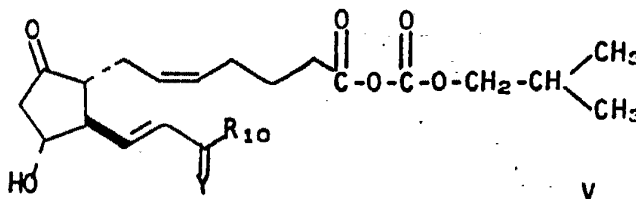
30



diimida. Ver Fieser y col., "Reactivos para Síntesis Orgánicas", págs. 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.

Sin embargo, el nuevo proceso preferido para la preparación de estos ésteres consiste de las etapas de (1) formar un anhídrido mixto con el compuesto PG y cloroformiato de isobutilo en presencia de una amina terciaria y (2) hacer reaccionar el anhídrido con un fenol o naftol apropiado.

El anhídrido mixto se representa por la fórmula:



para los compuestos PG ópticamente activos, definiéndose R_{10} e Y como anteriormente.

El anhídrido se forma fácilmente a temperaturas en la zona de -40° a $+60^{\circ}$ C, preferiblemente de -10° a $+10^{\circ}$ C de modo que la velocidad sea razonablemente rápida y sin embargo, las reacciones secundarias se reducen al mínimo. El reactivo cloroformiato de isobutilo se usa preferiblemente en exceso, por ejemplo, de 1.2 hasta 4.0 equivalentes molares por mol de compuesto PG. La reacción se efectúa preferiblemente en un solvente y para este propósito se prefiere acetona, aunque se usan otros solventes relativamente no polares

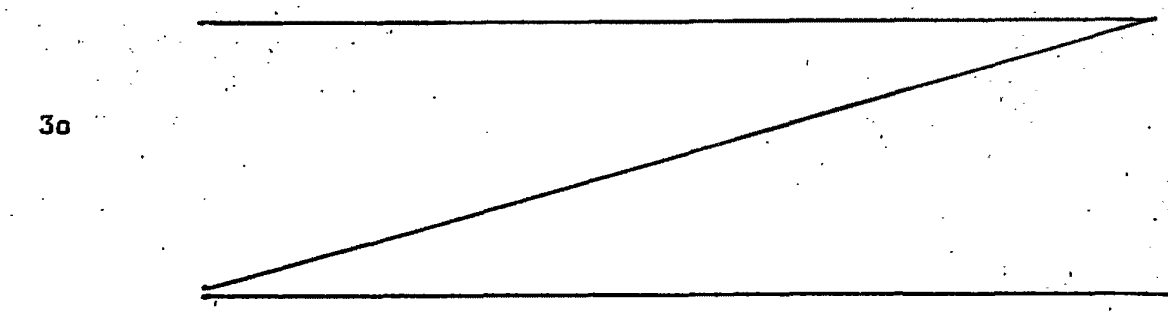
1 tales como acetonitrilo, diclorometano y cloroformo. La reacción se
practica en presencia de una amina terciaria, por ejemplo, trietil-
amina, y el clorhidrato de amina coformada generalmente cristaliza
de la reacción, pero no es necesario separarla para la etapa siguiente.

5 El anhídrido generalmente no se aísla, sino que se hace reac-
cionar directamente en solución con el fenol, preferiblemente en pre-
sencia de una amina terciaria tal como piridina.

10 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, cristalización. La
amina terciaria no es sólo un catalizador básico para la esterifica-
ción, sino que también un solvente conveniente. Otros ejemplos de
15 aminas terciarias útiles para este propósito incluyen N-metilmorfo-
lina, trietilamina, diisopropiletilamina y dimetilanilina. La 2-
metilpiridina y quinolina dan como resultado una reacción lenta. Una
amina sumamente bloqueada tal como 2,6-lutidina no es útil debido a
la lentitud de la reacción.

20 La reacción con el anhídrido se efectúa en forma homogénea
a la temperatura ambiente (alrededor de 20° a 30° C) y puede seguirse
de la manera convencional con la cromatografía en capa delgada, com-
pletándose generalmente en 1-4 horas.

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



1

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 solvente o por el agregado de un líquido que es miscible con el solvente pero no es un solvente para el éster, 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 por calentamiento hasta alrededor de 60° C. Aunque en general los cristales son lo suficientemente puros para muchas aplicaciones, pueden recrystalizarse por las mismas técnicas generales para obtener pureza mejorada después de cada recrystalización.

5

10

15

DESCRIPCION DE LAS FORMAS PREFERIDAS

La invención puede entenderse más completamente con los siguientes ejemplos.

20

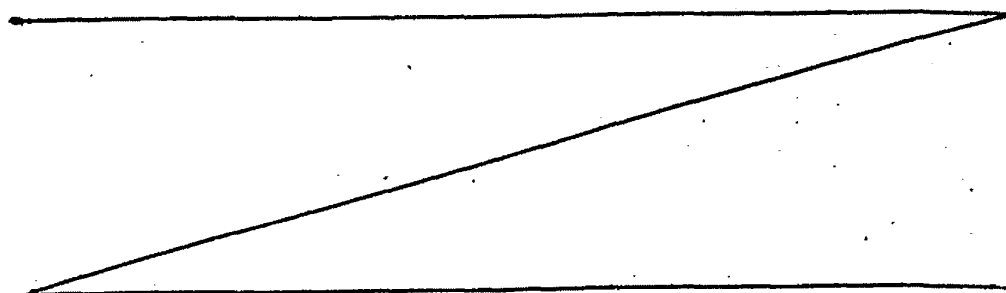
Todas las temperaturas se indican en grados centígrados.

25

Se da por entendido que la cromatografía sobre sílica gel en la forma aquí usada incluye cromatografía sobre una columna cargada con sílica gel, elución, recolección de fracciones, y combinación de aquellas fracciones que muestran por cromatografía en capa delgada (TLC) contener el producto deseado libre de material de partida e impurezas.

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

30



1 Preparación 1 p-Benzamidofenol

Una solución de p-hidroxianilina (20 g) en 200 ml de piri-
dina 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 vuelve a precipitar con
5 300 ml de agua. El producto se recrystaliza de acetonitrilo caliente
como 8.5 g de cristales blancos, P.F. 218.0-218.5° C.

Preparación 2 p-(p-Acetamidobenzamido)fenol

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

Ejemplo 1 Ester p-benzamidofenílico de 16,16-Dimetil-PGE₂
(Fórmula IV-B).

20 Una solución de 16,16-dimetil-PGE₂ (Patente Belga 781978,
Derwent Farmdoc No. 75254T) (0.095 g) y trietilamina (0.055 g) en
10 ml de acetona se trata a -10° C con cloroformiato de isobutilo
(0.068 g) con agitación. Después de unos 10 minutos, la mezcla se
25 trata con p-benzamidofenol (Preparación 1, 0.600 g) en 6 ml de piri-
dina durante por lo menos una hora a unos 25° C. El solvente se
elimina a presión reducida. El residuo impuro se toma en 100 ml
de cloroformo, se lava con 75 ml de ortofosfato monosódico acuoso

30



1 0.1 N, se seca y se concentra. El residuo se somete a la cromato-
grafía sobre sílica gel, eluyendo con acetato de etilo-cloroformo
(1:1). El compuesto del título obtenido por concentración de frac-
ciones seleccionadas, 0.05 g. de sólido gomoso, se recristaliza de
6 acetato de etilo-hexano como cristales blancos de libre flujo, P.F.
62.3-64.5° C.

R_f 0.3 [TLC sobre placas de sílica gel en acetato de etilo-
ácido acético (97:3)].

Ejemplo 2 Ester p-(p-Acetamidobenzamido)fenílico de 16,16-
10 Dimetil-PGE₂ (Fórmula IV-C)

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero usando
0.095 g de 16,16-dimetil-PGE₂, 0.051 g de trietilamina, 0.068 g de
cloroformiato de isobutilo y 0.473 g de p-(p-acetamidobenzamido)fenol.
(Prep. 2), se obtiene un residuo impuro. Este residuo se disuelve en
15 50 ml de dimetilformamida y se divide por partición entre 150 ml de
solución amortiguadora de McIlvaine pH 5.5 y 200 ml de acetato de
etilo. La capa orgánica se seca sobre el sulfato de sodio y se con-
centra. El residuo, suspendido en 8 ml de acetato de etilo y 1 ml
20 de dimetilformamida, se somete a la cromatografía sobre sílica gel,
eluyendo con acetato de etilo-metanol (97.3) y seguidamente con 92:8.
El residuo obtenido por concentración de fracciones seleccionadas
es el compuesto del título, 0.50 g, y se cristaliza de metanol-ace-
25 tona como cristales blancos de libre flujo, P.F. 126-128° C, R_f 0.35
[TLC sobre placas de sílica gel en acetato de etilo-ácido acético
(97:3)]

1

Ejemplo 3 Ester α -Semicarbazono-p-tolílico de 16,16-Dimetil-PGE₂ (Fórmula IV-J)

5

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero usando 0.095 g de 16,16-dimetil-PGE₂, 0.051 g, de trietilamina, 0.068 g de cloroformiato de isobutilo y 0.132 g de p-hidroxibenzaldehído semicarbazona, se obtiene un residuo impuro que se toma en acetonitrilo, se filtra y se concentra hasta un residuo. Este residuo 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, 0.06 g, se cristaliza de acetato de etilo-hexano como el compuesto del título, cristales blancos de libre flujo, P.F. 84.2-86.8° C, R_f 0.35 [TLC sobre placas de sílica gel en acetato de etilo-ácido acético (97:3)].

10

15

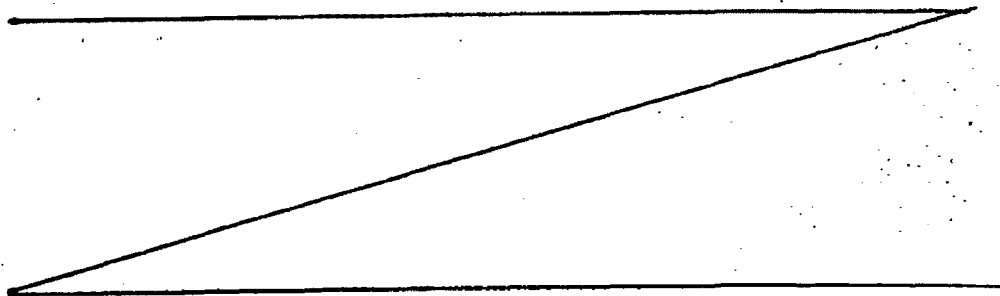
Ejemplo 4 Ester p-Acetilfenílico de 16-Fenoxi-17,18,19,20-tetranor-PGE₂ (Fórmula IV-K)

20

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero usando 0.050 g de 16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-PGE₂ (Patente de Africa del Sur No. 73/2818, Derwent Farmdoc. No. 73279U), 0.021 ml de trietilamina, 0.020 ml de cloroformiato de isobutilo, y 0.0294 g de p-hidroxiacetofenona, después de una hora la mezcla de reacción se trata luego de la manera siguiente. La mezcla se diluye con 20 ml de acetato de etilo y se agita sucesivamente con ácido cítrico 0.5 N y solución amortiguadora de fosfato 0.2 N (pH 7.2). La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. El residuo se somete a la cromatografía sobre sílica gel, eluyendo con diclorometano-

25

30



1
acetoniitrilo-metanol (50:50:1). El residuo obtenido por concentra-
ción de fracciones seleccionadas se cristaliza de acetato de etilo-
hexano como 0.021 g de compuesto del título, P.F. 122.6-124.2° C,
R_f 0.8 [TLC sobre sílica gel en diclorometano-acetoniitrilo (3:2)]

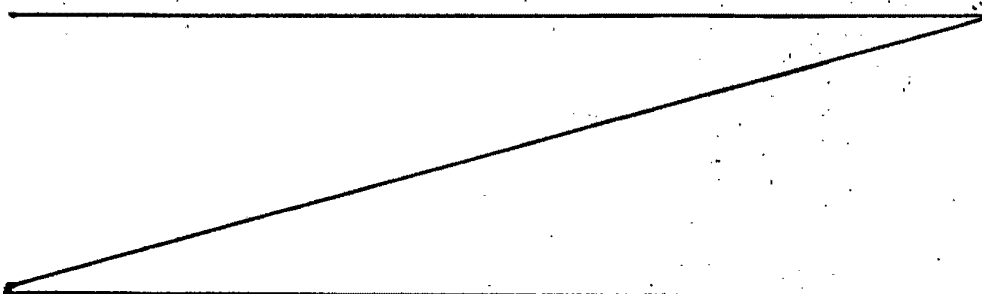
3
Ejemplo 5 Ester p-Acetilfenílico de 17-Fenil-18,19,20-trinor-
PGE₂ (Fórmula IV-K)

10
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero usando
0.200 g de 17-fenil-18,19,20-trinor-PGE₂ (Especificación Británica
No. 1,324,737, Derwent Farmdoc No. 31279T), 0.089 ml de trietilamina,
15 0.0845 ml de cloroformiato de isobutilo, y 0.109 g de p-hidroxiaceto-
fenona, la mezcla de reacción se trata adicionalmente de la ma-
nera siguiente. Se diluye hasta 100 ml con acetato de etilo y se
agita sucesivamente con ácido cítrico acuoso al 5% y solución amorti-
20 gadora de fosfato (pH 7.0). La fase orgánica se seca sobre sulfato
de sodio y se concentra. El residuo oleoso se somete a la cromato-
grafía sobre sílica gel, eluyendo con acetato de etilo que contiene
2.3% de agua. El residuo obtenido por concentración de fracciones
seleccionadas se cristaliza de acetato de etilo-hexano como el com-
25 puesto del título, 0.153 g, P.F. 91.7-92.7° C, R_f 0.4 [TLC sobre sí-
lica gel en acetato de etilo-agua (98.2)].

25 Siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 1-5 pero em-
pleando las formas racémicas de los compuestos PG, se obtienen los
ésteres correspondientes de los compuestos PG racémicos.

Ejemplos 6-80

Los ésteres fenílicos y naftílicos substituidos de 16,16-



T A B L A I

Esteres de 16,16-Dimetil-PGE₂

<u>Ejemplo</u>	<u>Compuesto Hidroxi Fenilo o Naftilo</u>	<u>Producto Ester de 16,16-Dimetil PGE₂ de la Fórmula</u>
6	p-acetamidofenol	IV-A
7	p-(p-benzamidobenzamido)fenol	IV-D
8	p-hidroxifenilurea	IV-E
9	p-fenilfenol	IV-F
10	p-tritilfenol	IV-G
11	N-acetiltirosinamida	IV-H
12	N-benzoiltirosinamida	IV-I
13	p-hidroxiacetofenona	IV-K
14	p-hidroxibenzamida	IV-L
15	N-(p-tritilfenil)-p-hidroxibenzamida	IV-M
16	ester metálico del ácido p-hidroxibenzoico	IV-N
17	benzoato de hidroquinona	IV-O
18	éster de hidroquinona y ácido p-acetamido-benzoico	IV-P
19	2,4-diacetamidofenol	IV-Q
20	1-acetamido-4-hidroxi-naftaleno	IV-R
21	1-benzamido-4-hidroxi-naftaleno	IV-S
22	1-hidroxi-4-ureido-naftaleno	IV-T

1

5

10

15

20

25

30

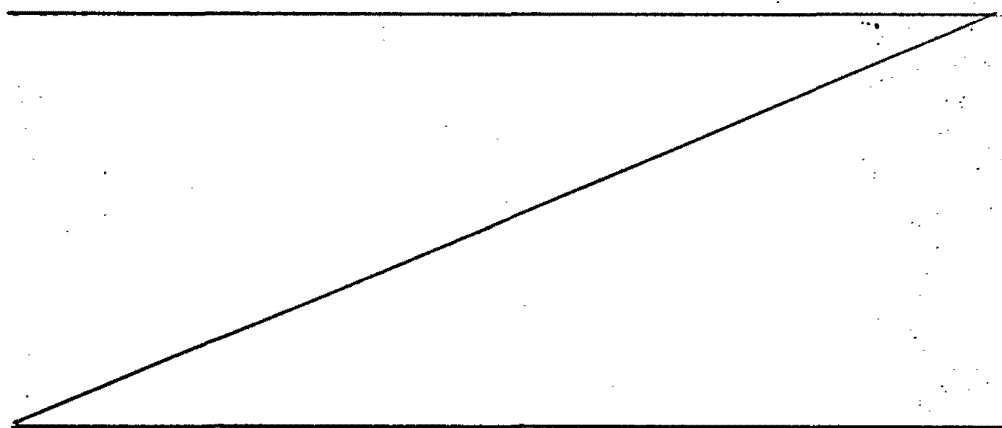
1

T A B L A II

Esteres de 16,16-Difluoro-PGE₂

<u>Ejemplo</u>	<u>Compuesto Hidroxi Fenilo o Naftilo</u>	<u>Producto Ester de 16,16-Difluoro PGE₂ de la Fórmula</u>
	p-acetamidofenol	IV-A
5	p-benzamidofenol	IV-B
	p-(p-acetamidobenzamido)fenol	IV-C
	p-(p-benzamidobenzamido)fenol	IV-D
	p-hidroxifenilurea	IV-E
10	p-fenilfenol	IV-F
	p-tritilfenol	IV-G
	N-acetiltirosinamida	IV-H
	N-benzoiltirosinamida	IV-I
	p-hidroxibenzaldehido	IV-J
15	p-hidroxiacetofenona	IV-K
	p-hidroxibenzamida	IV-L
	N-(p-tritilfenil)-p-hidroxibenzamida	IV-M
	Ester metílico del ácido p-hidroxibenzoico	IV-N
20	benzoato de hidroquinona	IV-O
	éster de hidroquinona y ácido p-acetamido-benzoico	IV-P
	2,4-diacetamidofenol	IV-Q
	1-acetamido-4-hidroxi-naftaleno	IV-R
25	1-benzamido-4-hidroxi-naftaleno	IV-S
	1-hidroxi-4-ureido-naftaleno	IV-T

30



T A B L A I I I

Ester de 16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-PGE₂

<u>Ejemplo</u>	<u>Compuesto Hidroxi Fenilo o Naftilo</u>	<u>Producto éster de 16-fenoxi-17, 18,19,20-tetranor-PGE₂ de la fórmula</u>
43	p-acetamidofenol	IV-A
44	p-benzamidofenol	IV-B
45	p-(p-acetamidobenzamido)fenol	IV-C
46	p-(p-benzamidobenzamido)fenol	IV-D
47	p-hidroxifenilurea	IV-E
48	p-fenilfenol	IV-F
49	p-tritilfenol	IV-G
50	N-acetiltirosinamida	IV-H
51	N-benzoiltirosinamida	IV-I
52	p-hidroxibenzaldehido semicarbazona	IV-J
53	p-hidroxibenzamida	IV-L
54	N-(p-tritilfenil)-p-hidroxibenzamida	IV-M
55	éster metílico del ácido p-hidroxibenzoico	IV-N
56	benzoato de hidroquinona	IV-O
57	éster de hidroquinona y ácido p-acetamido-benzoico	IV-P
58	2,4-diacetamidofenol	IV-Q
59	1-acetamido-4-hidroxi-naftaleno	IV-R
60	1-benzamido-4-hidroxinaftaleno	IV-S
61	1-hidroxi-4-ureido-naftaleno	IV-T

1

T A B L A I V

Esteres de 17-fenil-18,19,20-trinor-PGE₂

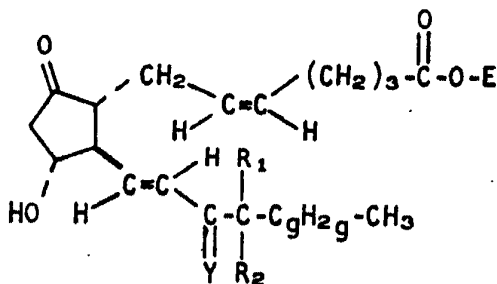
	<u>Ejemplo</u>	<u>Compuesto Hidroxi Fenilo o Naftilo</u>	<u>Producto éster de 17-fenil-18,19,20-trinor-PGE₂ de la fórmula</u>
5	62	p-acetamidofenol	IV-A
	63	p-benzamidofenol	IV-B
	64	p-(p-acetamidobenzamido)fenol	IV-C
	65	p-(p-benzamidobenzamido)fenol	IV-D
	66	p-hidroxifenilurea	IV-E
10	67	p-fenilfenol	IV-F
	68	p-tritilfenol	IV-G
	69	N-acetiltirosinamida	IV-H
	70	N-benzoiltirosinamida	IV-I
15	71	p-hidroxibenzaldehído semicarbazona	IV-J
	72	p-hidroxibenzamida	IV-L
	73	N-(p-tritilfenil)-p-hidroxibenzamida	IV-M
	74	éster metílico del ácido p-hidroxibenzoico	IV-N
20	75	benzoato de hidroquinona	IV-O
	76	éster de hidroquinona y ácido p-acetamidobenzoico	IV-P
	77	2,4-diacetamidofenol	IV-Q
	78	1-acetamido-4-hidroxi-naftaleno	IV-R
25	79	1-benzamido-4-hidroxi-naftaleno	IV-S
	80	1-hidroxi-4-ureido-naftaleno	IV-T

30

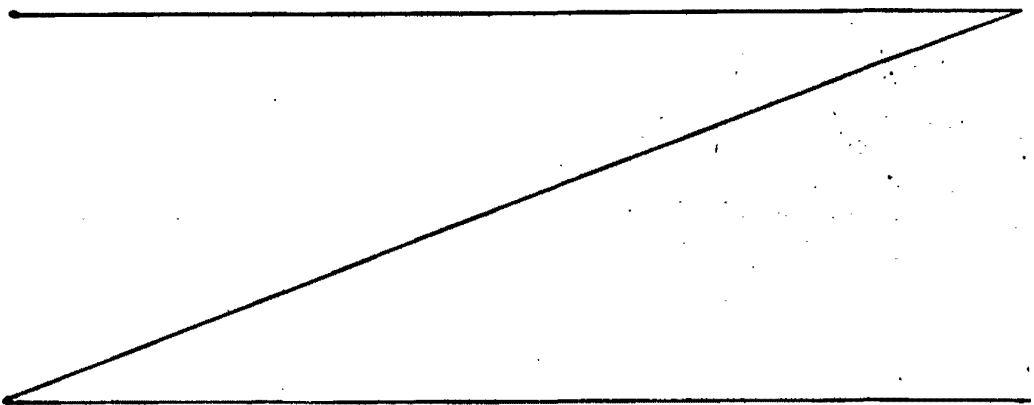
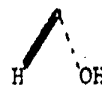
N O T A

La presente patente de invención, comprende las siguientes reivindicaciones:

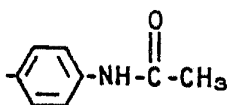
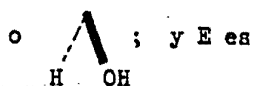
1.- Procedimiento para preparar un compuesto ópticamente activo, de la fórmula



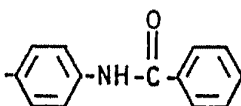
o una mezcla racémica de este compuesto y el enantiómero del mismo, en donde C_gH_{2g} es alquileno de uno a 9 átomos de carbono inclusive, con uno a 5 átomos de carbono inclusive en la cadena entre $-CR_1R_2-$ y el metilo terminal; R_1 y R_2 son hidrógeno, metilo, etilo o fluoro, siendo iguales o diferentes, con la condición de que por lo menos uno de R_1 y R_2 sea distinto de hidrógeno, y además con la condición de que R_2 sea fluoro solamente cuando R_1 es hidrógeno o fluoro; Y es



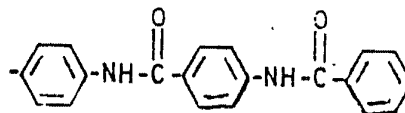
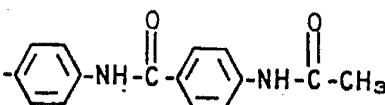
1



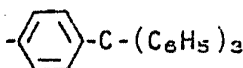
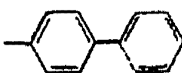
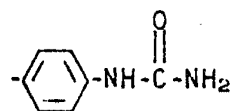
5



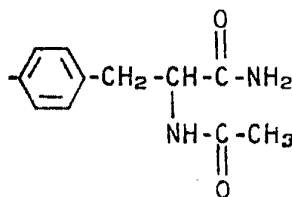
10



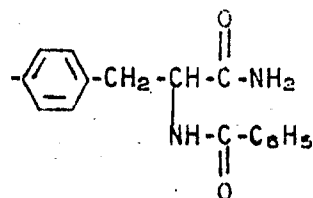
15



20

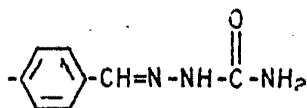


25

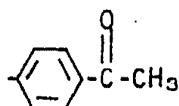


30

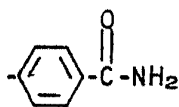
1



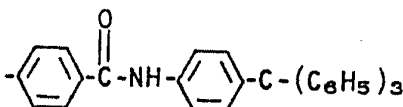
5



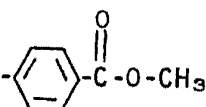
10



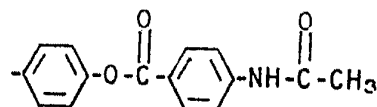
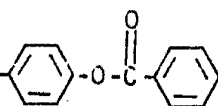
15



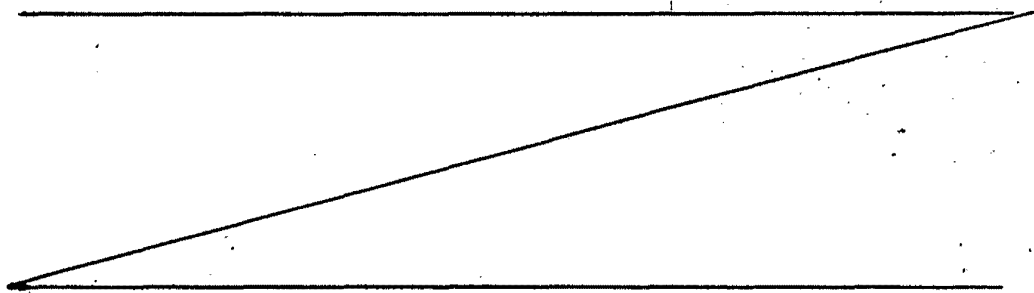
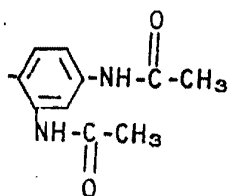
20



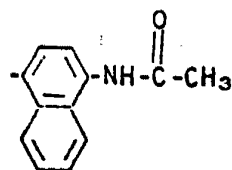
25



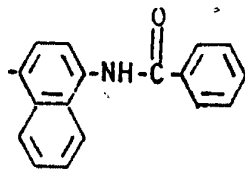
30



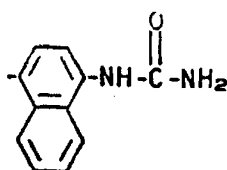
1



5



10

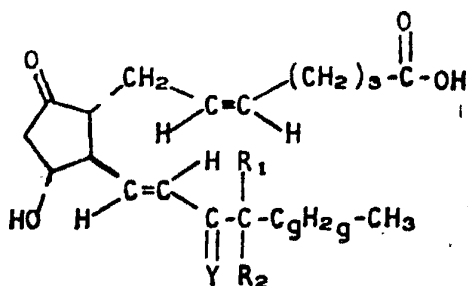


caracterizado porque consiste de las etapas de

15

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

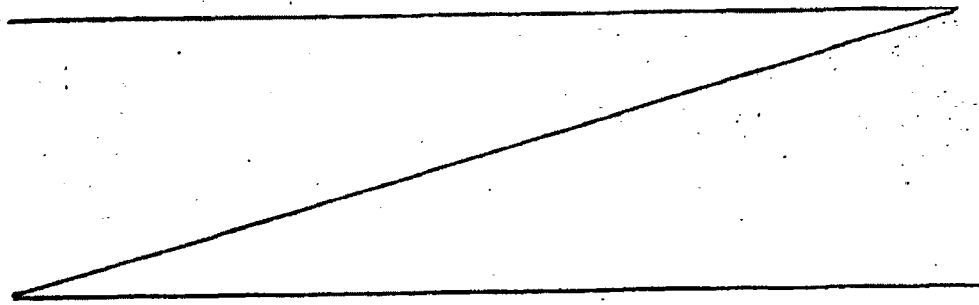
20



25

o una mezcla racémica de este compuesto y el enantiómero del mismo, en donde C_gH_{2g} , R_1 , R_2 e Y se definen como anteriormente, haciendo reaccionar con cloroformiato de isobutilo en presencia de una amina

30



1. terciaria, y

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

2.- Procedimiento para preparar un compuesto ópticamente activo.

5 Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva y consta de treinta y tres hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 27 de Octubre de 1975.

10

CARLOS ROEB
P. P.

Fdo: Pedro Matamoros

15

20

25

30