

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

(19) ES	(11) NUMERO 458372	(10) A 1
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION 28 FEB. 1977	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO 523.568	(32) FECHA 14-11-1974	(33) PAIS USA.
---	--------------------------	-------------------

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C//A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	--	--

(64) TITULO DE LA INVENCION Procedimiento para preparar un compuesto ópticamente activo.
---

(71) SOLICITANTE (S) THE UPJOHN COMPANY. (sociedad de Estados Unidos).
---

DOMICILIO DEL SOLICITANTE KALAMAZOO, MICHIGAN 49001 (EE.UU.) / 301 Henrietta Street.
---

(72) INVENTOR (ES) Walter MOROZOWICH. (norteamericano).
--

(73) TITULAR (ES) THE UPJOHN COMPANY. (sociedad de Estados Unidos).
--

(74) REPRESENTANTE D. CARLOS ROEB UNGEHEUER.
---

BAD ORIGINAL

1.

EXTRACTO DE LA ESPECIFICACION

5

10

Se exponen ésteres fenílicos y naftílicos substituidos de análogos de PGE<sub>2</sub>, incluyendo los análogos 16-alkil, 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 PGE<sub>2</sub> y son también útiles como un medio para obtener 16,16-dimetil-PGE<sub>2</sub>, 16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-PGE<sub>2</sub> y 17-fenil-18,19,20-trinor-PGE<sub>2</sub> sumamente purificados.

FUNDAMENTO DE LA INVENCIÓN

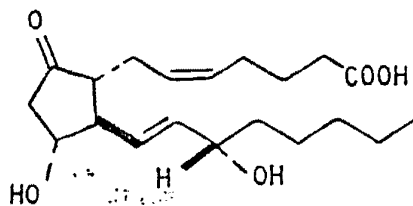
15.

Esta invención se relaciona con nuevos derivados esterificados de análogos de prostaglandina E<sub>2</sub> (de aquí en adelante identificados como análogos de "PGE<sub>2</sub>"), incluyendo los análogos 16-alkil, 16-fluoro, 16-fenoxi y fenil substituidos, y sus 15-epímeros, y sus formas racémicas y los procesos para su producción.

20

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

25



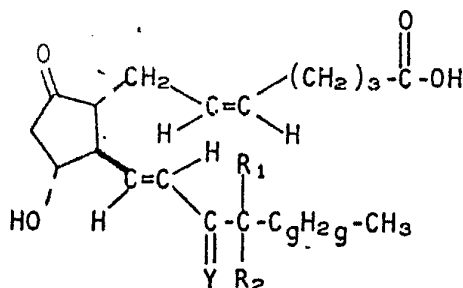
30


Un nombre sistemático de la 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.

La PGE<sub>2</sub> 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  
5 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 PGE<sub>2</sub> racémica,  
ver, por ejemplo, W. P. Schneider, Chem. Commun. 304 (1969).

10 Los análogos 16-alquil y 16-fluoro de PGE<sub>2</sub> y sus 15-epímeros  
se representan por la fórmula:



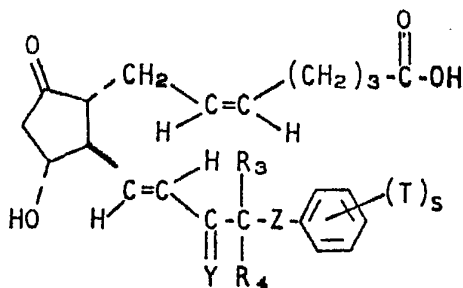
en donde Y es  siguiendo la convención usual  
en donde la unión de línea punteada del oxhidrilo a la cadena lateral  
25 en el carbono 15 indica la configuración natural o "α" y la unión en  
línea sólida del oxhidrilo indica la configuración epi o "β". En al-  
gunos casos se usan las nomenclaturas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

30 En la fórmula II, C<sub>g</sub>H<sub>2g</sub> es alquileo de uno a 9 átomos de

1; carbono inclusive, con uno a 5 átomos de carbono inclusive en la cadena entre  $-CR_1R_2-$  y el metilo terminal; y  $R_1$  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.

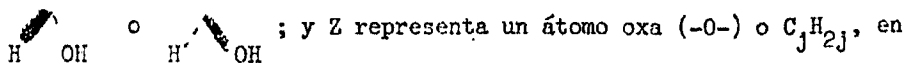
Los análogos 16-alquil y 16-fluoro de  $PGE_2$  y sus 15 epímeros, en sus formas ópticamente activas y racémicas son conocidas. Ver, por ejemplo, Patente de Africa del Sur Número 72/1936, Derwent Farmdoc No. 71483T; y Patente de Africa del Sur Número 73/2244, Derwent Farmdoc No. 69717U. Estos análogos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

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



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, trifluorometilo, o  $-OR_5$ , en donde  $R_5$  es hidrógeno o alquilo de uno a 4 átomos de carbono inclusive, y s es cero, uno, 2, 3, con la

1 condición de que no más de dos T sean distintas de alquilo; Y es



donde  $C_jH_{2j}$  es un enlace covalente o alquileno de uno a 9 átomos de  
5 carbono inclusive, substituido con cero, uno ó 2 fluoro, con uno a  
6 átomos de carbono inclusive entre  $-CR_3R_4-$  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  
10 Farmdoc No. 73279U; y Especificación Británica No. 1,324,737, Derwent  
Farmdoc No. 31279T.

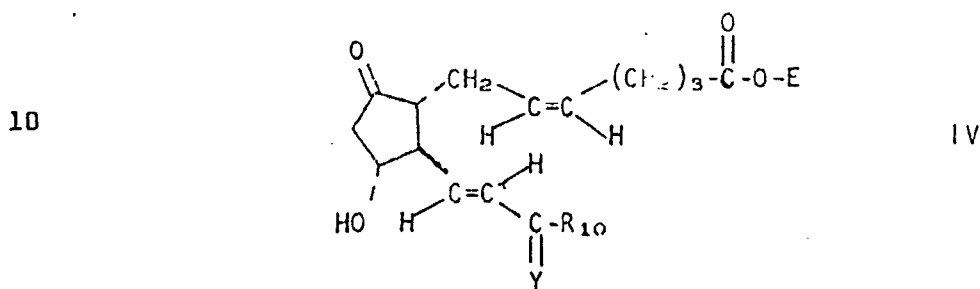
Son conocidos los ésteres de los compuestos anteriores, en  
donde el átomo de hidrógeno del grupo carboxilo se reemplaza por un  
15 grupo hidrocarbilo o hidrocarbilo substituido. Entre estos se encuen-  
tran el éster metílico de 16-metil- $PGE_2$ , el éster metílico de 16,16-  
dimetil- $PGE_2$ . [A. Robert y col., Gastroenterology 64, 790 (1973)];  
los ésteres fenílico y alquilfenílico de 16-fluoro- y 16,16-difluoro-  
20  $PGE_2$  (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).

25 RESUMEN DE LA INVENCIÓN

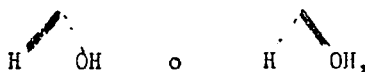
Es un propósito de esta invención proporcionar nuevos deri-  
vados esterificados de análogos de prostaglandina  $E_2$ , incluyendo al-  
gunos análogos substituidos con 16-alquilo, 16-fluoro, 16-fenoxi, y  
30 fenilo, sus 15-epímeros y sus formas racémicas. Un propósito más es

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:

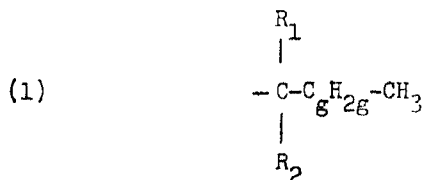


15 en donde Y es



y en donde R<sub>10</sub> es ya sea

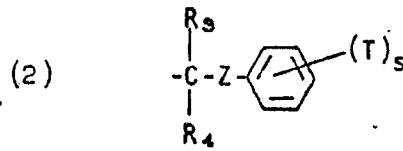
20



25

en donde C<sub>g</sub>H<sub>2g</sub> es alquileo de uno a 9 átomos de carbono inclusive,  
 con uno a 5 átomos de carbono inclusive en la cadena entre -CR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>- y  
 el metilo terminal; y R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son hidrógeno, metilo, etilo o fluoro,  
 siendo iguales o diferentes con la condición de que por lo menos uno  
 30 de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> sea distinto de hidrógeno y con la condición adicional de

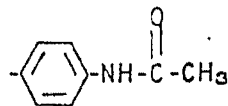
1 que R<sub>2</sub> sea fluoro solamente cuando R<sub>1</sub> es hidrógeno o fluoro; o



5

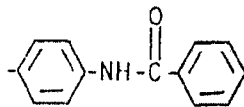
en donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son hidrógeno, metilo o etilo; T es alquilo de uno a 4 átomos de carbono inclusive, fluoro, cloro, trifluorometilo, o -OR<sub>5</sub>, en donde R<sub>5</sub> es hidrógeno o alquilo de uno a 4 átomos de carbono inclusive, y s es cero, uno, 2, ó 3, con la condición de que no más de dos T sean distintas de alquilo; Z representa un átomo oxo (-O-) o C<sub>j</sub>H<sub>2j</sub>, en donde C<sub>j</sub>H<sub>2j</sub> 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 -CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>- y el anillo. En la fórmula IV, E es un grupo fenilo o naftilo substituido identificado como sigue:

20



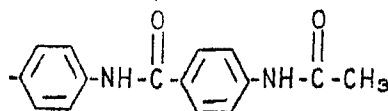
A

25



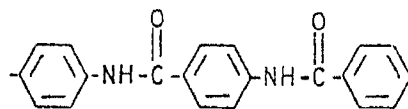
B

30



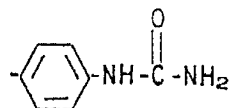
C

1



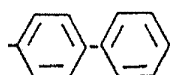
D

5



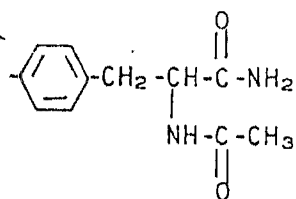
E

10



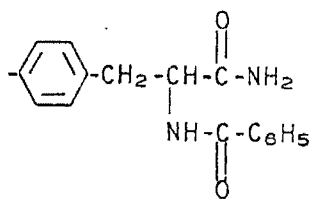
F

15



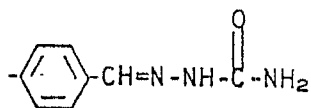
H

20



I

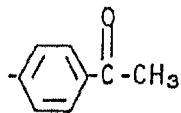
25



J

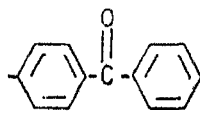
30

1



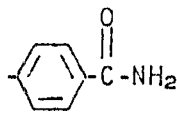
K

5



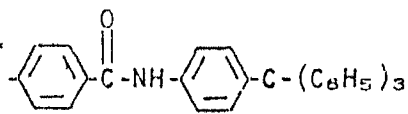
K'

10



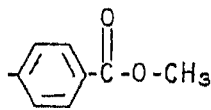
L

15



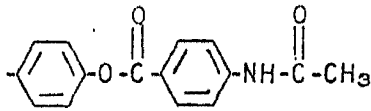
M

20



N

25



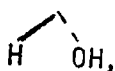
P

30

1 Por ejemplo, el éster p-acetamidofenílico de 16,16-dimetil  
 -PGE<sub>2</sub> se representa por la fórmula IV cuando R<sub>10</sub> es

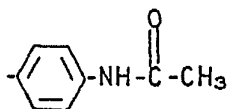


Y es



10

y E es A, es decir,



15

y se identifica aquí convenientemente como el éster de 16,16-dimetil-  
 PGE<sub>2</sub> 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.

20

Los nuevos compuestos de fórmula IV y los correspondientes  
 compuestos racémicos de esta invención, son cada uno útil para los mis-  
 mos propósitos que los descritos anteriormente para PGE<sub>2</sub> y se usan  
 para esos propósitos de la misma manera conocida en la materia, inclu-  
 yendo la administración oral, sublingual, bucal, rectal, intravaginal,  
 intrauterina o tópica:

25

Para muchas aplicaciones, estos nuevos ésteres de prosta-  
 glandina 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

30

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  
5        sujetos a la descomposición catalizada con ácido ya sea por elimina-  
      ción de agua o por epimerización. Por lo tanto, estos compuestos tie-  
      nen 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 al-  
10        quílicos inferiores, no sabiéndose a ciencia cierta si se debe a la  
      mayor duración de la actividad biológica o a la lipofilicidad y absor-  
      ción mejoradas. Estos ésteres ofrecen además la ventaja de que tienen  
      baja solubilidad en agua y los líquidos corporales, y, por lo tanto,  
15        se retienen más tiempo en el sitio de administración.

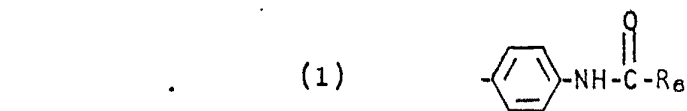
      Una ventaja particularmente sobresaliente de muchos de estos  
      ésteres fenílicos y naftílicos substituidos es que se obtienen en la  
      forma cristalina de libre flujo, generalmente de punto de fusión mo-  
20        deradamente elevado, en la zona de 60-130° C. Esta forma es especial-  
 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

30        Estos ésteres cristalinos también proporcionan un medio  
      para purificar estos análogos de PGE<sub>2</sub>, particularmente 16,16-dimetil-

1 PGE<sub>2</sub>, 16,16-difluoro-PGE<sub>2</sub>, 16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-PGE<sub>2</sub>, y  
17-fenil-18,19,20-trinor-PGE<sub>2</sub>, 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  
5 es por hidrólisis enzimática del éster, por ejemplo, con una lipasa.  
Ver Patente Alemana 2242792, Derwent Farmuc No. 23047U.

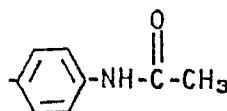
10 Para obtener la óptima combinación de estabilidad, duración  
de actividad biológica, lipofilicidad, solubilidad y cristalinidad,  
se prefieren algunos compuestos dentro del alcance de la fórmula III.

Una preferencia es que E se limite a



en donde R<sub>6</sub> es

-CH<sub>3</sub>

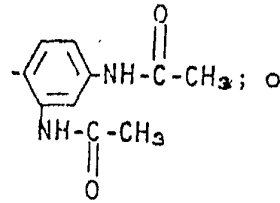


-NH<sub>2</sub>;

30

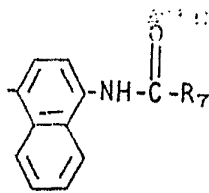
1

(2)



5

(3)



10

en donde R<sub>7</sub> es

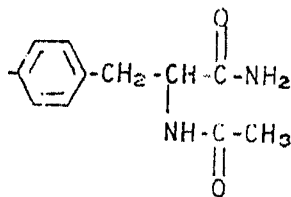


15

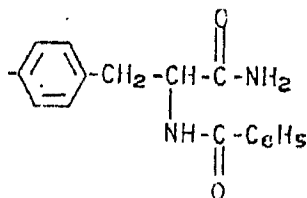


Otra preferencia es que E se limite a

20

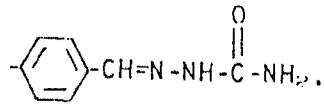


25



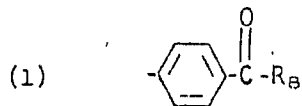
30

1



5

Otra preferencia es que E se limite a

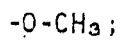
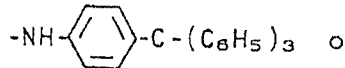


10

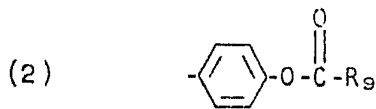
en donde R<sub>8</sub> es



15

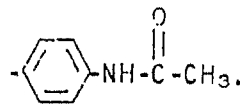


20



25

en donde R<sub>9</sub> es



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-PGE<sub>2</sub>

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

5 PGE<sub>2</sub>

éster α-semi-carbazono-p-tolílico de 16,16-dimetil-PGE<sub>2</sub>

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

PGE<sub>2</sub>

10 éster p-acetilfenílico de 17-fenil-18,19,20-trinor-PGE<sub>2</sub>.

Los ésteres fenílicos y naftílicos substituidos de análogos de PGE<sub>2</sub>, 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.

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

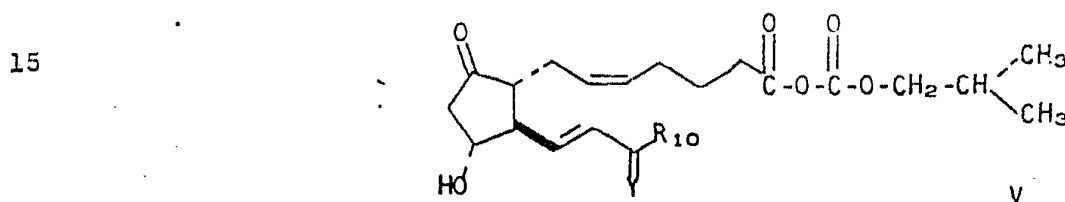
Por ejemplo, por un método, el compuesto PG se convierte en una sal amina terciaria, se hace reaccionar con haluro de pivaloilo para dar el anhídrido de ácido mixto y luego se hace reaccionar con el fenol. Alternativamente, en vez del haluro de pivaloilo, se usa un haluro de alquilo o fenilsulfonilo tal como cloruro de p-toluenosulfonilo. Ver, por ejemplo, Patentes Belgas 775,106 y 776,294, Derwent Farmdox Nos. 33705T y 39011T.

Otro método es usar el reactivo de unión, dicitclohexilcarbo-

1 diimida. Ver Fieser y col., "Reactivos para Síntesis Orgánicas",  
págs. 231-236, John Wiley y Sons, Inc., Nueva York (1967). El com-  
puesto PG se pone en contacto con uno a diez equivalentes molares  
del fenol en presencia de 2-10 equivalentes molares de dicitclohexil-  
5 carbodiimida 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  
10 de una amina terciaria y (2) hacer reaccionar el anhídrido con un  
fenol o naftol apropiado.

El anhídrido mixto se representa por la fórmula:



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

El anhídrido se forma fácilmente a temperaturas en la zona  
de  $-40^{\circ}$  a  $+60^{\circ}$  C, preferiblemente de  $-10^{\circ}$  a  $+10^{\circ}$  C de modo que la  
velocidad sea razonablemente rápida y sin embargo, las reacciones  
25 secundarias se reducen al mínimo. El reactivo cloroformiato de iso-  
butilo 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 pre-  
30 fiere 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  
15       amina terciaria no es sólo un catalizador básico para la esterifica-  
ción, sino que también un solvente conveniente. Otros ejemplos de  
aminas terciarias útiles para este propósito incluyen N-metilmorfo-  
lina, trietilamina, diisopropiletilamina y dimetilanilina. La 2-  
20       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.

25       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.

30       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, inclu-  
yendo acetato de etilo, tetrahidrofurano, metanol y acetona, por en-  
friamiento o evaporación de una solución saturada del éster en el  
5            solvente o por el agregado de un líquido que es miscible con el sol-  
vente pero no es un solvente para el éster, tal como éter dietílico,  
hexano o agua. Los cristales luego se recogen por técnicas conven-  
cionales, por ejemplo, filtración o centrifugación, se lavan con una  
10            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 crista-  
les son lo suficientemente puros para muchas aplicaciones, pueden re-  
15            cristalizarse por las mismas técnicas generales para obtener pureza  
mejorada después de cada recristalización.

DESCRIPCION DE LAS FORMAS PREFERIDAS

20            La invención puede entenderse más completamente con los si-  
guientes ejemplos.

Todas las temperaturas se indican en grados centígrados.

Se da por entendido que la cromatografía sobre sílica gel  
en la forma aquí usada incluye cromatografía sobre una columna car-  
25            gada con sílica gel, elución, recolección de fracciones, y combina-  
ción de aquellas fracciones que muestran por cromatografía en capa  
delgada (TLC) contener el producto deseado libre de material de par-  
tida e impurezas.

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

1        Preparación 1        p-Benzamidofenol

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 vuelve a precipitar con 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.

5        Preparación 2        p-(p-Acetamidobenzamido)fenol

10        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. El producto impuro se obtiene después de 40 minutos con el agregado de 2 litros de agua. El producto se recrystaliza 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.

15        Ejemplo 1        Ester p-benzamidofenílico de 16,16-Dimetil-PGE<sub>2</sub>  
20        (Fórmula IV-B).

Una solución de 16,16-dimetil-PGE<sub>2</sub> (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 trata con p-benzamidofenol (Preparación 1, 0.600 g) en 6 ml de piridina 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

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 recrystaliza de  
5 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)].

10 Ejemplo 2 Ester p-(p-Acetamidobenzamido)fenílico de 16,16-  
Dimetil-PGE<sub>2</sub> (Fórmula IV-')

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero usando  
0.095 g de 16,16-dimetil-PGE<sub>2</sub>, 0.051 g de trietilamina, 0.068 g de  
15 cloroformiato de isobutilo y 0.473 g de p-(p-acetamidobenzamido)fenol  
(Prep. 2), se obtiene un residuo impuro. Este residuo se disuelve en  
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  
20 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  
de dimetilformamida, se somete a la cromatografía sobre sílica gel,  
eluyendo con acetato de etilo-metanol (97:3) y seguidamente con 92:8.  
25 El residuo obtenido por concentración de fracciones seleccionadas  
es el compuesto del título, 0.50 g, y se cristaliza de metanol-ace-  
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  
30 (97:3)]

1 Ejemplo 3 Ester  $\alpha$ -Semicarbazono-p-tolílico de 16,16-Dimetil-  
PGE<sub>2</sub> (Fórmula IV-J)

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero usando  
0.095 g de 16,16-dimetil-PGE<sub>2</sub>, 0.051 g, de trietilamina, 0.068 g de  
5 cloroformiato de isobutilo y 0.132 g de p-hidroxibenzaldehido semi-  
carbazona, 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  
10 por tetrahidrofurano-acetonitrilo (3:2). El residuo obtenido por con-  
centración de fracciones seleccionadas, 0.06 g, se cristaliza de ace-  
tato de etilo-hexano como el compuesto del título, cristales blancos  
de libre flujo, P.F. 84.2-86.8° C, R<sub>f</sub> 0.35 [TLC sobre placas de sílica  
15 gel en acetato de etilo-ácido acético (97:3)].

Ejemplo 4 Ester p-Acetilfenílico de 16-Fenoxi-17,18,19,20-tetranor-  
PGE<sub>2</sub> (Fórmula IV-K)

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero usando  
20 0.050 g de 16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-PGE<sub>2</sub> (Patente de Africa  
del Sur No. 73/2818, Derwent Farmdoc. No. 73279U), 0.021 ml de tri-  
etilamina, 0.020 ml de cloroformiato de isobutilo, y 0.0294 g de p-  
hidroxiacetofenona, después de una hora la mezcla de reacción se trata  
25 luego de la manera siguiente. La mezcla se diluye con 20 ml de ace-  
tato 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  
30 a la cromatografía sobre sílica gel, eluyendo con diclorometano-

1 acetonitrilo-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<sub>F</sub> 0.8 [TLC sobre sílica gel en diclorometano-acetonitrilo (3:2)]

5 Ejemplo 5 Ester p-Acetilfenílico de 17-Fenil-18,19,20-trinor-  
PGE<sub>2</sub> (Fórmula IV-K)

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero usando  
0.200 g de 17-fenil-18,19,20-trinor-PGE<sub>2</sub> (Especificación Británica  
10 No. 1,324,737, Derwent Farmdoc No. 31279T), 0.089 ml de trietilamina,  
0.0845 ml de cloroformiato de isobutilo, y 0.109 g de p-hidroxiaceso-  
fenona, la mezcla de reacción se trata adicionalmente de la ma-  
nera siguiente. Se diluye hasta 100 ml con acetato de etilo y se  
15 agita sucesivamente con ácido cítrico acuoso al 5% y solución amorti-  
guadora de fosfato (pH 7.0). La fase orgánica se seca sobre sulfato  
de sodio y se concentra. El residuo olroso se somete a la cromato-  
grafía sobre sílica gel, eluyendo con acetato de etilo que contiene  
20 2.3% de agua. El residuo obtenido por concentración de fracciones  
seleccionadas se cristaliza de acetato de etilo-hexano como el com-  
puesto del título, 0.153 g, P.F. 91.7-92.7° C, R<sub>F</sub> 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 PU racémicos.

Ejemplos 6-80

30 Los ésteres fenílicos y naftílicos sustituidos de 16,16-

1        dimetil-PGE<sub>2</sub>, 16,16-difluoro-PGE<sub>2</sub>, 16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-  
PGE<sub>2</sub> y 17-fenil-18,19,20-trinor-PGE<sub>2</sub> de las Tablas I-IV que aparecen  
a continuación se obtienen siguiendo los procedimientos del Ejemplo 1,  
5        en donde el compuesto de prostaglandina se hace reaccionar en presen-  
cia de trietilamina y cloroformiato de isobutilo con el compuesto hi-  
droxi fenilo o naftilo apropiado, indicado en la Tabla. Esos fenoles  
o naftoles se encuentran fácilmente disponibles o se preparan por mé-  
todos aquí descritos o conocidos en la materia. Los productos impuros  
10        obtenidos por concentración a presión reducida se purifican por medios  
aquí descritos o conocidos en la materia, incluyendo separación por  
partición, extracción con solvente, lavado, cromatografía sobre sílica  
gel, trituración o cristalización.

15        Siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 6-80 pero em-  
pleando las formas racémicas de los compuestos PG, se obtienen los  
correspondientes ésteres de los compuestos PG racémicos.

20

25

30

## T A B L A I

1

Esteres de 16,16-Dimetil-PGE<sub>2</sub>

<u>Ejemplo</u>	<u>Compuesto Hidroxi Fenilo o Naftilo</u>	<u>Producto Ester de 16,16-Dimetil PGE<sub>2</sub> de la Fórmula</u>	
6	p-acetamidofenol	IV-A	
5	7	p-(p-benzamidobenzamido)fenol	IV-D
	8	p-hidroxifenilurea	IV-E
	9	p-fenilfenol	IV-F
	10	p-tritilfenol	IV-G
10	11	N-acetiltirosinamida	IV-H
	12	N-benzoiltirosinamida	IV-I.
	13.	p-hidroxiacetofenona	IV-K
	14	p-hidroxibenzamida	IV-L
15	15	N-(p-tritilfenil)-p-hidroxibenzamida	IV-M
	16	éster metálico del ácido p-hidroxibenzoico	IV-N
	17	benzoato de hidroquinona	IV-O
	18	éster de hidroquinona y ácido p-acetamido-benzoico	IV-P
20	19	2,4-diacetamidofenol	IV-Q
	20	1-acetamido-4-hidroxi-naftaleno	IV-R
	21	1-benzamido-4-hidroxi-naftaleno	IV-S
25	22	1-hidroxi-4-ureido-naftaleno	IV-T

30



## T A B L A I I I

1

Ester de 16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-PGE<sub>2</sub>

	<u>Ejemplo</u>	<u>Compuesto Hidroxi Fenilo o Naftilo</u>	<u>Producto éster de 16-fenoxi-17, 18,19,20-tetranor-PGE<sub>2</sub> de la fórmula</u>
5	43	p-acetamidofenol	IV-A
	44	p-benzamidofenol	IV-B
	45	p-(p-acetamidobenzamido)fenol	IV-C
	46	p-(p-benzamidobenzamido)fenol	IV-D
10	47	p-hidroxifenilurea	IV-E
	48	p-fenilfenol	IV-F
	49	p-tritilfenol	IV-G
	50	N-acetiltirosinamida	IV-H
15	51	N-benzoiltirosinamida	IV-I
	52	p-hidroxibenzaldehido semicarbazona	IV-J
	53	p-hidroxibenzamida	IV-L
	54	N-(p-tritilfenil)-p-hidroxibenzamida	IV-M
20	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
25	58	2,4-diacetamidofenol	IV-Q
	59	1-acetamido-4-hidroxi-naftaleno	IV-R
	60	1-benzamido-4-hidroxi-naftaleno	IV-S
	61	1-hidroxi-4-ureido-naftaleno	IV-T
30			

## T A B L A I V

1	Esteres de 17-fenil-18,19,20-trinor-PGE <sub>2</sub>		
	<u>Ejemplo</u>	<u>Compuesto Hidroxi Fenilo o Naftilo</u>	<u>Producto éster de 17-fenil-18,19,20-trinor-PGE<sub>2</sub> de la fórmula</u>
	62	p-acetamidofenol	IV-A
5	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-hidroxibenzaldehido semicarbazona	IV-J
	72	p-hidroxibenzamida	IV-L
	73	N-(p-tritilfenil)-p-hidroxibenzamida	IV-M
	74	éster metálico 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
25	78	1-acetamido-4-hidroxi-naftaleno	IV-R
	79	1-benzamido-4-hidroxi-naftaleno	IV-S
	80	1-hidroxi-4-ureido-naftaleno	IV-T



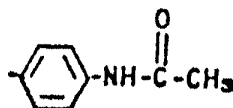
1



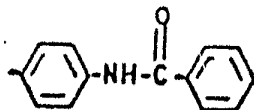
5

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  $-CR_3R_4-$  y el anillo; y E es

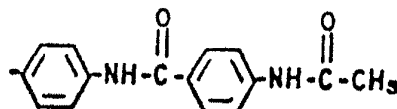
10



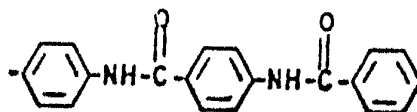
15



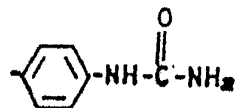
20



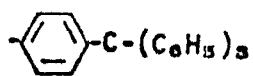
25



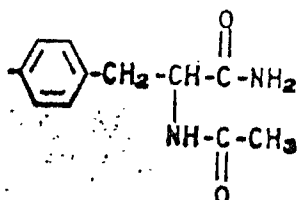
30



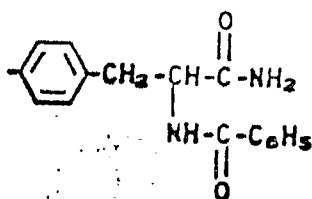
1



5

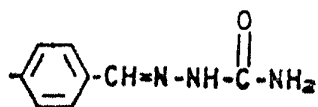


10

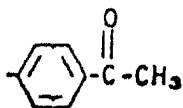


15

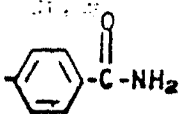
20



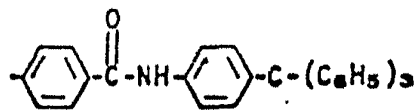
25



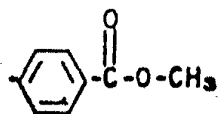
30



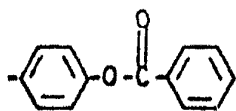
1



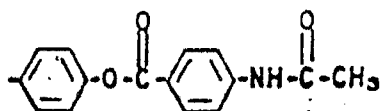
5



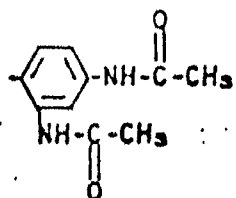
10



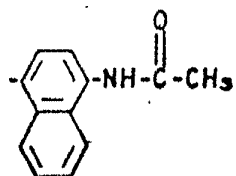
15



20

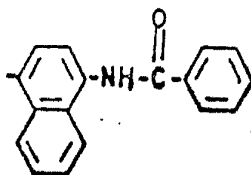


25

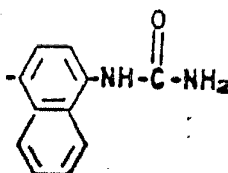


30

1



5

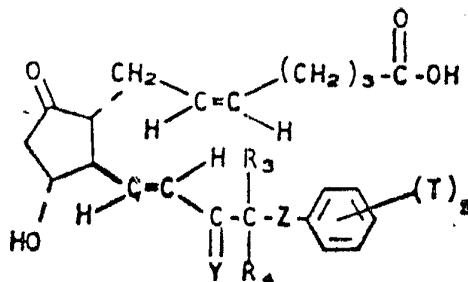


10

caracterizado porque consiste de las etapas

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

15



20

o una mezcla racémica de este compuesto y el enantiómero del mismo, en donde  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $T$ ,  $s$ ,  $Y$  y  $Z$  se definen como anteriormente, - haciendo reaccionar con cloroformiato de isobutilo en presencia de una amina terciaria, y

25

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

30

1                    2.- Procedimiento para preparar un compuesto óptica-  
mente activo.

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

                  Madrid, a 28 de Febrero de 1977.

10

CARLOS BOEB  
P. P.  
*[Handwritten signature]*  
Fdo: Pedro Matamoros

15

20

25

30