



ESPAÑA

10 ES	11	48 2 4 2 1	12 AI
	21		
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		11.7.79	

Como divisional de la Pa-
tente de Invención 476.865 del 15.1.79

PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo
con los datos que figuran en la pre-
sente solicitud y según el con-
tenido de la memoria adjunta.

50 PRIORIDADES:	52 FECHA	53 PAIS
51 NUMERO		
869.569	16.1.78	ESTADOS UNIDOS
893.731	5.4.78	ESTADOS UNIDOS

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C 177/00 // A61K 31/59	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE
PROSTAGLANDINA"

71 SOLICITANTE (S)

PFIZER INC.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

235 East 42nd Street, NEW YORK, New York, ESTADOS UNIDOS

72 INVENTOR (ES)

THOMAS KEN SCHAAF, de nacionalidad estadounidense

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1

RESUMEN DE LA INVENCION

Se han sintetizado tres clases de N-(tetrazol-5-il)-prostaglandin-carboxamidas con sustituyentes en la cadena lateral inferior fenilo o fenilo sustituido C-16 (Clase 1), fenoxi o fenoxi sustituido C-16 (Clase 2) y n-pentilo, 2-hexilo o 2-metil-2-hexilo C-15 (Clase 3), utilizando los correspondientes acil-imidazoles intermedios y 5-aminotetrazol. Las tres clases de prostaglandinas ejercen actividades biológicas diferentes y selectivas que son antiulcerante (Clase 1), de control de la fertilidad (Clase 2) y broncodilatadora o de control de la fertilidad (Clase 3).

5

10

COMPENDIO DE LA INVENCION

Las prostaglandinas son ácidos grasos insaturados en C-20 que ejercen diversos efectos fisiológicos. Su estructura, nomenclatura, actividades biológicas y uso en medicina han sido descritos en las patentes estadounidenses 3.971.825 y 3.984.400.

15

20

25

Un problema común con el que se enfrentan los científicos médicos que tratan de producir drogas sintéticas biológicamente eficaces es la modulación de la acción biológica de un compuesto líder apropiado. En una solución tradicional a la síntesis de drogas, el investigador busca un aumento de la potencia biológica. Sin embargo, el investigador de prostaglandinas enmarca su proyecto alrededor de una mayor actividad oral, mayor duración de la acción y aumento de uno de los

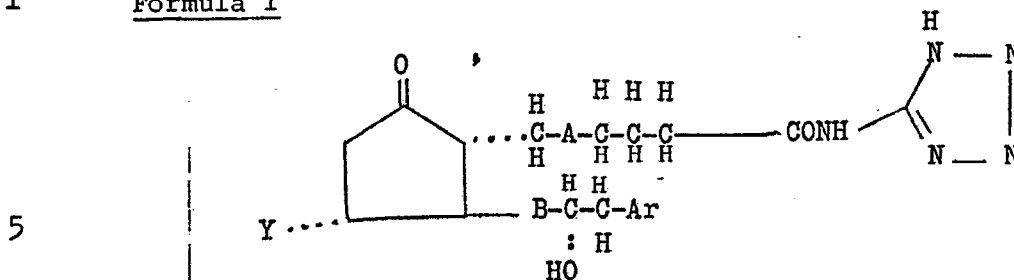
1 diversos efectos fisiológicos de la clase de prostaglandina
y disminución de los otros. Este último criterio es importan-
te porque, sin él, una prostaglandina sintética presentaría
efectos secundarios incompatibles. Por ejemplo, sería clíni-
5 camente desaconsejable administrar una prostaglandina sin-
tética contra las úlceras que también produjera diarrea.

 Para conseguir una mayor selectividad, los investiga-
dores han concentrado sus esfuerzos en los centros "activos"
de las prostaglandinas naturales. Fundamentalmente estos com-
10 prenden el grupo ácido carboxílico C-1, el grupo cetona o hi-
droxilo C-9, el grupo hidroxilo C-11 y el extremo lipófilo de
la cadena lateral inferior. Este trabajo ha sido publicado en
los artículos y patentes: patentes estadounidenses números
4.011.262, 4.024.179, 3.971.826, 3.932.389, 3.974.213, 3.054.741
15 y 3.987.087, patente holandesa 73/06030, B.J. Mayerlein y co-
laboradores, Prostaglandins, 4, (1973) y W. Lipmann, Prosta-
glandins, 7, 231 (1974).

 Ahora se ha descubierto sorprendentemente que un aumen-
to de la distancia entre la funcionalidad C-9 en el grupo
20 ácido de la cadena lateral superior por unión de un grupo
amido da lugar a una potente actividad biológica.

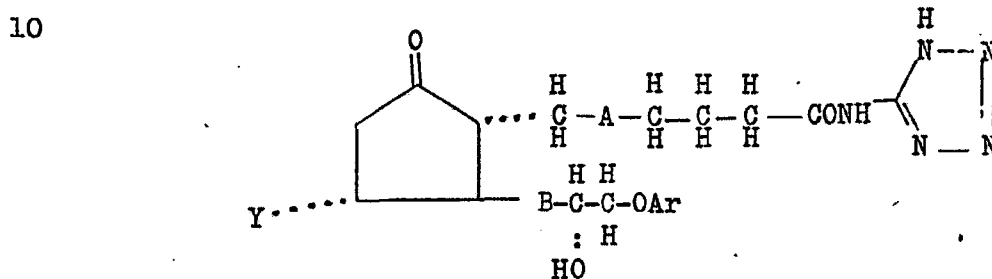
 Se han inventado tres clases de amidotetrazol-prosta-
glandinas C-1 con perfiles claramente diferentes de actividad
biológica. La Clase 1 incluye los compuestos de fórmula I,
25 que tienen actividad antiulcerante.

1 Fórmula I



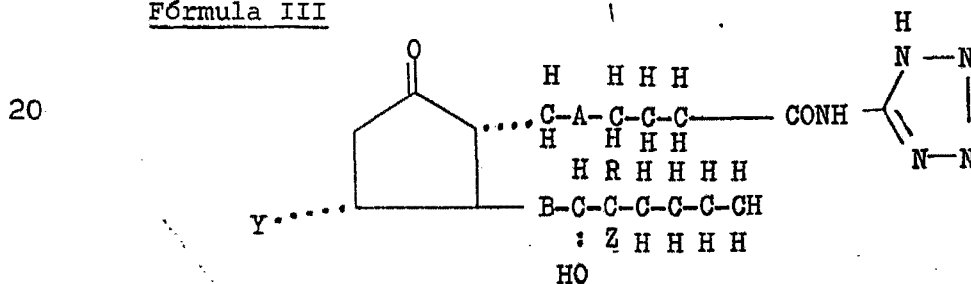
La Clase 2 comprende los compuestos de fórmula II, con actividad de control de la fertilidad.

10 Fórmula II



15 La Clase 3 incluye los compuestos de fórmula III, con actividad broncodilatadora y de control de la fertilidad, de acuerdo con la identidad de R y Z.

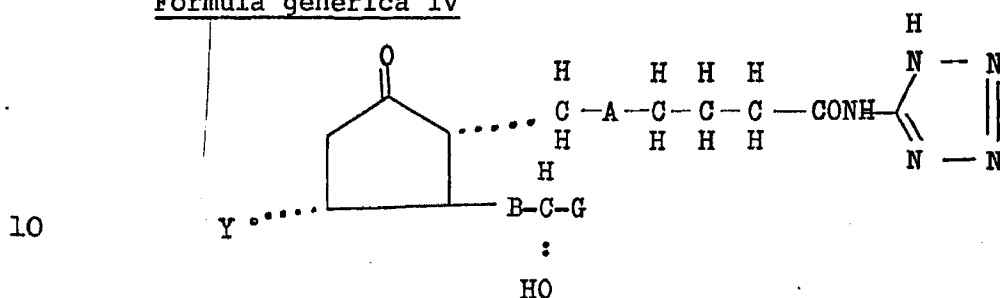
20 Fórmula III



25 Es evidente que la diferencia estructural de las clases se encuentra en la identidad de la cadena lateral omega o in-

1 ferior. Sin embargo, es la combinación de este grupo fun-
 cional con los otros importantes, tales como el grupo ami-
 dotetrazol, la causa de las diferentes actividades bioló-
 5 gicas observadas. No obstante, estas tres clases pueden ser
 estructuralmente combinadas en una fórmula genérica (IV).

Fórmula genérica IV



15 En cada una de las fórmulas anteriores, el símbolo A
 representa cis-vinileno o etileno, el símbolo B representa
 trans-vinileno o etileno, el símbolo Y representa hidroxí o
 hidrógeno, el símbolo R representa hidrógeno o metilo, el
 símbolo Z representa hidrógeno o metilo, el símbolo Ar re-
 presenta fenilo, fluorfenilo, clorofenilo, metilfenilo, etil-
 fenilo, metoxifenilo, etoxifenilo, bifenilo o trifluormetil-
 fenilo y el símbolo G representa CH_2Ar , CH_2OAr o $\text{CRZ}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$.

20 Son compuestos especialmente preferidos los siguientes:
 Clase 1, N-(tetrazol-5-il)-9-oxo-11- α ,15- α -bis-hidroxi-16-
 fenil-16- ω -tetranor-5-cis-prostenamida; Clase 2, N-(tetrazol-
 5-il)-9-oxo-11- α ,15- α -bis-hidroxi-16-fenoxi-16- ω -tetranor-13-
 25 -trans-prostenamida y Clase 3, N-(tetrazol-5-il)-9-oxo-11- α ,15- α -
 -bis-hidroxi-5-cis-13-trans-prostadienamida.

1 Además, se considera el tipo PGF de compuestos corres-
pondiente a las tres clases anteriores y sus sales farmacológicamente aceptables, estando neutralizado el radical tetrazol ácido.

5 De acuerdo con el procedimiento de la invención, cada clase de N-(tetrazol)prostaglandin-carboxamidas se sintetiza a partir de una clase similar de compuestos 11,15-bis(hidroxilo protegido) o 11-desoxi-15-(hidroxilo protegido)-PGF. Este material de partida genérico tiene la misma estructura básica de todas las clases e incluye cualquier disposición del tipo de enlace en las posiciones C5-C6 y C13-C14 que se refiere a los elementos A y B de fórmulas I, II y III. En otras palabras, es el compuesto (11), 15-hidroxilo protegido-PGF correspondiente a la Fórmula Genérica (IV) anterior. La diferenciación de la estructura básica de acuerdo con la clase está determinada por la identidad del término de la cadena lateral inferior de los materiales de partida respectivos. Así, el material de partida de la Clase 1 contiene la sustitución 16-aril-16- ω -tetranor sobre la estructura PGF básica anterior; el material de partida para la Clase 2 contiene la sustitución 16-ariloxi-16- ω -tetranor y el material de partida para la Clase 3 contiene la sustitución 15-n-pentil, 2-hexil o 2-metil-2-hexilo en la cadena lateral inferior de la estructura PGF básica anterior. Estas estructuras están descritas en el Gráfico 1 y son, respectivamente, F1, F2 y F3.

1 Los compuestos PGF de partida para cada una de estas
clases son compuestos conocidos; las características de los
materiales de partida 11-hidroxi están indicadas en las pa-
tentes estadounidenses 4.024.179, 3.887.589, 4.011.262 y
5 4.036.832; patente británica 1.324.737; B.J. Mayerlein y
colaboradores, Prostaglandins, 4, 143 (1973) y E.J. Corey y
colaboradores, J.Amer.Chem.Soc. 93, 1491 (1971) y las ca-
racterísticas de los materiales de partida 11-desoxi están
indicadas en la patente británica 1.419.181, patente alemana
10 publicada 2.548.267; P. Crabbe y colaboradores, Tet.Let. 1972,
1123 y W. Lipmann, Prostaglandins, 7, 231 (1974).

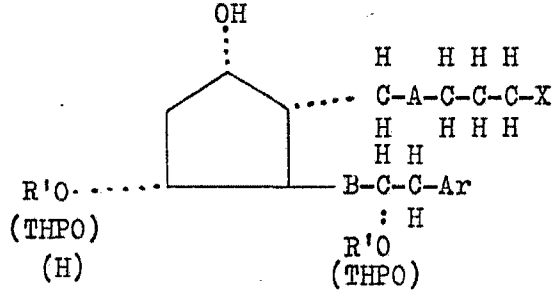
 La conversión de los materiales de partida en las cla-
ses de productos de la invención está ilustrada en el Esque-
ma A. Para transformar el material de partida en un miembro
15 de una clase de compuestos de esta invención, el grupo áci-
do carboxílico C-1 se convierte primero en un grupo N-(tetra-
zol-5-il)carboxamido C-1 (Etapa 1, Esquema A). Después este
N-(tetrazol)carboxamido-PGF intermedio se oxida con reacti-
vo de Jones para formar el correspondiente PGE intermedio
20 que se desprotege separando los grupos protectores (R') del
15-mono- u 11,15-bis-hidroxilo (Etapa 2.1, Esquema A) para
formar una N-(tetrazol)carboxamido-prostaglandina de fórmulas
I, II o III. Alternativamente, un tipo PGF de compuesto co-
rrespondiente al compuesto PGE de fórmulas I, II o III puede
25 prepararse por simple escisión de los grupos protectores (R')

1 del C-11 y/o C-15 hidroxilo de la N-(tetrazol)carboxamida intermedia.

GRAFICO 1

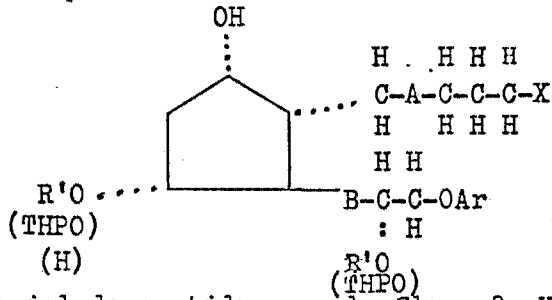
MATERIALES DE PARTIDA PARA LAS DIVERSAS CLASES

5



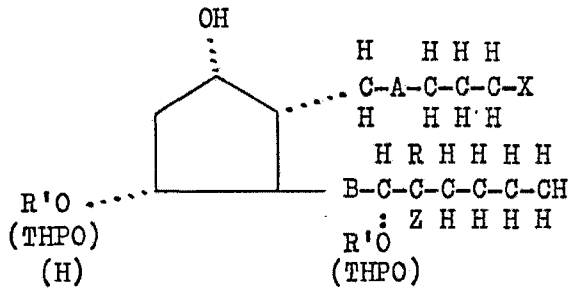
10 F1, material de partida para la Clase 1, X es -COOH

15



F2, material de partida para la Clase 2, X es -COOH

20



F3, material de partida para la Clase 3, X es -COOH

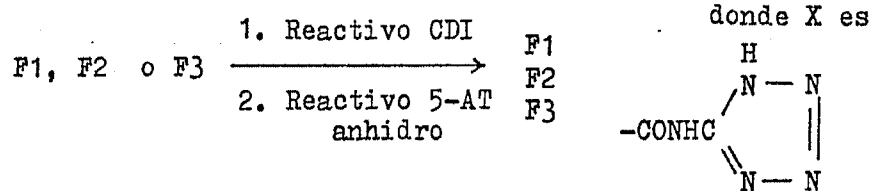
25

1

ESQUEMA A

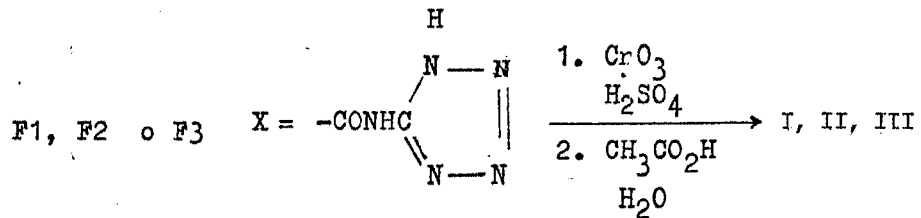
Etapa 1. Formación del grupo N-(tetrazol-5-il)carboxamido

5



Etapa 2.1. Oxidación con reactivo de Jones y escisión de THP

10



15

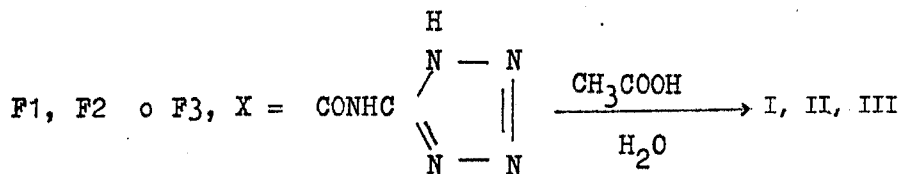
I . Fórmula I, el material de partida es F1.

II . Fórmula II, el material de partida es F2.

III . Fórmula III, el material de partida es F3.

Etapa 2.2. Escisión del grupo protector THP para preparar compuestos de tipo PGF.

20



25

I . Compuesto PGF correspondiente a la fórmula I, el material de partida es F1.

1 II . Compuesto PGF correspondiente a la fórmula II,
 el material de partida es F2

 III . Compuesto PGF correspondiente a la fórmula III,
 el material de partida es F3.

5 Las etapas de reacción 2.1 y 2.2 que comprenden la
 escisión de los grupos protectores del C-11 y/o C-15 hidro-
 xilo y la oxidación del grupo C-9 hidroxilo a un grupo C-9
 oxo (cetona) son transformaciones corrientes y muy conocidas
 en el campo de la química de las prostaglandinas. También
10 son conocidos y aplicables aquí otros métodos equivalentes
 para la oxidación del C-9 hidroxilo y la protección del C-11
 y/o C-15 hidroxilo. Los investigadores de prostaglandinas han
 encontrado que también pueden utilizarse para la oxidación
 de hidroxilo a cetona los métodos de oxidación selectiva como
15 la oxidación de Pfitzner-Moffett con dimetilsulfóxido y dicitclo-
 hexilcarbodiimida y la oxidación de Collins con complejo de
 trióxido de cromo-piridina en cloruro de metileno. También
 se han publicado los numerosos métodos y grupos disponibles
 para la protección/desprotección de los grupos hidroxilo de
20 las posiciones C-11 y/o C-15 de una prostaglandina. Estos
 grupos protectores lábiles a los agentes suaves están indica-
 dos por el símbolo R'. También se ha indicado que el grupo
 preferido es el grupo tetrahidropiraniilo. Algunos otros gru-
 pos protectores lábiles a los agentes suaves que son útiles
25 en esta invención son el dimetil-ter-butílo que puede

1 ser separado con fluoruro de tetra-n-butilamonio o ácido
acético acuoso y 1-metoxietilen-1-ilo que es análogo al te-
trahidropíran-2-ilo.

5 La Etapa 1 presenta la novedad de que permite la pre-
paración de una C-1 amida con un grupo ácido como sustituye-
yente. La importancia de esta construcción reside en el he-
cho de que la técnica anterior describe la invariancia bio-
lógicamente crítica de la distancia del grupo C-1 ácido a la
funcionalidad C-9 mientras que los compuestos de esta inven-
10 ción han aumentado de hecho esta distancia en la longitud de
dos de los átomos del grupo amido. El grupo N-(tetrazol-5-
il)carboxamido puede prepararse a partir del grupo ácido car-
boxílico formando primero un derivado de ácido carboxílico
con un grupo saliente fácilmente desplazable y después rea-
15 lizando la amidación con 5-aminotetrazol (reactivo 5-AT). Pue-
de utilizarse en la preparación cualquier grupo saliente que
pueda ser unido al grupo carboxilo de la prostaglandina inter-
media (F1, F2, F3, Gráfico 1) sin destruir el resto de la mo-
lécula. Algunos grupos salientes típicos y los reactivos de
20 grupo saliente utilizados para prepararlos son el pivaloil-
oxi/haluro de pivaloilo que forma el anhídrido mixto y etoxi-
formiloxi/haluro de etoxiformilo que forma el carbonato. El
grupo saliente preferido es el grupo imidazol-1-ilo que for-
ma un acil-imidazol intermedio. Para preparar el grupo N-(te-
25 trazol-5-il)carboxamido a través del grupo acil-imidazol, se

1 donde A, Y, B y G son los definidos anteriormente y M es oxo
o $\text{H} \begin{array}{c} \diagup \\ \cdots \\ \text{OH} \end{array}$. En esta vía, el ácido PGE o PGF se hace reaccio-
nar empleando el método de formación del grupo N-(tetrazol-5-
5 il)carboxamido dado en la Etapa 1 anterior para producir di-
rectamente una N-(tetrazol)prostaglandin-carboxamida de fór-
mulas I, II o III o la correspondiente PGF-carboxamida. El
procedimiento seguido es el de la Etapa 1 con la condición
de que si M ha de ser oxo, no se utiliza ningún reactivo
básico.

10 En numerosos ensayos in vivo e in vitro, se ha esta-
blecido que las tres clases de compuestos de prostaglandina
de esta invención presentan una gran selectividad. Su lo-
gro biológico es la disminución de muchas de las activida-
des fisiológicas de las prostaglandinas naturales al mismo
15 tiempo que mantienen la actividad en un área. Los ensayos
que permiten esta determinación de la selectividad inclu-
yen, entre otros, un ensayo del efecto sobre el músculo li-
so aislado del útero de cobaya, y efectos sobre la presión
sanguínea del perro, inhibición de la bronco-constricción
20 inducida por histamina en la cobaya, inhibición de la ulce-
ración inducida por la tensión y el frío en la rata, acti-
vidad antisecretora en el perro y efecto diarreico en el
ratón.

25 Después de comparar con las respuestas producidas por
la prostaglandina natural en los mismos ensayos, las respues

1 tas fisiológicas producidas por las tres clases de prostaglandinas experimentales en estos ensayos son útiles para determinar su utilidad en el tratamiento de las condiciones defectuosas naturales y patológicas. Basándose en esta comparación, se ha demostrado que las prostaglandinas de la Clase 1 de la invención son útiles como agentes selectivos contra las úlceras, las de la Clase 2 son útiles como agentes de control de la fertilidad, las de la Clase 3 donde R es metilo o hidrógeno y Z es hidrógeno son útiles como agentes broncodilatadores y las de la Clase 3 donde R y Z son ambos metilo son útiles como agentes de control de la fertilidad. Las observaciones biológicas experimentales para las prostaglandinas de la Clase 1 demuestran que presentan intensa actividad antiulcerante junto con una reducida actividad hipotensora, sobre el músculo liso uterino, diarreica y broncodilatadora en comparación con la prostaglandina natural utilizada como patrón en el ensayo, PGE_2 . El mismo tipo de observaciones indica que las prostaglandinas de la Clase 3 donde R es metilo o hidrógeno y Z es hidrógeno presentan intensa actividad broncodilatadora y reducida actividad sobre el músculo liso uterino, hipotensora, antiulcerante y diarreica. Análogamente, las prostaglandinas de la Clase 2 presentan intensa actividad sobre el músculo liso uterino y reducida actividad hipotensora, diarreica y broncodilatadora.

25

Las tres clases de prostaglandinas de esta invención

1 pueden ser utilizadas en diversas formulaciones farmacéuti-
cas que contienen la prostaglandina o sus sales farmacéutica-
mente aceptables. Pueden ser administradas de la misma for-
ma que las prostaglandinas naturales mediante diversas vías
5 apropiadas, tales como intravenosa, oral y tópica como aereo-
sol, intravaginal, intra- y extra amniótica e intranasal,
entre otras. Evidentemente, la actividad selectiva de la
clase particular de prostaglandinas de la invención y su
uso pretendido determinará la vía a utilizar. Por ejemplo,
10 las vías apropiadas para las prostaglandinas de la Clase 2
son intravenosa, oral, intravaginal e intra- y extra-amnióti-
ca mientras que las vías apropiadas para las prostaglandinas
broncodilatadoras de la Clase 3 son aerosol, intranasal, oral
e intravenosa.

15 Para la formulación farmacéutica y la formulación de
sólidos de las tres clases de prostaglandinas, las sales
útiles y farmacológicamente aceptables del radical tetrazol
ácido son las formadas con cationes metálicos, cationes amí-
nicos o cationes amónicos cuaternarios farmacológicamente
20 aceptables.

Son cationes metálicos especialmente preferidos los de-
rivados de los metales alcalinos, v.g. litio, sodio y pota-
sio y los de los metales alcalino-térreos, v.g. magnesio y
calcio, aunque también están incluidos en esta invención
25 otras formas catiónicas de otros metales, v.g. aluminio,

1 cinc y hierro.

Los cationes amónicos farmacológicamente aceptables son los derivados de aminas primarias, secundarias o terciarias. Son ejemplos de aminas adecuadas la metilamina, dimetilamina, trietilamina, etilamina, bencilamina, α -feniletilamina, β -feniletilamina, así como las aminas heterocíclicas, v.g. piperidina, morfolina, pirrolidina y piperazina y las aminas que contienen grupos solubilizantes en agua o hidrófilos, v.g. mono-, di- y tri-etanolamina, etildieta-

5
10

nolamina, galactamina, N-metilglucosamina, efedrina, fenilefrina, epinefrina, procaína y similares.

Son ejemplos de cationes amónicos cuaternarios farmacológicamente aceptables los cationes tetrametilamonio, tetraetilamonio, benciltrimetilamonio, feniltrietilamonio y similares.

15

Las tres clases de prostaglandinas de esta invención pueden utilizarse en diversos preparados farmacéuticos que contienen el compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo y pueden administrarse por varias vías como se ha descrito antes. Aunque la dosis particular, la formulación y la vía de administración dependen de las condiciones únicas de cada paciente, las guías indicadas más abajo para las clases de prostaglandinas de esta invención describen la utilidad de la Clase 1 como agentes

20
25

1 antiulcerantes, de la Clase 2 como agentes de control de
la fertilidad, de la Clase 3 donde R es hidrógeno o metilo
y Z es hidrógeno como agentes broncodilatadores y de la Cla-
se 3 donde R y Z son ambos metilo como agentes de control de
5 la fertilidad.

Las prostaglandinas de la Clase 1 son útiles como
agentes antiulcerantes. Para el tratamiento de las úlceras
pépticas, estas drogas se administran apropiadamente por
vía oral en forma de suspensiones acuosas, soluciones eta-
10 nólicas o preferiblemente en forma de cápsulas o tabletas
que contienen 0,001 a 0,10 mg/kg de prostaglandina por do-
sis con hasta 12 dosis al día.

Para inducir el aborto, las prostaglandinas de la Cla-
se 2 y de la Clase 3 donde R y Z son metilo pueden ser admi-
15 nistradas por vía oral en tabletas, suspensiones acuosas o
soluciones alcohólicas apropiadamente formuladas, que con-
tienen alrededor de 0,05-5 mg de prostaglandina por dosis,
empleándose de 1 a 7 dosis al día. Para la administración
intravaginal, una formulación adecuada sería de tabletas
20 de lactosa o un tampón impregnado conteniendo alrededor de
0,1-10 mg de prostaglandina por dosis, empleándose de 1 a
7 dosis. Para la administración intra-amniótica, una formu-
lación adecuada sería una solución acuosa conteniendo la
prostaglandina en una proporción de 0,05-5 mg/dosis, empleán-
25 dose de 1 a 7 dosis. Para la administración extra-amniótica,

1 una formulación adecuada sería una solución acuosa conte-
niendo la prostaglandina a una concentración de 0,01-1 mg/do-
sis, empleándose 1-5 dosis. Alternativamente, las prostaglan-
5 dinas de la Clase 2 y de la Clase 3, donde R y Z son ambos
metilo, pueden infundirse intravenosamente para inducir el
aborto a dosis de 0,05-50 microgramos de prostaglandina por
minuto, durante un periodo de 1 a 24 horas aproximadamente.

Otra aplicación de las prostaglandinas de la Clase 2
y de la Clase 3 donde R y Z son ambos metilo es como inducto-
10 ras del parto. Para este fin, se emplea una solución etanóli-
ca-salina de las prostaglandinas para la infusión intravenosa
en la proporción de aproximadamente 0,1-10 microgramos/kg/mi-
nuto de prostaglandina, durante 1 a 24 horas aproximadamente.

Otra aplicación de las prostaglandinas de la Clase 2
15 y de la Clase 3 donde R y Z son ambos metilo es en el con-
trol de la fertilidad. Para este fin se emplea una tableta
para administración intravaginal u oral que contiene de 0,1
a 10 mg de prostaglandina por dosis, el día esperado de la
menstruación o al día siguiente. Para sincronizar el ciclo
20 del estro en cerdos, ovejas, vacas o caballos, se adminis-
tra subcutánea o intramuscularmente una solución o suspen-
sión conteniendo 0,3-30 mg/dosis de la prostaglandina, du-
rante 1 a 4 días.

Las prostaglandinas de la Clase 3 donde R es hidróge-
25 no o metilo y Z es hidrógeno son útiles como agentes bronco-

1 dilatadores y para aumentar la patencia o accesibilidad na-
sal. Una dosis apropiada para este tratamiento es una solu-
ción de la prostaglandina en etanol o ter-butanol acuosos
o una suspensión de la misma empleada como aerosol utilizan-
5 do un gas inerte como propelente, donde la cantidad de pros-
taglandina contenida es alrededor de 5 a 500 microgramos por
dosis.

 Para preparar cualquiera de las formas de dosificación
anteriores o cualquiera de las otras numerosas formas posi-
10 bles, pueden emplearse diversos diluyentes, excipientes o
vehículos inertes a la reacción. Estas sustancias son, por
ejemplo, agua, etanol, gelatinas, lactosa, almidones, esteara
to magnésico, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos,
gomas, polialquilenglicoles, jalea de petróleo, colesterol
15 y otros vehículos conocidos para medicamentos. Si se desea,
estas composiciones farmacéuticas pueden contener sustancias
auxiliares como agentes preservativos, agentes humectantes,
agentes estabilizantes u otros agentes terapéuticos como los
antibióticos.

20 Los siguientes ejemplos son simplemente ilustrativos
y de ninguna forma limitan el alcance de las reivindicacio-
nes. Los resultados del espectro IR se obtuvieron en un es-
pectrómetro infrarrojo de rejilla Perkin-Elmer y están da-
dos en micras. Los resultados del espectro de RMN se obtu-
25 vieron en un espectrómetro Varian HA-60 y están dados en δ ppm.

Los puntos de fusión están sin corregir y están dados en °C. Las medidas de cromatografía en capa fina se obtuvieron sobre gel de sílice y están registradas como valores R_f .

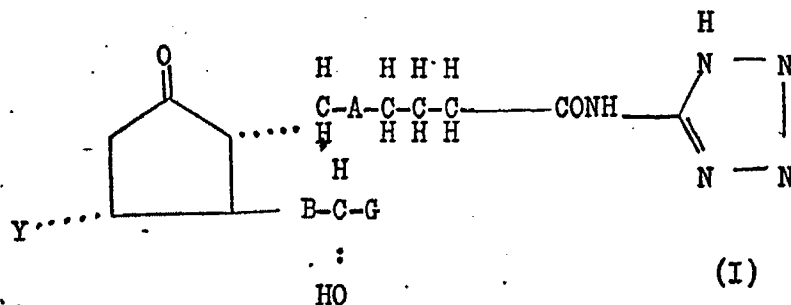
En general, cuando no se especifica la temperatura de las reacciones descritas en los ejemplos, es la temperatura ambiente media que varía entre 15° y 30°C.

El tiempo que duran las reacciones descritas en los ejemplos, salvo indicación en contrario, fue determinado explorando por cromatografía en capa fina (CCF). El sistema CCF habitual es gel de sílice sobre vidrio (placas E. Merck-Silica Gel, E. Merck, Darmstadt, Alemania Occidental) con benceno/éter o metanol/cloroformo como diluyentes y vainillina/etanol o yodo como reveladores. "Introduction to Chromatography", J.M. Bobbitt, A.E. Schwarting, R.J. Gritter, Van Nostrand-Reinhold, N.Y. 1968. Como regla general, la reacción en cuestión se considera prácticamente completa cuando la mancha CCF que representa el material de partida crítico ha desaparecido o deja de cambiar de aspecto.

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

- REIVINDICACIONES -

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de prostaglandina, de fórmula I:



y opcionalmente para la preparación de una sal farmacológicamente aceptable del mismo donde:

A es etileno o cis-vinileno;

B es etileno o trans-vinileno;

Y es hidrógeno o hidroxilo;

G es CH_2Ar , CH_2OAr o $\text{CRZ}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$;

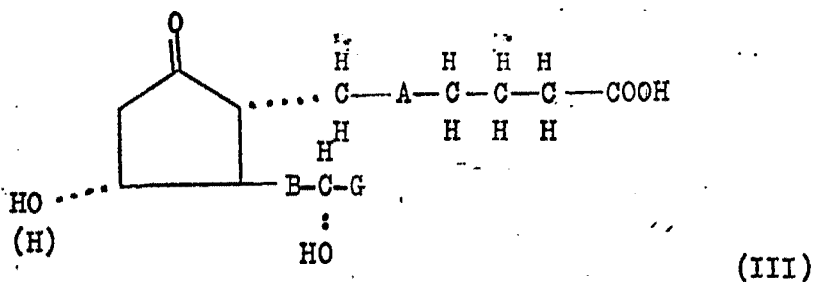
Ar es fenilo, fluorfenilo, clorofenilo, metilfenilo, etilfenilo, metoxifenilo, etoxifenilo, bifenilo y trifluor metilfenilo;

R es hidrógeno o metilo y

Z es hidrógeno o metilo;

cuyo procedimiento consiste en:

hacer reaccionar un intermediario de fórmula (III):



donde A, B y G son los definidos anteriormente, con un reactivo de grupos salientes para formar un derivado de un grupo ácido carboxílico con un grupo saliente facilmen

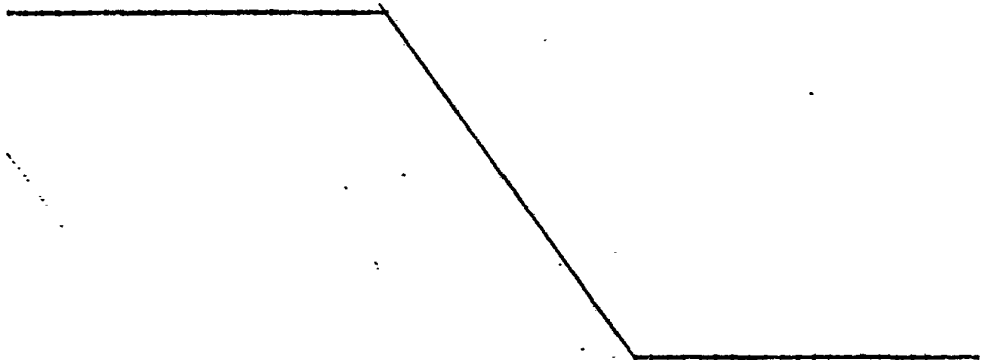
te desplazable, seguido de desplazamiento del grupo saliente con 5-aminotetrazol;

y después hacer reaccionar opcionalmente con una base metálica, una amina, amoniaco o una base amínica cuaternaria farmacológicamente aceptables para formar una sal farmacológicamente aceptable de un compuesto de fórmula I.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el reactivo de grupo saliente es haluro de pivaloilo, haluro de etoxiformilo o 1,1-carbonil-diimidazol.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el reactivo de grupo saliente es 1,1-carbonil-diimidazol y la reacción se lleva a cabo en un disolvente aprótico polar, a una temperatura comprendida entre la ambiente y 120°C.

4. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por:
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE PROSTAGLANDINA".



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

Madrid, 11 de julio de 1.979
BERNARDO UNGRIA

p.p.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Bernardo Ungria', written in a cursive style with a long horizontal stroke at the end.