



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2015 00457**

(22) Data de depozit: **01/07/2015**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30/03/2021** BOPI nr. **3/2021**

(41) Data publicării cererii:
30/01/2017 BOPI nr. **1/2017**

(73) Titular:
• **INSTITUTUL NAȚIONAL DE
CERCETARE-DEZVOLTARE
CHIMICO-FARMACEUTICĂ - ICCF,
CALEA VITAN NR. 112, SECTOR 3,
BUCUREȘTI, B, RO**

(72) Inventatori:
• **TĂNASE CONSTANTIN,
ȘOS. ALEXANDRIEI NR. 11, BL. C11,
SC. E, ET. 2, AP. 69, SECTOR 5,
BUCUREȘTI, B, RO;**

• **COCU FLOREA, STR. MOLDOVIȚA NR. 14,
BL. A 7, AP. 40, SECTOR 4, BUCUREȘTI, B,
RO;**

• **DRĂGHICI CONSTANTIN, BD.
TIMIȘOARA NR. 49, BL. CC6, SC. A, ET. 2,
AP. 7, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;**

• **MIRON TEODOR CĂPROIU, ALEEA
BĂIUȚ NR. 13, BL. A-34, SC. A, AP. 12,
SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;**

• **NEGUȚ CĂTĂLINA, BD. LIBERTĂȚII NR. 4,
BL. 117, ET. 4, AP. 11, SECTOR 4,
BUCUREȘTI, B, RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:
RO 129720 A2; EP 1224934 A2; RO 71901

(54) **ANALOGI PROSTAGLANDINICI POLIESTERICI**



Invenția se referă la compuși prostaglandinici poliacilați și la un procedeu de preparare a acestora.

Se cunoaște că prin acilarea grupelor hidroxil a substanțelor active medicamentoase cu grupări hidrofobe, se obțin substanțe produg care penetrează membrana celulară mult mai ușor decât compușii inițiali cu grupări hidroxil neprotejate. De exemplu, compusul CP-4055, care este esterul cu acid elaidic al 5'-citarabinei, penetrează membrana celulară independent de mecanismul de transport al nucleozidelor prin intermediul proteinelor și mai important determină o activitate farmacologică prelungită în interiorul celulelor tumorale [C. M. Galmarini, F. Popowycz and B. Joseph, *Current Medicinal Chemistry*, 2008, 15, 1072-1082], Esterul cu acid elaidic al gemcitabinei, CP-4126, mărește transportul celular și are activitate antitumorală la administrare orală pe modele xenograft. Și alte nucleozide cu activitate antivirală au fost protejate în poziția 5' sub formă de esteri ai acizilor elaidic, oleic, cis- și trans-eicosanoic [B. Borrentzen, US 6153594/2000].

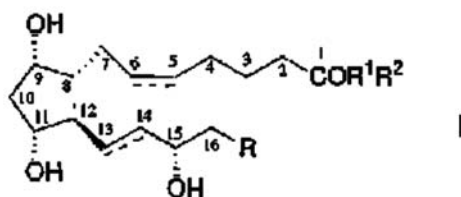
În domeniul prostaglandinelor, au fost sintetizate prostaglandine $F_{2\alpha}$ (cu catena ω a prostaglandinelor naturale C_5H_{11}) monoacilate în poziția 11, ca de exemplu: 11-pivaloil, 11-acetil, 11-izobutiril, 11-valeroil și 11-izo-valeroil [US 386835/27.07.1989] sau diacilate în pozițiile: 11,15, 11,15 și 9,11 [M.F. Chan, C. Gluchowski, D.F. Woodward, US5034413], precum și derivați monoacilați ai Bimatoprostului [D. F. Woodward et al., US2015/0005377 A1], care păstrează acțiunea antihipertensivă oculară și reduce iritarea oculară la aplicare topică. Acest efect este de așteptat să se realizeze și în cazul prostaglandinelor prin esterificarea grupărilor hidroxil. De asemenea, se cunoaște că în cazul prostaglandinelor funcționalizarea grupării 1-carboxil prin esterificare, amidare, reducere la grupa hidroxil etc, elimină atât unele efecte secundare, ca de exemplu iritarea oculară în cazul medicamentelor pentru reducerea presiunii intraoculare, dar au și efect îmbunătățit la penetrarea membranei celulare.

Esterificarea grupărilor hidroxilice din scheletul prostaglandinic ar putea conduce la o penetrare chiar mai bună a membranei celulare, urmată de deprotejarea enzimatică a grupărilor esterice și eliberarea intracelulară a compusului prostaglandinic.

Problema tehnică a invenției este de a furniza derivați de prostaglandine de tip produguri, cu activitate îmbunătățită, iar soluția la această problemă este esterificarea grupărilor hidroxil a acestora.

Descrierea invenției

Invenția se referă la esterificarea unui compus prostaglandinic cu formula generală I:



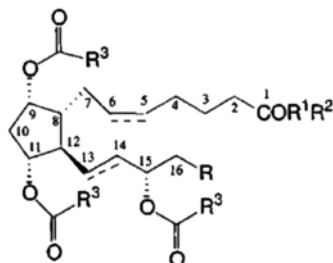
în care:

- R este o grupă alchil liniară sau ramificată cu 4 la 6 atomi de carbon, cu sau fără o dublă legătură, o grupă CH_2Ph cu grupa fenil nesubstituită sau substituită cu un atom de halogen: F, Cl, Br, I, o grupă CF_3 , hidroxil, metoxi, etoxi, CN, alchil, nitro etc. în *o*, *m* sau *p*, o grupă fenoxi nesubstituită sau substituită cu un atom de halogen: F, Cl, Br, I, o grupă CF_3 , hidroxil, metoxi, etoxi, CN, alchil, nitro etc. în *o*, *m* sau *p*;

- R^1 H, O, N, sau S;

RO 131616 B1

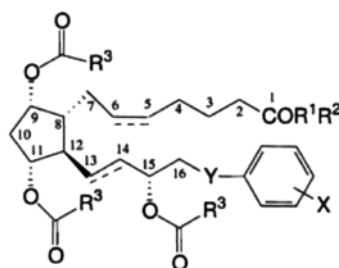
- R^2 este H, o grupă alchil liniară sau ramificată cu unul la 10 atomi de carbon, o grupă $-(CH_2)_n-OH$, cu $n = 2$ la 10, o grupă $-(CH_2)_2Ph$ cu grupa fenil nesubstituită sau substituită în *o*, *m*, *p* cu o grupă hidroxil, metoxi, etoxi, CF_3 , CN, alchil, nitro, halogen: F, Cl, Br, I;
- R^1 , R^2 este o grupă amidică, în care R^1 este N, R^2 este o grupă $-(CH_2)_n-OH$, cu $n = 2$ la 10, un rest de aminoacid amidat la grupa amino, un rest de aminoalcool al unui aminoacid etc;
- liniile punctate reprezintă o dublă legătură sau o legătură simplă, la un derivat poliacilat (peracilat) II:



în care:

- R , R^1 , R^2 și linia punctată au semnificația de mai sus;
- R^3 este o grupă metil, etil sau un radical alchil cu 3 la 20 atomi de carbon liniar sau ramificat, ce poate conține una, două, trei sau patru duble legături; R^3 este o grupă $-(CH_2)_n-Ph$, sau $-(CH_2)_n-Ciloalchil$, cu $n = 0$ la 4, iar Ph poate fi substituit ca mai sus; R^3 este un rest de aminoacid.

Într-o variantă preferată, derivații prostaglandinici au formula III:



în care:

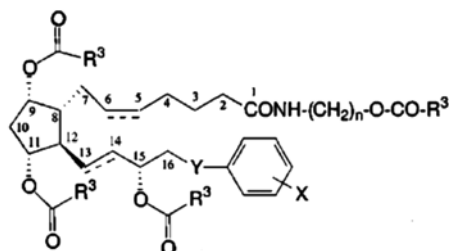
- R^1 este O;
- R^2 este metil, etil, isopropil;
- X este H, F, Cl, CF_3 în poziția *o*, *m* sau *p*, de preferat în poziția *m*;
- Y este O sau CH_2 ;
- R^3 este metil, etil, isopropil, butil, izobutil sau tof-butil, nonil, decil, undecyl, peniadekil, heptadekil, (Z)-8-hexadecenil;
- linia punctată reprezintă legătură dublă, legătură simplă 5,6, legătură simplă 13,14 sau două legături simple 5,6 și 13,14.

În altă variantă preferată, derivații prostaglandinici au formula III:

în care:

- R^1 este NH;
- X, Y, R^2 , R^3 și linia punctată au semnificația de mai sus.

În altă variantă preferată, derivații prostaglandinici au formula IV:



1 în care

- X, Y, R², R³ și linia punctată au semnificația de mai sus.

3 Acilarea compușilor prostaglandinici I se realizează prin acilare cu o anhidridă acidă
sau o clorură acidă în prezența unei baze organice terțiare, ca de exemplu piridină,
5 trietilamină, triisopropilamină etc, care poate fi utilizată și ca solvent, cu sau fără un cosolvent
inert, ca de exemplu: toluen, xilen, diclormetan, dicloretan, cloroform, metilcloroform, tetra-
7 hidrofuran, dioxan, eter etilic, eter propilic, eter isopropilic, metil-fer/-butileter, dimetoxietan
etc, cu sau fără DMAP catalizator, la temperaturi cuprinse între 0°C și 60-80°C, de preferat
9 cuprinse între 0°C și temperatura camerei, cu un raport de agent de acilare/grupa hidroxil
cuprins între 1:1 și 3:1, de preferat cuprins între 1.1:1 și 2:1, sub agitare energetică la un timp
11 determinat prin CSS.

Acilarea poate fi efectuată și prin anhidridă mixtă cu un cloroformiat sau cu o
13 carbodiimidă, prin metode cunoscute.

După prelucrarea obișnuită a amestecului de reacție, produsul brut este purificat prin
15 cromatografie rapidă pe o coloană de silicagel, utilizând ca eluent sisteme de solvenți adap-
tate fiecărui compus de purificat, în principal hexan-acetonă sau hexan-acetat de etil, diclor-
17 metan-acetonă, diclormetan-metanol.

Derivații poliaciți conform logP, au activitate predictibilă mărită în acțiunile medicale
19 uzuale.

În continuare invenția este ilustrată prin următoarele exemple, care nu limitează
21 aplicarea și la alți compuși prostaglandinici de tipul I.

Exemplul 1. Sinteza 9, 11, 15-triacetatului de cloprostenol isopropyl ester

23 1,1 g (2,36 mmoli) (+)-Cloprostenol isopropilester s-au dizolvat în 6 mL piridină,
soluția s-a răcit pe baie de gheață, s-a picurat apoi 2,2 mL anhidridă acetică și s-a agitat
25 peste noapte monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (benzen-acetat de etil-metanol-acid
formic 80%, 20:80:3:2, R_{f in} = 0,48, R_{f triacetate} = 0,81). S-a turnat amestecul de reacție pe
27 gheață pisată, s-a agitat 1 h, produsul a fost extras cu diclormetan (3 x 25 mL), soluțiile
diclormetanice s-au spălat cu soluție saturată NaHCO₃ (25 mL), soluție saturată de CuSO₄
29 (2 x 30 mL), saramură (30 mL), s-au uscat (Na₂SO₄) și concentrat la sec.

Produsul brut (1,48 g) a fost purificat pe o coloană de silicagel preparată în hexan și
31 eluată cu sistemul hexan-acetonă (3:1), rezultând 1,18 g 83,9%) produs pur sub formă de
ulei, [α]_D = +28,9° (1% in EtOH),

33 ¹H-RMN-300 MHz (CDCl₃, δ ppm, J Hz): 7,20 (t, 1H, H-5', 8,1), 6,98 (ddd, 1H, H-4',
0,9, 2,0, 8,1), 6,90 (t, 1H, H-2', 2,1), 6,79 (ddd, 1H, H-6', 0,9, 2,1, 8,1), 5,73 (dd, 1H, H-13,
35 7,6, 15,1), 5,67 (dd, 1H, H-14, 5,9, 15,1), 5,60 (br dt, 1H, H-15, 4,7, 5,9), 5,37 (dd, 1H, H-5
or H-6, 6,2, 10,9), 5,30 (dd, 1H, H-5 or H-6, 6,0, 10,9), 5,09 (td, 1H, H-9, 1,4, 5,8), 4,99 (sept,
37 1H, H-i-Pr, 6,2), 4,92 (dt, 1H, H-11, 4,4, 7,4), 4,07 (dd, 1H, H-16, 5,9, 10,2), 4,02 (dd, 1H,
H-16, 4,4, 10,2), 2,60 (dt, 1H, H-12, 7,6, 12,1), 2,53 (ddd, 1H, H-10, 5,6, 8,9, 15,9), 2,23 (t,
39 2H, H-2, 7,4), 2,11 (m, 2H, H-7), 2,10 (s, 3H, CH₃CO), 2,07 (s, 3H, CH₃CO), 2,04 (m, 2H, H-
4), 2,02 (s, 3H, CH₃CO), 1,61 (qv, 2H, H-3, 7,3), 1,76-1,55 (m, 2H, H-8, H-10), 1,22 (d, 6H,
41 CH₃-i-Pr, 6,2), ¹³C-RMN-75 MHz (CDCl₃, δ ppm): 172,90 (Cq), 170,50 (Cq), 170,29 (Cq),
169,90 (Cq), 159,07 (C-1'), 134,79 (C-3'), 134,59 (C-13), 130,19 (C-5'), 130,07 (C-6 or 5),
43 127,60 (C-5 or 6), 127,15 (C-14), 121,28 (C-4'), 115,05 (C-2'), 112,98 (C-6'), 77,55 (C-11),
74,20 (C-9), 71,66 (C-15), 69,11 (C-16), 67,35 (CH, C-i-Pr), 51,93 (C-12), 47,34 (C-8), 38,83
45 (C-10), 33,92 (C-2), 26,47 (C-4), 24,78 (C-7), 24,67 (C-3), 21,73 (CH₃, i-Pr), 21,11 (CH₃CO),
21,03 (CH₃CO), 20,96 (CH₃CO), Analiză elementală calc. pentru C₃₁H₄₁ClO₉: th. (%) C: 62,77,
47 Cl: 5,98, găsit: C: 63,00, Cl: 6,00.

Exemplul 2. Sinteza (+)-9, 11, 15-triacetatului de cloprostenol

2,01 g (4,73 mmoli) (+)- Cloprostenol s-au dizolvat în 15 mL piridină, soluția s-a răcit pe baie de gheață, s-a picurat apoi 4 mL anhidridă acetică și s-a agitat la temperatura camerei monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (acetat de etil-hexan-acid acetic, 5:1:0.1, $R_f^{\text{triacetate}} = 0,74$). S-a turnat amestecul de reacție pe gheață pisată, s-a agitat 1 h, produsul a fost izolat prin extracție cu diclormetan ca la exemplul precedent, rezultând 2,70 g produs brut, care a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană de silicagel (eluent: hexan-acetonă, 3:1) rezultând 1,74 g (74%) produs pur sub formă de ulei, $[\alpha]_D = +16,88^\circ$ (1% în EtOH).

Exemplul 3. Sinteza (+)-9, 11, 15-tripivaloatului de cloprostenol isopropyl ester

1,1 g (2,36 mmoli) Cloprostenol isopropilester s-au dizolvat în 6 mL piridină, soluția s-a răcit pe baie de gheață, s-a picurat apoi 1,4 mL clorură de pivaloil și s-a agitat peste noapte monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (benzen-acetat de etil-metanol-acid formic 80%, 20:80:3:2, $R_{f \text{ in}} = 0,48$, $R_{f \text{ triacetate}} = 0,83$). A doua zi adăugat încă 0,2 mL clorură de pivaloil și s-a agitat încă 5 h. S-a turnat amestecul de reacție pe gheață pisată, s-a agitat 1 h, produsul a fost extras cu eter etilic (3 x 35 mL), soluțiile eterice s-au spălat cu soluție saturată NaHCO_3 (25 mL saramură (30 mL), uscat (Na_2SO_4), concentrat la sec și coevaporat cu toluen (2 x 25 mL). Produsul brut (2,40 g) a fost purificat pe o coloană de silicagel preparată în hexan și eluată cu hexan, rezultând 1,59 g (93,6%) produs pur sub formă de ulei, analiză elemental: calculat pentru $\text{C}_{40}\text{H}_{59}\text{ClO}_9$: th. (%), C: 66,78, H: 8,27, Cl: 4,93, găsit: C: 66,50, H: 8,45, Cl: 5,33, $[\alpha]_D = +19,65^\circ$ (1% în EtOH),

^1H -RMN-300 MHz (CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 7,19 (t, 1H, H-5', 8,2), 6,94 (ddd, 1H, H-4', 0,9, 1,9, 8,2), 6,88 (br. t, 1H, H-2', 1,9), 6,77 (ddd, 1H, H-6', 0,9, 2,5, 8,2), 5,75 (dd, 1H, H-13, 7,7, 15,2), 5,67 (dd, 1H, H-14, 5,9, 15,2), 5,57 (br dt, 1H, H-15, 4,7, 5,9), 5,37 (dt, 1H, H-5 or H-6, 5,7, 11,0), 5,34 (dt, 1H, H-5 or H-6, 5,7, 11,0), 5,10 (br t, 1H, H-9, 4,3), 4,98 (sep, 1H, H-16, 4,7, 10,2), 4,91 (dt, 1H, H-11, 4,1, 7,7), 4,06 (dd, 1H, H-16, 6,3, 10,2), 4,00 (dd, 1H, H-16, 4,7, 10,2), 2,62 (dt, 1H, H-12, 7,4, 12,3), 2,54 (ddd, 1H, H-10, 5,5, 9,3, 16,0), 2,22 (t, 2H, H-2, 6,9), 2,13 (m, 2H, H-7, 1,99 (m, 2H, H-4), 1,72 (m, 1H, H-8), 1,63 (qv, 2H, H-3, 7,4), 1,53 (ddd, 1H, H-10, 1,1, 4,0, 16,0), 1,22 (s, 9H, t-Bu), 1,21 (d, 6H, 2Me-i-Pr, 6,2), 1,19 (s, 9H, r-Bu), 1,15 (s, 9H, t-Bu), ^{13}C -RMN-75 MHz (CDCl_3 , δ ppm): 177,93 (C_q), 177,52 (C_q), 177,30 (C_q), 172,91 (C_q), 159,31 (C-1'), 134,91 (C-3'), 134,69 (C-14 or 13), 130,24 (C-6 or 5), 130,21 (C-5'), 127,64 (C-5 or 6), 127,50 (C-13 or 14), 121,34 (C-4'), 115,20 (C-2'), 113,13 (C-6'), 77,29 (C-11), 74,17 (C-9), 71,36 (C-15), 69,36 (C-16), 67,40 (CH, C-i-Pr), 52,53 (C-12), 47,86 (C-8), 39,17 (C-10), 38,95 (C_q , t-Bu), 38,82 (C_q , r-Bu), 38,47 (C_q , t-Bu), 34,03 (C-2), 27,12 (3 CH_3 , t-Bu), 27,07 (3 CH_3 , t-Bu), 27,04 (3 CH_3 , t-Bu), 26,63 (C-4), 24,99 (C-7), 24,76 (C-3), 21,83 (CH_3 , i-Pr).

Exemplul 4. Sinteza (+)-9, 11, 15-tristearatului de cloprostenol isopropyl ester

2,12 g (4,54 mmoli) (+)-Cloprostenol isopropilester s-au dizolvat în 38 mL piridină, soluția s-a răcit pe baie de gheață, s-au picurat 8,9 mL (25,7 mmoli) clorură de stearoil (98%) și s-a agitat în continuare peste noapte la temperatura camerei, monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (hexan-acetat de etil, 10:1, $R_{f \text{ in}} = 0,00$, $R_{f \text{ tristearat}} = 0,55$). A doua zi s-au mai adăugat 1,4 mL clorură de stearoil și s-a agitat încă 5 h. S-a turnat amestecul de reacție peste gheață pisată, s-a agitat > 1 h, s-au adăugat 50 mL diclormetan, s-au separat fazele, faza organică a fost reextrasă cu 6 x 50 mL sol. 20% KHCO_3 pentru îndepărtarea acidului stearic, 50 mL saramură, uscată (Na_2SO_4), filtrată și concentrată la sec. Produsul brut (10,2 g) a fost purificat de două ori prin cromatografie rapidă pe coloană de silicagel (eluent 1:hexan-acetat de etil, 10:1, eluent 2: tetraclorură de carbon-acetat de etil, 10:1), rezultând 3,72 g (64,7%) compus pur, ce a fost cristalizat din acetonă-metanol, rezultând 1,85 g (fracția 1) cu p.t. 45...47°C, analiză elementală: calculat pentru $\text{C}_{79}\text{H}_{137}\text{ClO}_9$: th. (%), C: 74,92, H: 10,91, Cl: 2,80, găsit: C: 75,05, H: 10,80, Cl: 2,78,

RO 131616 B1

¹H-RMN-300 MHz (CDCl₃, δ ppm, J Hz): 7,18 (t, 1H, H-5', 8,2), 6,93 (br d, 1H, H-4', 8,2), 6,89 (t, 1H, H-2', 2,2), 6,77 (dd, 1H, H-6', 2,2, 8,2), 5,79-5,55 (m, 3H, H-13, H-14, H-15), 5,33 (m, 2H, H-5, H-6), 5,10 (br t, 1H, H-9, 4,4), 4,99 (sept, 1H, H-i-Pr, 6,2), 4,92 (m, 1H, H-11), 4,03 (m, 2H, H-16, 4,3, 5,7, 9,9), 2,64-2,46 (m, 2H, H-12, H-10), 2,36-2,18 (m, 9H, 6H-α-CO-stearoil 2H-2, H-), 2,15-1,92 (m, 4H, 2H-7, 2H-4), 1,75-1,52 (m, 10H, 6H-β-CO-stearoil, 2H-3, H-10, H-8), 1,35-1,23 (m, 84H, CH₂-stearoil), 1,21 (d, 6H, 2Me-i-Pr, 6,2), 0,88 (t, 9H, Me-stearoil, 6,9),

¹³C-RMN-75 MHz (CDCl₃, δ ppm): 173,30 (C_q, CO), 173,06 (C_q, CO), 172,91 (C_q, CO), 172,74 (C_q, CO), 159,18 (C-r), 134,89 (C-3'), 134,67 (C-14 or 13), 130,21 (C-5'), 130,11 (C-6 or 5), 127,72 (C-5 or 6), 127,19 (C-13 or 14), 121,32 (C-4'), 115,13 (C-2'), 113,03 (C-6'), 77,42 (C-11), 74,11 (C-9), 71,41 (C-15), 69,25 (C-16), 67,37 (CH, C-i-Pr), 52,20 (C-12 or C-8), 47,62 (C-8 or C-12), 39,10 (C-10), 34,57 (CH₂, C-2', C3α-stearoil), 34,41 (CH₂, C-2', C3α-stearoil), 34,35 (CH₂, C3α-stearoil, C-2"), 33,99 (CH₂, C-2, C-2', C3α-stearoil), 31,91 (CH₂), 29,70 (CH₂), 29,65 (CH₂), 29,53 (CH₂), 29,50 (CH₂), 29,35 (CH₂), 29,30 (CH₂), 29,21 (CH₂), 29,16 (CH₂), 29,12 (CH₂), 26,57 (C-4), 25,01 (CH₂), 24,97 (C-7), 24,77 (CH₂-3), 22,67 (CH₂), 21,83 (CH₃, i-Pr), 14,10 (3CH₃, stearoil).

Exemplul 5. Sinteza 9, 11, 15-trioleatului de cloprostenol isopropyl ester

1,32 g (2,83 mmoli) (±)-Cloprostenol isopropilester s-au dizolvat în 23 mL piridină, soluția s-a răcit pe baie de gheață, s-au picurat 6,3 mL (18,96 mmoli) clorură de oleoil (-90%) și s-a agitat în continuare peste noapte la temperatura camerei, monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (tetraclorură de carbon-acetat de etil, 10:1, R_{f in} = 0,00, R_{f t_{trioleat}} = 0,75). A doua zi s-a mai adăugat 1,0 mL clorură de oleoil și s-a agitat peste noapte. S-a turnat amestecul de reacție peste gheață pisată, s-a agitat > 1 h, s-au adăugat 50 mL diclormetan, s-au separat fazele, faza organică a fost spălată cu 6 x 50 mL soluție 20% KHCO₃ pentru îndepărtarea acidului oleic, 50 mL apă, 50 mL saramură, uscată (Na₂SO₄), filtrată și concentrată la sec. Produsul brut (9,9 g) a fost purificat de două ori prin cromatografie rapidă pe coloană de silicagel ca la tristearat (eluent 1:hexan-acetat de etil, 10:1, eluent 2:tetraclorură de carbon-acetat de etil, 10:1), rezultând 3,72 g (64,7%) compus pur, sub formă de ulei [și 1,70 g 29,5%) produs ușor impur], cu RMN prezentînd semnalele caracteristice pentru produs:

¹H-RMN-300 MHz (CDCl₃, δ ppm, J Hz): 7,19 (t, 1H, H-5', 8,1), 6,93 (br d, 1H, H-4', 8,1), 6,90 (t, 1H, H-2', 2,5), 6,78 (dd, 1H, H-6', 2,5, 8,1), 5,70 (m, 1H, H-13), 5,67 (m, 1H, H-14), 5,62 (m, 1H, H-15), 5,35 (m, 8H, H-5, H-6, 3H-9", 3H-10"), 5,10 (m, 1H, H-9), 4,99 (m, 1H, H-i-Pv, 6,3), 4,93 (m, 1H, H-11), 4,03 (m, 2H, H-16), ... 1,21 (d, 6H, 2Me-i-Pr, 6,3), 0,90 (t, 9H, Me-lauroil, 6,9), ¹³C-RMN-75 MHz (CDCl₃, δ ppm): 173,25 (C_q, CO), 173,01 (C_q, CO), 172,88 (C_q, CO), 172,70 (C_q, CO), 159,13 (C-1'), 134,83 (C-3'), 134,60 (C-13), 130,40 (C-5'), 130,17 (C-6 or 5), 129,94 (CH-), 129,60 (C-), 127,66 (C-5 or 6), 127,14 (C-14), 121,27 (C-4'), 115,05 (C-2'), 112,96 (C-6'),

Exemplul 6. Sinteza esterului izopropilic al (+)-9, 11, 15-trioleatului de cloprostenolului

În condițiile prezentate la exemplul 5, pornind de la (+)- cloprostenol izopropilester, s-a obținut esterul izopropilic al (+)-9,11,15-trioleatului de cloprostenol, sub formă de ulei, cu [α]_D = +18,7° (2% în CHCl₃), IR: 2923vs, 2854s, 1734s, 1595w, 1465m, 1374w, 1246m, 1231m, 1168brm, 1109m, 1043w, 967w,

¹H-RMN-300 MHz (CDCl₃, δ ppm, J Hz): 7,11 (t, 1H, H-5', 8,0), 6,86 (ddd, 1H, H-4', 0,8, 2,3, 8,0), 6,82 (ddd, 1H, H-2', 1,4, 2,3), 6,70 (ddd, 1H, H-6', 0,8, 2,3, 8,0), 5,70-5,50 (m, 3H, H-13, H-14, H-15), 5,32-5,21 (m, 8H, 3H-9", 3H-10"-oleoil, H-5, H-6), 5,03 (ti, 1H, H-9,4,5), 4,91 (m_{hept}, 1H, CH-i-Pr, 6,3), 4,85 (dt, 1H, H-11, 4,4, 8,8), 3,98 (dd, 1H, H-16, 6,0, 10,2), 3,93 (dd, 1H, H-16, 4,7, 10,2), 2,52 (dt, 1H, H-12, 7,4, 12,1), 2,45 (dddi, 1H, H-10, 5,2,

RO 131616 B1

8,4, ~16,0), 2,25 (t, 6H, H-2"-oleoil, 7,2), 2,17 (t, 2H, H-2, 7,6), 2,04 (br t, 2H, H-4), 1,98-1,87 (m, 12H, 2H-7, 2H-8", 2H-11", H-), 1,66-1,44 (m, 9H, 2H-3, 2H-8,H-), 1,34-1,10 (m, nH, CH₂-oleoil), 1,21 (d, 6H, 2Me-i-Pr, 6,3), 0,91 (t, 9H, Me-oleoil, 7,1),

¹³C-RMN-75 MHz (CDCl₃, δ ppm): 173,43 (C_q, CO), 173,19 (C_q, CO), 173,07 (C_q, CO), 172,87 (C_q, CO), 159,32 (C-1'), 135,03 (C-3'), 134,79 (C-13), 130,26 (C-5'), 129,95 (C-6 or 5), 129,60 (C-14), 127,32 (C-5 or 6), 121,35 (C-4'), 115,26 (C-2'), 113,16 (C-6'), 77,42 (C-11) în semnalul cloroformului, 74,28 (C-9), 71,53 (C-15), 69,39 (C-16), 67,42 (CH, C-i-Pr), 52,32 (C-12 or C-8), 47,72 (C-8 or C-12), 39,12 (C-10), 34,53 (CH₂, C3α-oleoil, C-2"), 34,11 (CH₂, C-2, C-2', C3α-oleoil), 32,02 (CH₂), 29,78 (nCH₂), 29,64 (nCH₂), 29,43 (CH₂), 27,33 (nCH₂), 26,69 (C-4), 25,09 (nCH₂, C-7), 24,89 (C-3), 22,80 (3CH₂), 22,03, 21,89 (CH₃, i-Pr), 14,22 (3CH₃, oleoil),

Exemplul 7. Sinteza (+)-9, 11, 15-tri-O-acetil-bimatoprost

139 mg (0,33mM) Bimatoprost s-au dizolvat în 2 mL piridină și 4 mL toluen anhidru, s-au adăugat 55 mg DMAP, soluția s-a răcit pe baie de gheață, apoi s-au picurat 0,15 mL anhidridă acetică și s-a agitat peste noapte monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (Acetonă-diclorometan-metanol-acid formic 80%, 10:80:7:2, R_f initial = 0,13, R_f final = 0,72), Soluția s-a turnat pe gheață mărunțită ce conține și 200 mg NaHCO₃ solid, s-a agitat 1 h, s-au separat fazele, faza apoasă s-a extras cu toluen (3 x 5 mL), fazele organice reunite s-au uscat (Na₂SO₄), filtrat, concentrat la sec, iar produsul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană de silicagel, rezultând 145 mg (80%) produs pur sub formă de ulei, [α]_D = +35,80° (1% în EtOH),

IR: 3308brw, 2934m, 2865e, 1734vs, 1648m, 1540w, 1453w, 1372m, 1236vs, 1023m,

¹H-RMN-300 MHz (CDCl₃, δ ppm, J Hz): 7,29 (t, 2H, H-3', H-5', 6,8), 7,18 (m, 3H, H-2', H-4', H-6'), 5,62-5,49 (m, 2H, H-13, H-14), 5,35 (dd, 1H, H-5 sau 6, 4,7, 10,7), 5,32 (dd, 1H, H-6 sau 5, 4,4, 10,7), 5,26 (ddt, 1H, H-15, 2,7, 5,5, 7,4), 5,09 (td, 1H, H-9, 1,4, 5,5), 4,89 (ddd, 1H, H-11, 4,4, 7,4, 8,8), 3,25 (br q, 2H, CH₂CH₃ 7,1), 2,65 (dd, 1H, H-17, 2,8, 6,6), 2,61 (dd, 1H, H-17, 2,5, 6,6), 2,57 (dt, 1H, H-12, 7,2, ~11,2), 2,52 (ddd, 1H, H-10, 5,8, 9,1, 16,0), 2,20-1,87 (m 8H), 2,06 (s, 3H, CH₃CO), 2,05 (s, 3H, CH₃CO), 2,01 (s, 3H, CH₃CO), 1,70-1,60 (m, 4H, H-8, H-10, 2H-), 1,10 (t, 3H, CH₃-CH₂, 7,1),

¹³C-RMN-75 MHz (CDCl₃, δ ppm): 172,83 (CONH), 170,76 (COO), 170,64 (COO), 170,48 (COO), 141,39 (C-1'), 132,45 (CH, C-13), 131,23 (CH, C-5 sau 6), 130,43 (CH, C-6 sau 5), 128,61 (CH, 2C-m), 128,45 (2C-o), 127,78 (CH, C-14), 126,17 (CH, C-p), 77,89 (C-11), 74,33 (C-9), 73,48 (C-15), 51,97 (C-12), 47,73 (C-8), 39,06 (C-10), 36,21 (CH₂, C-16 sau 17), 34,42 (CH₂NH), 31,67 (CH₂, C-17 sau 16), 26,88 (CH₂, C-4), 25,65 (CH₂, C-7), 24,96 (CH₂, C-3), 21,35 (3CH₃CO), 14,99 (CH₃).

Exemplul 8. Sinteza (+)-9, 11, 15-tri-O-acetil-cloprostenol 2'-acetoxietil-1-amidei

485 mg (1,03mM) D-cloprostenol-1-etanolamidă s-au dizolvat în 5 mL piridină și 10 mL toluen anhidru, s-au adăugat 100 mg DMAP, soluția s-a răcit pe baie de gheață, apoi s-au picurat 0,58 mL anhidridă acetică și s-a agitat peste noapte monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (Acetonă-diclorometan-metanol-acid formic 80%, 10:80:7:2, R_f initial = 0,06, R_f produs = 0,67). Soluția s-a turnat pe gheață mărunțită ce conține și 1,5 g NaHCO₃ solid, s-a agitat 1 h, s-au separat fazele, faza apoasă s-a extras cu toluen (3 x 20 mL), fazele organice s-au spălat succesiv cu sol, sat, NaHCO₃ (2 x 10 mL), s-au uscat (Na₂SO₄), filtrat, concentrat la sec, iar produsul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană de silicagel (eluent: hexan-acetat de etil, 5:2), rezultând 600 mg (93,4%) produs pur sub formă de ulei, [α]_D = +11,86° (1% în EtOH),

IR: 2938w, 1731vs, 1654m, 1594m, 1539w, 1481w, 1432w, 1371m, 1223vs, 1037s, 970w, 681w.

RO 131616 B1

¹H-RMN-300 MHz (CDCl₃, δ ppm, J Hz): 7,14 (t, 1H, H-5', 8,2), 6,88 (ddd, 1H, H-4', 0,8, 1,9, 8,2), 6,84 (t, 1H, H-2', 2,2), 6,72 (ddd, 1H, H-6', 0,8, 2,2, 8,2), 5,85 (br t, 1H, NH), 5,68-5,55 (m, 3H, H-13, H-14, H-15), 5,30 (dd, 1H, H-5 or H-6, 5,8, 11,0), 5,26 (dd, 1H, H-5 or H-6, 6,0, 11,0), 5,03 (td, 1H, H-9, 1,4, 5,8), 4,86 (ddd, 4,2, 7,4, 8,5), 4,08 (t, 2H, CH₂OAc, 5,8), 4,00 (dd, 1H, H-16, 5,8, 10,2), 3,95 (dd, 1H, H-16, 4,4, 10,2), 3,44 (q, 2H, CH₂NH, 5,8), 2,55 (br dt, 1H, H-12, 4,7, 7,4), 2,46 (ddd, 1H, H-10, 5,5, 8,8, 15,9), 2,04 (s, 3H, CH₃CO), 2,00 (s, 6H, CH₃CO), 1,95 (s, 3H, CH₃), 2,11-1,89 (m, 6H, 2H-2, 2H-7, 2H-4), 1,65-1,56 (m, 2H-3, H-8, H-10).

¹³C-RMN-75 MHz (CDCl₃, δ ppm): 173,02 (C_q), 171,23 (C_q), 170,76 (C_q), 170,61 (C_q), 170,29 (C_q), 159,29 (C-1'), 135,03 (C-3'), 134,60 (C-13), 130,45 (C-5'), 130,35 (C-6 or 5), 127,84 (C-5 or 6), 127,35 (C-14), 121,55 (C-4'), 115,29 (C-2'), 113,23 (C-6'), 77,71 (C-11), 74,40 (C-9), 71,90 (C-15), 69,34 (C-16), 63,49 (CH₂OAc), 52,11 (C-12), 47,74 (C-8), 39,08 (CH₂NH), 38,77 (C-10), 36,06 (C-2), 26,84 (C-4), 25,51 (C-7), 24,93 (C-3), 21,38 (CH₃CO), 21,27 (CH₃CO), 21,19 (CH₃CO), 21,01 (CH₃CO).

Exemplul 9. Sinteza (+)-9, 11, 15-O-Tripivaloil-cloprostenol 2'-pivaloiloxietil-1-amide
485 mg (1,03mM) D-cloprostenol-1-etanolamidă s-au dizolvat în 5 mL piridină și 10 mL toluen anhidru, s-au adăugat 100 mg DMAP, soluția s-a răcit pe baie de gheață, apoi s-au picurat 0,8 mL clorură de pivaloil și s-a agitat peste noapte monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (Acetonă-diclorometan-metanol-acid formic 80%, 10:80:7:2, R_f inițial = 0,06, R_f produs = 0,74; hexan-acetat de etil-acid acetic, 5:3:0,1, R_f produs = 0,80), Soluția s-a turnat pe gheață mărunțită ce conține și 1,5 g NaHCO₃ solid, s-a agitat 1 h, s-au separat fazele, faza apoasă s-a extras cu toluen (3 x 20 mL), fazele organice s-au spălat succesiv cu sol, sat, NaHCO₃ (2 x 10 mL), s-au uscat (Na₂SO₄), filtrat, concentrat la sec, coevaporat cu 20 mL toluen, iar produsul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană de silicagel (eluent: hexan-acetat de etil, 5:2), rezultând 682 mg (85%) produs pur sub formă de ulei, [α]_D = +11,86° (1% în EtOH),

¹H-RMN-300 MHz (CDCl₃, δ ppm, J Hz): 7,12 (t, 1H, H-5', 8,0), 6,86 (ddd, 1H, H-4', 1,1, 2,1, 8,0), 6,84 (t, 1H, H-2', 2,1), 6,70 (ddd, 1H, H-6', 1,1, 2,1, 8,0), 5,85 (br t, 1H, NH), 5,68 (dd, 1H, H-13 or 14, 7,1, 15,4), 5,60 (dd, 1H, H-14 or 13, 5,8, 15,4), 5,50 (q, 1H, H-15, 5,5), 5,30 (dd, 1H, H-5 or H-6, 4,7, 10,6), 5,25 (dd, 1H, H-5 or H-6, 5,7, 10,6), 5,03 (br t, 1H, H-9, 4,7), 4,84 (br dt, 1H, H-11, 3,8, 7,4), 4,08 (t, 2H, CH₂OPiv, 5,8), 3,98 (dd, 1H, H-16, 6,6, 10,2), 3,93 (dd, 1H, H-16, 4,7, 10,2), 3,76 (t, 2H, CH₂NH, 5,8), 2,56 (br dt, 1H, H-12, 7,7, 12,4), 2,48 (ddd, 1H, H-10, 5,5, 9,3, 15,9), 2,36 (t, 2H, H-2, 7,4), 2,05 (m, 2H, H-7), 1,94 (mq, 2H, H-4, 7,1), 1,61 (qv, 2H, H-3, 7,4), 1,47 (dd, 1H, H-10, 3,8, 15,9), 1,26-0,80 (m, 1H, H-8), 1,23 (s, 9H, CH₃-^tBu), 1,15 (s, 9H, CH₃-^tBu), 1,11 (s, 9H, CH₃-^tBu), 1,10 (s, 9H, CH₃-^tBu), 1,08 (s, 9H, CH₃-^tBu).

¹³C-RMN-75 MHz (CDCl₃, δ ppm): 178,40 (COO-Piv), 178,12 (COO-Piv), 177,70 (COO-Piv), 177,46 (COO-Piv), 175,46 (C-1), 159,37 (C-1'), 134,97 (C-3'), 134,75 (C-13), 130,40 (C-5'), 130,20 (C-6 or 5), 127,89 (C-5 or 6), 127,64 (C-14), 121,44 (C-4'), 115,26 (C-2'), 113,20 (C-6'), 77,60 (C-11), 74,29 (C-9), 71,43 (C-15), 69,41 (C-16), 62,54 (CH₂OPiv), 52,66 (C-12), 47,92 (C-8), 39,28 (C-10), 39,20 (CH₂NH), 39,08 (C_q-^tBu), 38,93 (C_q-^tBu), 38,86 (C-10), 38,59 (C_q-^tBu), 35,38 (C-2), 28,49 (CH₃-^tBu), 27,16 (CH₃-^tBu), 26,71 (C-4), 25,14 (C-7), 25,00 (C-3).

Exemplul 10. Sinteza (+)-9, 11, 15-O-trilauril-Cloprostenol 2'-lauriloxietil-1-amide
485 mg (1,03mM) D-cloprostenol-1-etanolamidă s-au dizolvat în 5 mL piridină și 10 mL toluen anhidru, s-au adăugat 100 mg DMAP, soluția s-a răcit pe baie de gheață, apoi s-au picurat 1,5 mL clorură de laurii și s-a agitat peste noapte monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (Acetonă-diclorometan-metanol-acid formic 80%, 10:80:7:2, R_f inițial = 0,06, R_f produs = 0,8; Hexan-acetat de etil, 5:3:0,1), Soluția s-a turnat pe gheață mărunțită ce conține și 1,5 g NaHCO₃ solid, s-a agitat 1 h, s-au separat fazele, faza apoasă s-a extras cu toluen

RO 131616 B1

(3 x 20 mL), fazele organice s-au spălat succesiv cu sol, sat, NaHCO₃ (2 x10 mL), s-au uscat (Na₂SO₄), filtrat, concentrat la sec, coevaporat cu 20 mL toluen, iar produsul brut a fost purificat prin cromatografie rapidă pe coloană de silicagel (eluent: hexan-acetat de etil, 5:2), rezultând 1085 mg (88,0%) produs pur cristalizat, p.t. = 49-50°C, [α]_D = +24,1° (2% în CHCl₃).

¹H-RMN-300 MHz (CDCl₃, δ ppm, J Hz): 7,18 (t, 1H, H-5', 8,2), 6,87 (ddd, 1H, H-4', 8,2), 6,82 (t₁, 1H, H-2', 2,2), 6,71 (dd₁, 1H, H-6', 2,0, 8,2), 5,87 (t₁, 1H, NH, 5,2), 5,68-5,55 (m, 3H, H-13, H-14, H-15), 5,28-5,24 (m, 2H, H-5, H-6), 5,04 (br t, 1H, H-9, 5,2), 4,87 (ddd, 1H, H-11, 3,8, 7,7, 8,5), 4,07 (t, 2H, CH₂OCO, 5,8), 3,98 (dd, 1H, H-16, 5,2, 10,2), 3,93 (dd, 1H, H-16, 4,7, 10,2), 3,43 (q, 2H, CH₂NH, 5,8), 2,52 (dt, 1H, H-12, 8,5, -12,1), 2,43 (m, 1H, H-10, 5,8), 2,29-2,15 (m, 11H, 8H-α-CO-lauroil, 2H₂, H-), 2,08-1,90 (m, 4H, 2H-7, 2H-4), 1,62-1,50 (m, 12H, 8H-β-CO-lauroil, 2H-3, H-10, H-8), 1,26-1,14 (m, 54H, CH₂-lauroil), 0,81 (t, 12H, Me-lauroil, 6,8).

¹³C-RMN-75 MHz (CDCl₃, δ ppm): 174,07 (C_q, COO), 173,53 (C_q, COO), 173,35 (C_q, COO), 173,12 (C_q, COO), 159,31 (C-1'), 135,02 (C-3'), 134,59 (C-13), 130,41 (2C, C-5', C-6 or 5), 127,88 (C-5 or 6), 127,31 (C-13 or 14), 121,50 (C-6'), 115,28 (C-2'), 113,19 (C-4'), 77,49 (C-11), 74,22 (C-9), 71,59 (C-15), 69,41 (C-16), 63,21 (CH₂OOC-Laur), 52,33 (C-12), 47,93 (C-8), 39,27 (CH₂NH), 38,86 (C-10), 36,06 (2CH₂), 34,76 (2CH₂, C-2', C-3α-lauroil), 34,59 (CH₂, C-2', C-3α-lauroil), 34,49 (2CH₂, C-3α-lauroil, C-2''), 34,28 (CH₂, C-2', C-3α-lauroil), 32,04 (4CH₂), 29,75 (nCH₂), 29,64 (nCH₂), 29,47 (nCH₂), 29,29 (nCH₂), 26,85 (C-4), 25,52 (C-7), 25,14 (3CH₂), 25,03 (C-3, + 1CH₂) 22,81 (4CH₂), 14,24 (4CH₃, lauroil).

Pentru a pune în evidență activitatea biologică a compușilor, au fost realizate studii de andocare moleculară, cu ajutorul software CLC Drug Discovery Workbench 2.4. Simularea de andocare computerizată a fost realizată pentru a determina afinitatea și orientarea compușilor, precum și modul de legare al acestora de un receptor (prostaglandin F sintază) care a fost selectat din Protein Data Bank, ID:2F38. (www.rcsb.org). Cu ajutorul softului CLC Drug Discovery au fost calculate scorurile de andocare, logP și de asemenea au fost calculați o serie de parametri, printre care și cei incluși în regula lui Lipinski. Rezultatele sunt prezentate în tabelul 1 și în fig. 1.

Scorul de andocare, logP și proprietățile moleculare ale liganzilor calculate cu CLC Drug Discovery Workbench 2.4

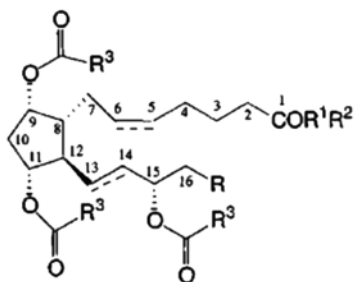
Tabelul 1

Compus	Scor docare	Nr. atomi	Masa [Daltons]	Legaturi flexibile	Lipinski violation	HD	HA	LogP
Bimatoprost	-80,05	67	415,57	12	0	4	5	3,37
Bimatoprost -triacetat	-84,47	82	541,68	18	2	1	8	5,09
Cloprostenol	-74,18	58	424,92	11	0	4	6	2,68
CIP	-78,58	67	466,99	13	0	3	6	3,80
CIP-Triacetat	-80,21	82	593,10	19	2	0	9	5,52
CIP-Pivaloat	-79,46	109	719,34	22	2	0	9	9,73
CIP-Trioletat	-13,84	220	1260,33	64	2	0	9	27,97
CIP-Tristearat	-24,54	226	1266,38	67	2	0	9	30,77
Clo-Etanolamida	-73,70	66	467,98	13	0	5	7	2,30
Clo-Etanolamida-Triacetat	-91,90	86	636,13	21	2	1	11	4,59
Clo-Etanolamida-Tetrapivaloat	-67,84	122	804,45	25	3	1	11	10,20
Clo-Etanolamida-Tetralauroil	-34,52	206	1197,19	61	3	1	11	25,25

RO 131616 B1

- 1 Din tabelul 1 se observă că prin esterificarea grupării esterice de la C-1, logP crește
de la 2,68 la 3,80. Prin esterificarea grupărilor hidroilice ale bimatoprostului, ale CIP și ale
3 cloprostenolului-etanolamidă, logP crește în funcție de structura și lungimea radicalului
alifatic. LogP fiind o măsură a lipofilicității compușilor, reflectă eficacitatea transferului
5 compusului prin membrana celulară, în interiorul celulei analogul poliacilat (prodrug) fiind
hidrolizat de enzimele de tip hidrolaze în compusul prostaglandinic activ.

1. Derivați prostaglandinici poliacilați racemici sau enantiomeric puri cu formula generală II:



II

În care:

- R este o grupare alchil liniară sau ramificată cu 4 la 6 atomi de carbon, cu sau fără o dublă legătură, o grupare CH₂Ph cu gruparea fenil nesubstituită sau substituită cu un atom de halogen: F, Cl, Br, I, o grupare CF₃, hidroxil, metoxi, etoxi, CN, alchil, nitro etc, în *o*, *m* sau *p*, o grupare fenoxi nesubstituită sau substituită cu un atom de halogen: F, Cl, Br, I, o grupare CF₃, hidroxil, metoxi, etoxi, CN, alchil, nitro în *o*, *m* sau *p*;

- R¹ este O, N, sau S;

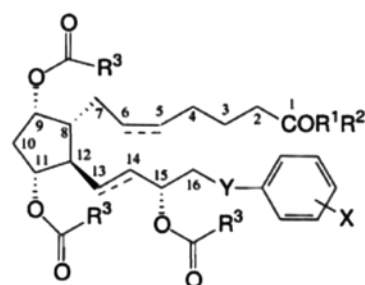
- R² este H, o grupare alchil liniară sau ramificată cu unul la 10 atomi de carbon, o grupare -(CH₂)_n-O-, cu n = 2 la 10, o grupare -(CH₂)₂Ph cu gruparea fenil nesubstituită sau substituită în *o*, *m*, *p* cu o grupare hidroxil, metoxi, etoxi, CF₃, CN, alchil, nitro, halogen: F, Cl, Br, I, o grupare -(CH₂)_n-cicloalchil cu n = 0 la 4;

- R¹, R² reprezintă o grupare amidică, în care R¹ este NH, R² este o grupare -(CH₂)_n-O₂CR₃, cu n = 2 la 10, un rest de aminoacid amidat la gruparea amino, un rest de aminoalcool al unui aminoacid;

- liniile punctate reprezintă o dublă legătură, o legătură simplă 5,6, o legătură simplă 13,14 sau două legături simple 5,6 și 13,14;

- R³ este o grupare metil, etil sau un radical alchil cu 3 la 20 atomi de carbon liniar sau ramificat, ce poate conține una, două, trei sau patru duble legături; R³ este o grupare -(CH₂)_n-Ph sau -(CH₂)_n-cicloalchil, cu n = 0 la 4, iar Ph poate fi substituit *o*, *m*, *p* cu o grupare hidroxil, metoxi, etoxi, CF₃, CN, alchil, nitro, halogen: F, Cl, Br, I, o grupare -(CH₂)_n-cicloalchil cu n = 0 la 4.

2. Derivați prostaglandinici 9, 11, 15-triacilați, racemici sau enantiomeric puri, conform revendicării 1, cu formula generală III:



III

În care:

- R¹ este O;

- R² este metil, etil, izopropil;

- X este H, F, Cl, CF₃ în poziția *o*, *m* sau *p*, de preferat în poziția *m*;

- Y este O sau CH₂;

- R³ este metil, etil, izopropil, butil, izobutil sau terț-butil;

- linia punctată reprezintă legătură dublă, legătură simplă 5,6, legătură simplă 13,14 sau două legături simple 5,6 și 13,14.

RO 131616 B1

3. Derivați prostaglandinici 9, 11, 15-triacilați, racemici sau enantiomeric puri conform revendicării 2, cu formula generală III:

în care:

- R^1 , R^2 , X, Y și linia punctată au semnificația de mai sus;
- R^3 este o catenă liniară saturată sau care conține una sau mai multe duble legături, cu un număr de atomi de carbon cuprins între 5 și 17 atomi de carbon.

4. Derivați prostaglandinici 9, 11, 15-triacilați, racemici sau enantiomeric puri conform revendicării 1, cu formula generală III,

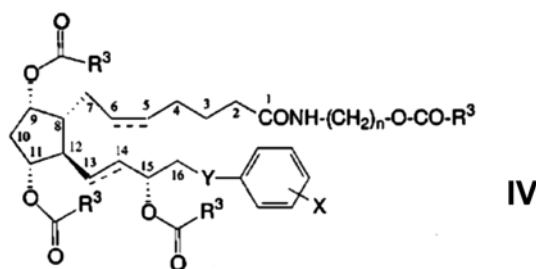
în care:

- R^1 este NH;
 - R^2 , X, Y R^3 și linia punctată au semnificația din revendicările 2-3;
5. Derivați prostaglandinici 9, 11, 15-triacilați, racemici sau enantiomeric puri conform revendicării 4, cu formula generală III,

în care:

- R^1 este NH;
- R^2 este etil, Y este CH_2 , X, linia punctată și R^3 au semnificația din revendicările 2-4.

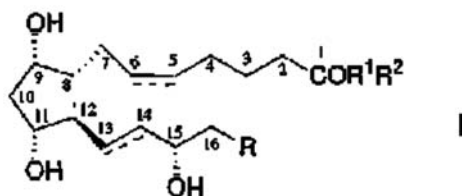
6. Derivați prostaglandinici tetraacilați 9, 11, 15 și la gruparea hidroxil terminală, racemici sau enantiomeric puri cu formula generală IV:



în care:

- X este H, F, Cl, CF_3 în poziția *o*, *m* sau *p*, de preferat în poziția *m*;
- Y este O sau CH_2 ;
- $n = 2$ la 10;
- R^3 este metil, etil, izopropil, butil, izobutil sau tert-butil sau un radical R^3 este o catenă liniară saturată sau care conține una sau mai multe duble legături, cu un număr de atomi de carbon cuprins între 5 și 17 atomi de carbon;
- linia punctată reprezintă legătură dublă, legătură simplă 5,6, legătură simplă 13,14 sau două legături simple 5,6 și 13,14.

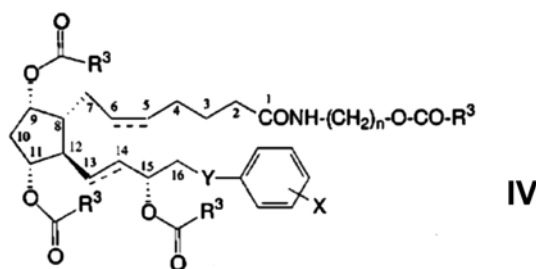
7. Procedeu de obținere a derivaților prostaglandinici 9, 11, 15-triacilați II și III, care cuprinde etapa de acilare a compuşilor prostaglandinici I:



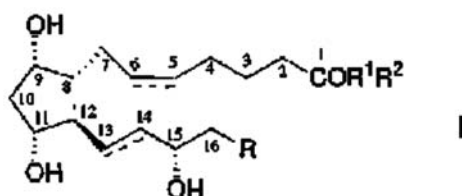
în care:

- R este o grupare alchil liniară sau ramificată cu 4 la 6 atomi de carbon, cu sau fără o dublă legătură, o grupare CH_2Ph cu gruparea fenil nesubstituită sau substituită cu un atom de halogen: F, Cl, Br, I, o grupare CF_3 , hidroxil, metoxi, etoxi, CN, alchil, nitro etc. în *o*, *m* sau *p*, o grupare fenoxi nesubstituită sau substituită cu un atom de halogen: F, Cl, Br, I, o grupare CF_3 , hidroxil, metoxi, etoxi, CN, alchil, nitro etc. în *o*, *m* sau *p*;

- R^1 este O, N, sau S; 1
- R^2 este H, o grupare alchil liniară sau ramificată cu unul la 10 atomi de carbon, o grupare $-(CH_2)_n-OH$, cu $n = 2$ la 10, o grupare $-(CH_2)_2Ph$ cu gruparea fenil nesubstituită sau substituită în *o*, *m*, *p* cu o grupare hidroxil, metoxi, etoxi, CF_3 , CN, alchil, nitro, halogen: F, Cl, Br, I; 3
- R^1 și R^2 luați împreună reprezintă o grupare amidică, în care R^1 este NH, R^2 este o grupare $-(CH_2)_n-OH$, cu $n = 2$ la 10, un rest de aminoacid amidat la gruparea amino, un rest de aminoalcool al unui aminoacid etc; 5
- liniile punctate reprezintă o dublă legătură sau o legătură simplă, cu o anhidridă acidă sau o clorură acidă în prezența unei baze organice terțiare, ca de ex. piridină, trietilamină, triizopropilamina, care poate fi utilizată și ca solvent, cu sau fără un cosolvent inert, ca de exemplu: toluen, xilen, diclormetan, dicloretan, cloroform, metilcloroform, tetrahydrofuran, dioxan, eter etilic, eter propilic, eter izopropilic, metil-terț-butileter, dimetoxietan, cu sau fără catalizator DMAP, la temperaturi cuprinse între $0^\circ C$ și $60-80^\circ C$, de preferat cuprinse între $0^\circ C$ și temperatura camerei, cu un raport de agent de acilare/grupare hidroxil cuprins între 1:1 și 2.5:1, de preferat cuprins între 1.1:1 și 1.5:1, sub agitare energetică la un timp determinat prin CSS, sau cu anhidridă mixtă și un cloroformiat sau o carbodiimidă. 7
- 8. Procedeu de obținere a derivaților prostaglandinici tetraacilați în pozițiile 9, 11, 15 și la gruparea hidroxil terminală, cu formula IV, 9



care cuprinde etapa de acilare conform revendicării 7 a compuşilor prostaglandinici I:



în care:

- X este H, F, Cl, CF_3 în poziția *o*, *m* sau *p*, de preferat în poziția *m*; 35
- Y este O sau CH_2 ; 37
- R^1 este N, R^2 este H, o grupare $-(CH_2)_n-OH$, cu $n = 2$ la 10, un rest de aminoacid amidat la gruparea amino, un rest de aminoalcool al unui aminoacid. 39

