



(12) **CERERE DE BREVET DE INVENȚIE**

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

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

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

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

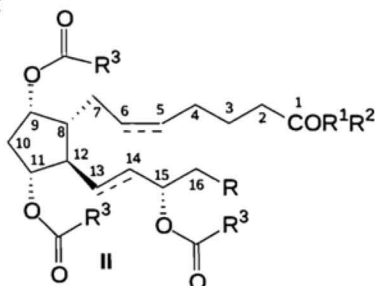
(72) Inventatori:
• **TĂNASE CONSTANTIN,
ȘOS. ALEXANDRIEI NR. 11, BL. C11,
SC. E, ET. 2, AP. 69, SECTOR 5,
BUCUREȘTI, B, RO;**

• **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**

(54) **ANALOGI PROSTAGLANDINICI POLIESTERICI**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la compuși prostaglandinici poliesterilați cu efect îmbunătățit la transportul substanței prin membrană celulară, și la un procedeu de preparare a acestora. Compușii conform invenției au formula generală II:



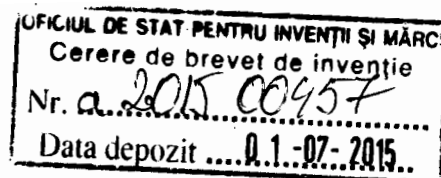
În care: R este un radical prostaglandinic; R¹ este H, O, N sau S; R² este H, o grupă alchil liniară sau ramificată cu 1...10 atomi de C, o grupă -(CH₂)_n-OH, cu n=2...10, o grupă -(CH₂)₂Ph cu grupa fenil nesubstituită sau substituită în o, m, p; R¹, R² este o grupă amidică, în care R¹ este N, R² este o grupă alchil, -(CH₂)_n-OH, cu n=2...10, un radical aminoacid sau aminoalcool al unui aminoacid; R³ este o grupă alchil liniară sau ramificată cu 1...20 atomi de C, care poate conține 1...4 duble legături.

Revendicări: 9

Cu începere de la data publicării cererii de brevet, cererea asigură, în mod provizoriu, solicitantului, protecția conferită potrivit dispozițiilor art.32 din Legea nr.64/1991, cu excepția cazurilor în care cererea de brevet de invenție a fost respinsă, retrasă sau considerată ca fiind retrasă. Întinderea protecției conferite de cererea de brevet de invenție este determinată de revendicările conținute în cererea publicată în conformitate cu art.23 alin.(1) - (3).



Analogi prostaglandinici poliacilați.



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 grupe hidrofobe, se obțin substanțe prodrug care penetrează membrana celulară mult mai ușor decât compușii inițiali cu grupe hidroxil neprotejate. De ex., 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 ex.: 11-pivaloil, 11-acetil, 11-izobutiril, 11-valeroil și 11-izo-valeroil [US Ser. Nr. 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 pastrează acțiunea antihipertensivă oculară și reduce iritarea oculară la aplicare topică.

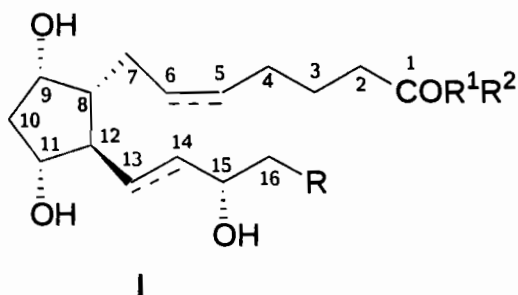
Acest efect este de așteptat să se realizeze și în cazul prostaglandinelor prin esterificarea grupelor hidroxil. Deasemenea, se cunoaște că în cazul prostaglandinelor funcționalizarea grupei 1-carboxil prin esterificare, amidare, reducere la grupa hidroxil, etc. elimină atât unele efecte secundare, ca de ex. iritarea oculară în cazul medicamentelor pentru reducerea presiunii intraoculare, dar au și efect îmbunătățit la penetrarea membranei celulare.

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

Problema tehnică a invenției este de a furniza derivați de prostaglandine de tip prodruguri, cu activitate îmbunătățită, iar soluția la această problemă este esterificarea grupelor 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*,

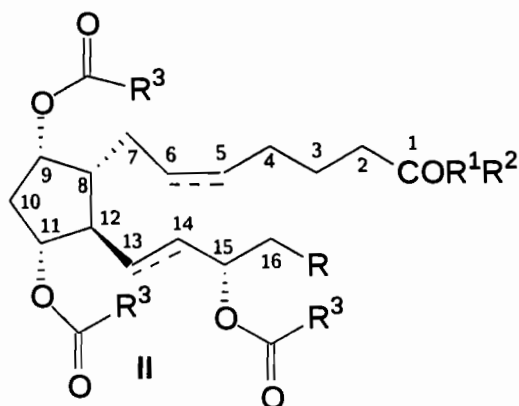
-R¹ este H, O, N sau S

-R² este H, o grupă alchil liniară sau ramificată cu unul la 10 atomi de carbon, o grupă $-(\text{CH}_2)_n\text{-OH}$, cu $n = 2$ la 10, o grupă $-(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$ 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,

-R¹, R² este o grupă amidică, în care R¹ este N, R² este o grupă $-(\text{CH}_2)_n\text{-OH}$, cu $n = 2$ la 10, un rest de aminoacid amidat la grupa amino, un rest de aminoalcool al unui aminoacid, etc.

-Liniiile punctate reprezintă o dublă legatură sau o legatură simplă.

la un derivat poliactal (peractal) II:



În care:

-R, R¹, R² și linia punctată au semnificația de mai sus,

-R³ 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; R³ este o grupă $-(\text{CH}_2)_n\text{-Ph}$, sau $-(\text{CH}_2)_n\text{-Ciloalchil}$, cu $n = 0$ la 4, iar Ph poate fi substituit ca mai sus; R³ este un rest de aminoacid.

Acilarea compușilor prostaglandinici I se realizează prin acilare cu o anhidridă acidă sau o clorură acidă în prezența unei baze organice terțiare, ca de ex. piridină, trietilamină, triisopropilamină, etc., care poate fi utilizată și ca solvent, cu sau fără un cosolvent inert, ca de ex.: toluen, xilen, diclormetan, dicloretan, cloroform, metilcloroform, tetrahidrofuran, dioxan, eter etilic, eter propilic, eter isopropilic, metil-terț-butileter, dimetoxietan, etc, cu sau fără DMAP catalizator, la temperaturi cuprinse între 0°C și 60-80°C, de preferat 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 determinat prin CSS.

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

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

Compușii prostaglandinici poliacilați sunt prodruguri ale prostaglandinelor neesterificate și pot fi utilizați cu adjuvanți, excipienți și suporturi uzuale, pentru obținerea de preparate farmaceutice sub formă de soluții sterile injectabile apoase sau uleioase, pentru aplicare parenterală (intravenoasă, intramusculară, epidurală, intratecală, subcutanată, intradermală, intracardiacă, intraoculară și intraarticulară) sau comprimate, drajeuri, capsule, suspensii orale, soluții orale, siropuri, extracte alcoolice, emulsii, pulberi orale, comprimate și drajeuri orodispersabile pentru aplicare orală, unguente, geluri, sisteme transdermice, soluții sau spray-uri pentru administrare dermică, colire, unguente sau spray-uri pentru aplicare oculară, unguente, creme, ovule, comprimate sau soluții pentru aplicare vaginală, aerosoli pentru administrare inhalatorie, supozitoare, soluții pentru administrare intrarectală. Pentru condiționare, compușii prostaglandinici poliacilați pot fi înglobați în ciclodextrine sau sub formă de nanoparticole, iar în formulare se folosesc adjuvanții curent utilizați pentru formulările corespunzătoare. Dozele utilizate sunt cuprinse între 1-1500 μg/kg corp/zi.

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

Exemplul 1. Sinteza 9, 11, 15-triacetatului 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 2.2 mL anhidridă acetică și s-a agitat peste noapte monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (benzen-acetat de etil-metanol-acid formic 80%, 20:80:3:2, $R_{f \text{ cloprostenol}} = 0.48$, $R_{f \text{ triacetate}} = 0.81$). S-a turnat amestecul de reacție pe gheață pisată, s-a agitat 1 h, produsul a fost extras cu diclormetan (3×25 mL), soluțiile diclormetanice s-au spălat cu soluție saturată NaHCO_3 (25 mL),

soluție saturată de CuSO_4 (2×30 mL), saramură (30 mL), s-au uscat (Na_2SO_4) și concentrat la sec. Produsul brut (1.48 g) a fost purificat pe o coloană de silicagel preparată în hexan și eluată cu sistemul hexan-acetonă (3:1), rezultând 1.18 g (83.9%) produs pur sub formă de ulei, $[\alpha]_D = +28.9^\circ$ (1% in EtOH),

$^1\text{H-RMN-300 MHz}$ (CDCl_3 , 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, 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, 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, 2H, H-2, 7.4), 2.11 (m, 2H, H-7), 2.10 (s, 3H, CH_3CO), 2.07 (s, 3H, CH_3CO), 2.04 (m, 2H, H-4), 2.02 (s, 3H, CH_3CO), 1.61 (qv, 2H, H-3, 7.3), 1.76-1.55 (m, 2H, H-8, H-10), 1.22 (d, 6H, CH_3 -*i*-Pr, 6.2),

$^{13}\text{C-RMN-75 MHz}$ (CDCl_3 , δ ppm): 172.90 (C_q), 170.50 (C_q), 170.29 (C_q), 169.90 (C_q), 159.07 ($\text{C-1}'$), 134.79 ($\text{C-3}'$), 134.59 (C-13), 130.19 ($\text{C-5}'$), 130.07 (C-6 or 5), 127.60 (C-5 or 6), 127.15 (C-14), 121.28 ($\text{C-4}'$), 115.05 ($\text{C-2}'$), 112.98 ($\text{C-6}'$), 77.55 (C-11), 74.20 (C-9), 71.66 (C-15), 69.11 (C-16), 67.35 (CH, $\text{C-}i$ -Pr), 51.93 (C-12), 47.34 (C-8), 38.83 (C-10), 33.92 (C-2), 26.47 (C-4), 24.78 (C-7), 24.67 (C-3), 21.73 (CH_3 , *i*-Pr), 21.11 (CH_3CO), 21.03 (CH_3CO), 20.96 (CH_3CO), Analiză elementală calc. pentru $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{ClO}_9$: th.(%) C: 62.77, 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 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% in 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 (3x35 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 (2×25 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 $C_{40}H_{59}ClO_9$: 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% in 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, *t*-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 ($C-6'$), 115.20 ($C-2'$), 113.13 ($C-4'$), 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 , *t*-Bu), 38.47 (C_q , *t*-Bu), 34.03 ($C-2$), 27.12 (3CH₃, *t*-Bu), 27.07 (3CH₃, *t*-Bu), 27.04 (3CH₃, *t*-Bu), 26.63 ($C-4$), 24.99 ($C-7$), 24.76 ($C-3$), 21.83 (CH₃, *i*-Pr).

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

2.12 g (4.54 mmoli) (+)-Cloprostenol isopropylester 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, monitorizînd sfîrșitul 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 separate fazele, faza organică a fost reextrasă cu 6×50 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), rezultînd 3.72 g (64.7%) compus pur, ce a fost cristalizat din acetonă-metanol, rezultînd 1.85 g (fracția 1) cu p.t. 45-47°C, analiză elementală: calculat pentru $C_{79}H_{137}ClO_9$: th. (%), C: 74.92, H: 10.91, Cl: 2.80, găsit: C: 75.05, H: 10.80, Cl: 2.78,

1H -RMN-300 MHz ($CDCl_3$, 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),

^{13}C -RMN-75 MHz ($CDCl_3$, δ ppm): 173.30 (C_q , CO), 173.06 (C_q , CO), 172.91 (C_q , CO), 172.74 (C_q , CO), 159.18 ($C-1'$), 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-6'), 115.13 (C-2'), 113.03 (C-4'), 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', C3 α -stearoil), 34.41 (CH₂, C-2', C3 α -stearoil), 34.35 (CH₂, C3 α -stearoil, C-2''), 33.99 (CH₂, C-2', C3 α -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), 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) (\pm)-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, monitorizînd sfîrșitul reacției prin CSS (tetraclorură de carbon-acetat de etil, 10:1, $R_{f\text{ in}} = 0.00$, $R_{f\text{ triolect}} = 0.75$). 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 6×50 mL sol. 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), rezultînd 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*-Pr, 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-6'), 115.05 (C-2'), 112.96 (C-4'),

Exemplul 6. Sinteza (+)-9, 11, 15-trioleatului de cloprostenol isopropil ester

În condițiile prezentate la exemplul 5, pornind de la (+)- cloprostenol isopropilester, s-a obținut (+)-9, 11, 15-trioleat de cloprostenol isopropil ester sub formă de ulei, cu $[\alpha]_D = +18.7$ °(2% in CHCl₃), IR: 2923vs, 2854s, 1734s, 1595w, 1465m, 1374w, 1246m, 1231m, 1168br m, 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 (tt, 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 (t, 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 (ddd, 1H, H-10, 5.2, 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, 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-6'), 115.26 (C-2'), 113.16 (C-4'), 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', C3α-oleoil), 32.02 (CH₂), 29.78 (nCH₂), 29.64 (nCH₂), 29.43 (CH₂), 27.33 (nCH₂), 26.69 (C-4), 25.09 (nCH₂), 24.89 (C-7), 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 *initial* = 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 × 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 sau 16, 2.8, 6.6), 2.61 (dd, 1H, H-17 sau 16, 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), 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-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 0.58 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 ×20 mL), fazele organice s-au spălat succesiv cu sol. sat. NaHCO₃ (2×10 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, $[\alpha]_D = +11.86^\circ$ (1% în EtOH),

IR: 2938w, 1731vs, 1654m, 1594m, 1539w, 1481w, 1432w, 1371m, 1223vs, 1037s, 970w, 681w,
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 initial = 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 ×20 mL), fazele organice s-au spălat succesiv cu sol. sat. NaHCO₃ (2×10 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, $[\alpha]_D = +11.86^\circ$ (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, CH₂OAPiv, 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-trilauroil-Cloprostenol 2'-lauroiloxietil-1-amide

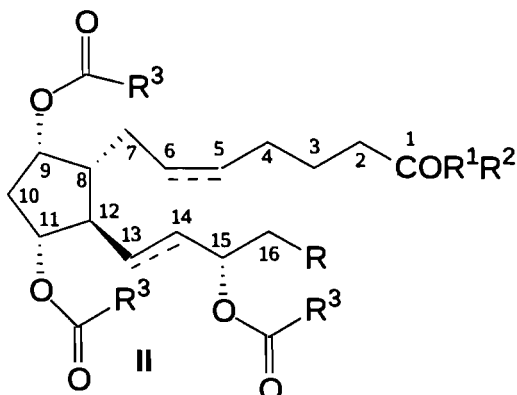
485 mg (1.03mM) D-cloprostenol-1-etanolamidă s-au dizolvat în 5 mL piridină și 10 mL toluen anhidru, s-au adăugat 100 mg DMAP, soluția s-a răcit pe baie de gheață, apoi s-au picurat 1.5 mL clorură de lauril și s-a agitat peste noapte monitorizând sfârșitul reacției prin CSS (Acetonă-diclorometan-metanol-acid formic 80%, 10:80:7:2, R_{f initial} = 0.06, R_{f produs} = 0.8; Hexan-acetat de etil, 5:3,). 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 × 20 mL), fazele organice s-au spălat succesiv cu sol. sat. NaHCO₃ (2×10 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 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 (t, 1H, H-2', 2.2), 6.71 (dd, 1H, H-6', 2.0, 8.2), 5.87 (t, 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).

REVENDICARI:

1. Derivați prostaglandinici poliacilați racemici sau enantiomeric puri (+)- sau (-)-corespunzători, cu formula generală II:



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 CH₂Ph cu grupa fenil nesubstituită sau substituită cu un atom de halogen: F, Cl, Br, I, o grupă CF₃, 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 CF₃, hidroxil, metoxi, etoxi, CN, alchil, nitro, etc. în *o*, *m* sau *p*,

-R¹ este H, O, N sau S

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

-R¹, R² este o grupă amidică, în care R¹ este N, R² este o grupă -(CH₂)_n-O₂CR₃, cu n = 2 la 10, un rest de aminoacid amidat la grupa amino, un rest de aminoalcool al unul aminoacid, etc.

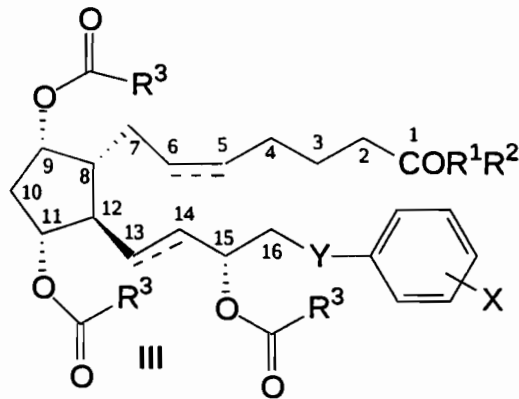
-Liniile punctate reprezintă dublă legătură, o legătură simplă 5,6, o legătură simplă 13,14 sau două legături simple 5,6 și 13,14.

-R³ 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; R³ este o grupă -(CH₂)_n-Ph sau -(CH₂)_n-Cicloalchil, cu n = 0 la 4, iar Ph poate fi substituit ca mai sus sau este un rest de aminoacid.

Inventia nu cuprinde triacetatul de ester metilic al PGF_{2α} [U. Axen, *Biochem.Biophys. Res. Commun*, 1971, 45(2), 519-525].

2. Derivați prostaglandinici 9, 11, 15-triacilați, racemici sau enantiomeric puri (+)- sau (-)-corespunzători, cu formula generală III:

01-07-2015



în care:

- R¹ este O,
- R² este metil, etil, isopropil,
- 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, isopropil, butil, izobutil sau *terț*-butil.
- linia punctată reprezintă legatură dublă, legatură simplă 5,6, legatură simplă 13,14

sau două legaturi simple 5,6 și 13,14.

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

în care:

- R¹, R², X, Y și linia punctată au semnificația de mai sus,
- R³ 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 (+)- sau (-)-corespunzători, conform revendicării 4, cu formula generală III,

în care:

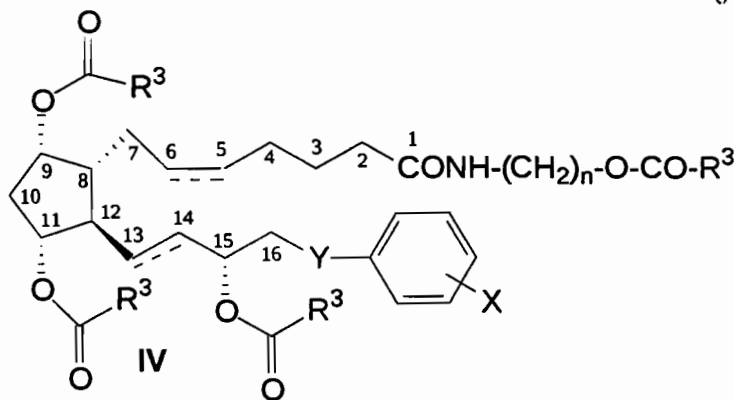
- R¹ este NH,
- R², X, Y și linia punctată au semnificația de mai sus,
- R³ este conform revendicărilor 2-4.

5. Derivați prostaglandinici 9, 11, 15-triacilați, racemici sau enantiomeric puri (+)- sau (-)-corespunzători, conform revendicării 2, cu formula generală III,

în care:

- R¹ este NH,
- R² este etil, Y este CH₂ și linia punctată are semnificația de mai sus,
- R³ este conform revendicărilor 2-4.

6. Derivați prostaglandinici tetraacilați 9, 11, 15 și la grupa hidroxil terminală, racemici sau enantiomeric puri (+)- sau (-)-corespunzători, cu formula generală IV:



În care:

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

-Y este O sau CH₂,

-n = 2 la 10,

-R³ este metil, etil, izopropil, butil, izobutil sau *tert*-butil sau un radical R³ 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 legatură dublă, legatură simplă 5,6, legatură 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 prin acilarea compușilor prostaglandinici I și care se realizează prin reacția acestora cu o anhidridă acidă sau o clorură acidă în prezența unei baze organice terțiare, ca de ex. piridină, trietilamină, triisopropilamină, etc., care poate fi utilizată și ca solvent, cu sau fără un cosolvent inert, ca de ex.: toluen, xilen, diclormetan, dicloretan, cloroform, metilcloroform, tetrahidrofuran, dioxan, eter etilic, eter propilic, eter isopropilic, metil-*tert*-butileter, dimetoxietan, etc., cu sau fără DMAP catalizator, la temperaturi cuprinse între 0°C și 60-80°C, de preferat cuprinse între 0°C și temperatura camerei, cu un raport de agent de acilare/grupă 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. Acilarea se poate realiza și prin anhidridă mixtă cu un cloroformiat sau cu o carbodiimidă, prin metode cunoscute.

8. Procedeu de obținere a derivaților prostaglandinici tetraacilați 9, 11, 15 și la grupa hidroxil terminal, IV, prin acilarea compușilor prostaglandinici I (unde R¹ este NH, R² este o grupă -(CH₂)_n-OH, cu n = 2 la 10, un rest de aminoacid amidat la grupa amino, un rest de aminoalcool al unui aminoacid, etc.) și care se realizează prin reacția acestora cu o anhidridă acidă sau o clorură acidă în prezența unei baze organice terțiare, ca de ex. piridină, trietilamină, triisopropilamină, etc., care

poate fi utilizată și ca solvent, cu sau fără un cosolvent inert, ca de ex.: toluen, xilen, diclormetan, dicloretan, cloroform, metilcloroform, tetrahidrofuran, dioxan, eter etilic, eter propilic, eter isopropilic, metil-tert-butileter, dimetoxietan, etc., cu sau fără DMAP catalizator, la temperaturi cuprinse între 0°C și 60-80°C, de preferat cuprinse între 0°C și temperatura camerei, cu un raport de agent de acilare/grupă hidroxil cuprins între 1:1 și 2.5:1, de preferat cuprins între 1.1:1 și 1.5:1, sub agitare energică la un timp determinat prin CSS. Acilarea se poate realiza și prin anhidridă mixtă cu un cloroformiat sau cu o carbodiimidă, prin metode cunoscute.

9. Un compus medicamentos bazat pe unul sau mai mulți compuși de tip prodog, conform revendicărilor 1-7, cu adjuvanți, excipienți și suporturi uzuale, pentru obținerea de preparate farmaceutice sub formă de soluții sterile injectabile apoase sau uleioase, pentru aplicare parenterală (intravenoasă, intramusculară, epidurală, intratecală, subcutanată, intradermală, intracardiacă, intraoculară și intraarticulară) sau comprimate, drajeuri, capsule, suspensii orale, soluții orale, siropuri, extracte alcoolice, emulsii, pulberi orale, comprimate și drajeuri orodispersabile pentru aplicare orală, unguente, geluri, sisteme transdermice, soluții sau spray-uri pentru administrare dermică, colire, unguente sau spray-uri pentru aplicare oculară, unguente, creme, ovule, comprimate sau soluții pentru aplicare vaginală, aerosoli pentru administrare inhalatorie, supozitoare, soluții pentru administrare intrarectală. Pentru condiționare, compușii prostaglandinici poliacilați pot fi înglobați în ciclodextrine sau sub formă de nanoparticole, iar în formulare se folosesc adjuvanții curent utilizați pentru formulările corespunzătoare. Dozele utilizate sunt cuprinse între 1-1500 μg/kg corp/zi.

