

(11) Número de Publicação: **PT 1920764 E**

(51) Classificação Internacional:

A61K 31/558 (2011.01) **A61K 9/00** (2011.01)

A61P 27/06 (2011.01) **A61K 31/5575**

(2011.01)

A61K 45/06 (2011.01) **C07C 405/00** (2011.01)

A61K 31/557 (2011.01)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **1994.08.03**

(30) Prioridade(s): **1993.08.03 US 101598**

(43) Data de publicação do pedido: **2008.05.14**

(45) Data e BPI da concessão: **2012.05.16**
139/2012

(73) Titular(es):

ALCON RESEARCH, LTD.

6201 SOUTH FREEWAY 76134-2099 TX, TEXAS

FORT WORTH

US

(72) Inventor(es):

LOUIS DESANTIS, JR.

US

VERNEY L. SALLÉE

US

PAUL W. ZINKE

US

PETER G. KLIMKO

US

JOHN E BISHOP

US

(74) Mandatário:

ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS

RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **ÉSTER ISOPROPÍLICO DE FLUPROSTENOL PARA UTILIZAÇÃO NO TRATAMENTO DE GLAUCOMA E HIPERTENSÃO OCULAR**

(57) Resumo:

DESCREVE-SE A UTILIZAÇÃO DE CLOPROSTENOL, FLUPROSTENOL, OS SEUS ANÁLOGOS E OS SEUS SAIS E ÉSTERES FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS PARA O TRATAMENTO DE GLAUCOMA E HIPERTENSÃO OCULAR. TAMBÉM SE DESCREVE COMPOSIÇÕES OFTÁLMICAS COMPREENDENDO OS REFERIDOS COMPOSTOS.

RESUMO

**"ÉSTER ISOPROPÍLICO DE FLUPROSTENOL PARA UTILIZAÇÃO NO
TRATAMENTO DE GLAUCOMA E HIPERTENSÃO OCULAR"**

Descreve-se a utilização de cloprostenol, fluprostenol, os seus análogos e os seus sais e ésteres farmacêuticamente aceitáveis para o tratamento de glaucoma e hipertensão ocular. Também se descreve composições oftálmicas compreendendo os referidos compostos.

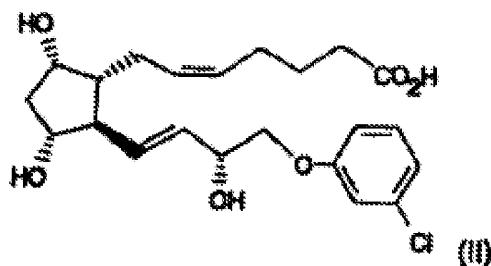
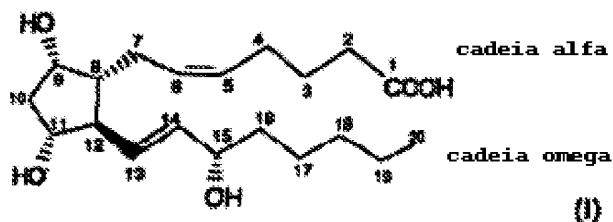
DESCRIÇÃO

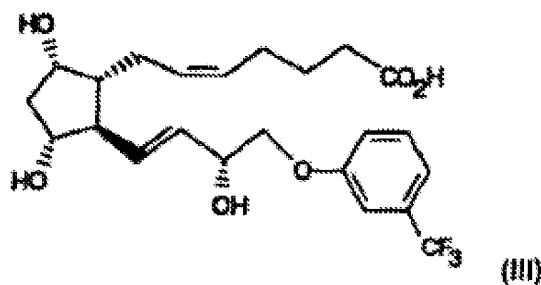
"ÉSTER ISOPROPÍLICO DE FLUPROSTENOL PARA UTILIZAÇÃO NO TRATAMENTO DE GLAUCOMA E HIPERTENSÃO OCULAR"

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A presente invenção relaciona-se com o tratamento de glaucoma e hipertensão ocular. Em particular, a presente invenção relaciona-se com a utilização de éster isopropílico de fluprostenol para tratar glaucoma e hipertensão ocular.

O cloprostenol e o fluprostenol, ambos compostos conhecidos, são análogos sintéticos do $\text{PGF}_{2\alpha}$, uma prostaglandina (PG) da série F de ocorrência natural. As estruturas de $\text{PGF}_{2\alpha}$ (I), cloprostenol (II) e fluprostenol (III) estão apresentadas a seguir:





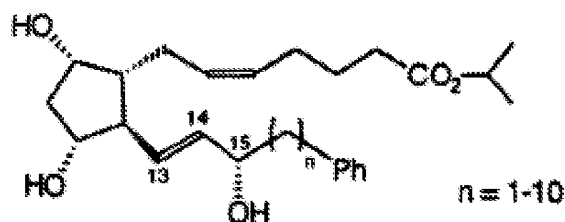
O nome químico do cloprostenol é 16-(3-clorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor $\text{PGF}_{2\alpha}$. A monografia n° 2397 (página 375) de *The Merck Index*, 11th Edition (1989) é aqui dada como incorporada por citação na medida em que descreve a preparação e perfis farmacológicos conhecidos do cloprostenol. O fluprostenol tem o nome químico 16-(3-trifluorometilfenoxi)-17,18,19,20-tetranor $\text{PGF}_{2\alpha}$. A monografia n° 4121 (página 656-657) de *The Merck Index*, 11th Edition (1989) é aqui dada como incorporada por citação na medida em que descreve a preparação e perfis farmacológicos conhecidos do fluprostenol. O cloprostenol e o fluprostenol são 16-ariloxi PGs e, para além do anel aromático substituído, diferem do produto natural, $\text{PGF}_{2\alpha}$ por um átomo de oxigénio estar incorporado na cadeia inferior (omega). Esta interrupção de oxigénio forma uma funcionalidade éter.

Sabe-se que as prostaglandinas de ocorrência natural baixam a pressão intraocular (IOP) após instilação ocular tópica, mas geralmente causam inflamação, bem como irritação da superfície caracterizada por hiperemia conjuntiva e edema. Tem sido observado que muitas prostaglandinas sintéticas baixam a pressão intraocular, mas esses compostos também produzem os efeitos secundários anteriormente mencionados. Têm sido utilizados vários

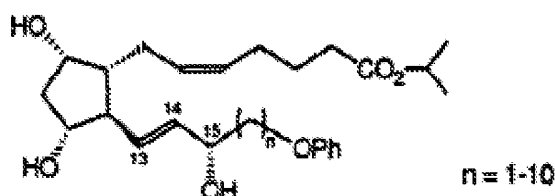
métodos na tentativa de ultrapassar os efeitos secundários oculares associados às prostaglandinas. Stjernschantz *et al.* (EP 364417 A1) sintetizaram derivados ou análogos de prostaglandinas de ocorrência natural de modo a eliminar selectivamente os efeitos secundários indesejados, mantendo ao mesmo tempo o efeito de redução da IOP. Outros, incluindo Ueno *et al.* (EP 330511 A2) e Wheeler (EP 435682 A2) tentaram prostaglandinas complexantes com várias ciclodextrinas.

A publicação de Stjernschantz *et al.* é de interesse particular uma vez que demonstra que certos análogos de $\text{PGF}_{2\alpha}$ modificados sinteticamente retêm o efeito de redução da IOP potente do composto mãe (éster isopropílico de $\text{PGF}_{2\alpha}$) ao mesmo tempo que diminui o grau de hiperemia conjuntiva. Nesta publicação, a única modificação à estrutura da PG é na cadeia omega: o comprimento da cadeia é de 4-13 átomos de carbono "opcionalmente interrompidos por preferencialmente não mais do que dois heteroátomos (O, S ou N)" e inclui um anel fenilo (substituído ou não substituído) na extremidade (ver página 3, linha 44 até à página 4, linha 7). Stjernschantz *et al.* exemplificam duas subclasses dentro desta definição:

(1) cadeias omega só de carbonos, i.e.,



e (2) cadeias omega interrompidas por heteroátomos, i.e.,



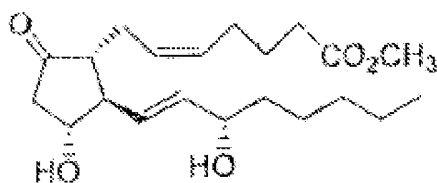
Em particular, o análogo 17-fenil-18,19,20-trinor do éster isopropílico de $\text{PGF}_{2\alpha}$ (fórmula **1**, $n = 2$) apresentou uma separação superior de actividades não adversas e adversas. Além disso, o análogo 13,14-di-hidro do éster isopropílico de 17-fenil-18,19,20-trinor $\text{PGF}_{2\alpha}$ apresentou uma separação ainda mais favorável de actividades. Tanto a 17-fenil $\text{PGF}_{2\alpha}$ como o seu congénere 13,14-di-hidro se inserem na primeira subclasse (fórmula 1, cadeia omega só de carbonos).

Análogos sintéticos adicionais que empregam o substituinte fenilo na extremidade da cadeia omega exploraram os efeitos de alongamento da cadeia, contracção da cadeia e de substituição no anel fenilo. Contudo, esses análogos não apresentaram melhoramento terapêutico aparente em relação à formulação preferida, éster isopropílico de 13,14-di-hidro-17-fenil-18,19,20-trinor $\text{PGF}_{2\alpha}$.

Dado conterem interrupção por heteroátomo (O) da cadeia omega, tanto o cloprostenol como o fluprostenol estão genericamente incluídos na subclasse definida na fórmula **2** por Stjernschantz *et al.* No entanto, nem composto é especificamente mencionado por Stjernschantz *et al.* e a

descrição está essencialmente relacionada com as cadeias omega só com carbono. O único exemplo de uma cadeia omega interrompido por um heteroátomo descrito por Stjernschantz *et al.* é o éster isopropílico de 16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor PGF_{2α} (ver fórmula 2, n=1). Os dados da IOP descritos por Stjernschantz *et al.* para o éster isopropílico de 16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor PGF_{2α} (ver Stjernschantz *et al.*, página 17, Tabela V) indicam um aumento inicial da pressão intra-ocular (1-2 horas após a administração) seguido por um decréscimo. Além disso, este composto apresenta hiperemia inaceitável (ver Stjernschantz *et al.*, Tabela IV, linha 40). Em resumo, os dados de Stjernschantz *et al.* demonstram que a classe subgenérica de compostos de cadeia omega interrompida por oxigénio (ver fórmula 2) apresenta um perfil terapêutico inaceitável.

A EP 0603800 é estado da técnica ao abrigo do artigo 54(3) CPE. Descreve uma composição oftálmica tópica para o tratamento de glaucoma e hipertensão ocular, compreendendo a referida composição uma combinação de prostaglandinas específicas das séries F e F. O Exemplo E da EP 0603800 (que é o assunto da renúncia nas reivindicações) descreve composto (F) a 0,001% em peso, éster isopropílico de fluprostenol a 0,001% em peso, cloreto de benzalcónio a 0,01% em peso, dextrano 70 a 0,1% em peso, edetato dissódico a 0,05% em peso, cloreto de potássio a 0,12% em peso, cloreto de sódio a 0,77% em peso, hidroxipropilmetilcelulose a 0,3% em peso, HCl e/ou NaOH para ajustar o pH e água purificada q.s. para 100%, em que o composto (F) tem a seguinte fórmula:



A EP 0364417 descreve composições oftalmológicas para tratamento tópico de glaucoma ou hipertensão ocular compreendendo uma quantidade eficaz redutora da pressão intra-ocular de um derivado de prostaglandina de PGA, PGB, PGD, PGE ou PGF, em que a cadeia omega contém uma estrutura em anel, num veículo oftalmologicamente compatível.

D. F. Woodward *et al.*, *Journal of Lipid Mediators*, 6 (1993) 545-553 é um estudo académico sobre caracterização de subtipos de receptores utilizando estudos de ligação de radioligandos.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Verificou-se agora inesperadamente que o éster isopropílico do fluprostenol apresenta redução da IOP significativamente maior do que os compostos de Stjernschantz *et al.*, embora tendo um perfil de efeitos secundários semelhantes ou inferiores. Em particular, parece que a adição de um átomo de cloro ou de um grupo trifluorometilo à posição *meta* do anel fenoxi no final da cadeia omega proporciona um composto tendo a excelente redução da IOP sem os efeitos secundários significativos encontrados noutros compostos estreitamente relacionados.

Além disso, também se verificou inesperadamente que certos novos análogos de cloprostenol e fluprostenol são úteis no tratamento de glaucoma e hipertensão ocular. Em particular, a aplicação tópica de composições oftálmicas compreendendo estes novos análogos de cloprostenol e fluprostenol resulta em redução significativa da IOP.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

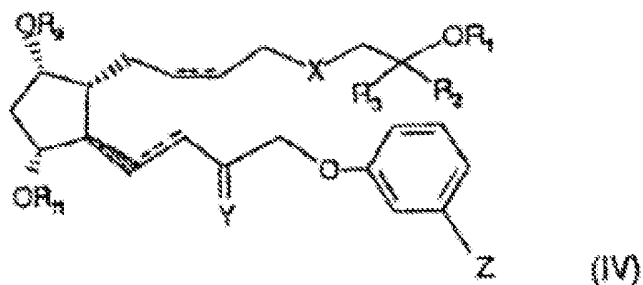
A Figura 1 é um gráfico que mostra as pontuações relativas de hiperemia (cumulativa) de cinco compostos testados (ver Tabela 2, adiante), um dos quais é o composto da presente invenção.

A Figura 2 é um gráfico que mostra os efeitos redução da IOP relativos de cinco compostos testados (ver Tabela 2, adiante), um dos quais é o composto da presente invenção. A dose para cada um dos compostos testados foi de 0,3 µg.

A Figura 3 é um gráfico semelhante ao da Figura 2, mostrando os efeitos de redução da IOP relativos de diferentes concentrações de **A** (cloprostenol, éster isopropílico) e **E** (13,14-di-hidro-17-fenil-18,19,20-trinor PGF_{2α}, éster isopropílico).

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DA INVENÇÃO

O composto da presente invenção está abrangido pela seguinte fórmula geral:



em que:

$R_1 = H$; C_1-C_{12} alquilo de cadeia linear ou ramificada;
 C_1-C_{12} acilo de cadeia linear ou ramificada; C_3-C_8
 cicloalquilo; uma unidade de sal catiónico; ou
 uma unidade amina farmacêuticamente aceitável;

$R_2, R_3 = H$ ou C_1-C_5 alquilo de cadeia linear ou
 ramificada; ou R_2 e R_3 tomados conjuntamente
 podem representar O;

$X = O, S$ ou CH_2 ;

---- representa qualquer combinação de uma ligação
 simples, ou uma ligação dupla *cis* ou *trans* para a
 cadeia alfa (superior, e uma ligação simples ou
 ligação dupla *trans* para a cadeia omega
 (inferior);

$R_9 = H, C_1-C_{10}$ alquilo de cadeia linear ou ramificada
 ou C_1-C_{10} acilo de cadeia linear ou ramificada;

$R_{11} = H$, C_1-C_{10} alquilo de cadeia linear ou ramificada
ou C_1-C_{10} acilo de cadeia linear ou ramificada;

$Y = O$; ou H e OR_{15} em qualquer configuração, em que
 $R_{15} = H$, C_1-C_{10} alquilo de cadeia linear ou
ramificada, ou C_1-C_{10} acilo de cadeia linear ou
ramificada;

$Z = Cl$ ou CF_3 ;

com a condição de que quando R_2 e R_3 tomados conjuntamente representam O , então $R_1 \neq C_1-C_{12}$ acilo de cadeia linear ou ramificada; e quando $R_2 = R_3 = H$, então $R_1 \neq$ uma unidade de sal catiónico ou uma unidade amina farmacologicamente aceitável.

Uma vez que as reacções de esterificação são bem conhecidas, não vão ser aqui descritas.

Os compostos de fórmula (IV) são úteis no abaixamento da pressão intra-ocular e são por isso úteis no tratamento de glaucoma. A via preferida de administração é tópica. A gama de dosagens para administração tópica está geralmente entre cerca de 0,001 e cerca de 1000 microgramas por olho ($\mu g/olho$) e está preferencialmente entre cerca de 0,01 e cerca de 100 $\mu g/olho$ e mais preferencialmente ainda entre cerca de 0,05 e 10 $\mu g/olho$. O composto da presente invenção pode ser administrado como soluções, suspensões ou emulsões (dispersões) num veículo oftálmico adequado.

Na formação de composições para administração tópica, o composto da presente invenção é geralmente formulado como soluções em água entre cerca de 0,00003 a cerca de 3 por cento em peso (% em peso) a um pH entre 4,5 a 8,0. O composto é preferencialmente formulado entre cerca de 0,0003 a cerca de 0,3% em peso e, mais preferencialmente, entre cerca de 0,003 e cerca de 0,03% em peso. Embora o regime exacto seja deixado ao critério do médico, recomenda-se que a solução resultante seja aplicada topicamente por colocação de uma gota em cada olho, uma ou duas vezes por dia.

Outros ingredientes que pode ser desejável utilizar nas preparações oftálmicas da presente invenção incluem conservantes, co-solventes e agentes de aumento da viscosidade.

Conservantes antimicrobianos:

Os produtos oftálmicos são tipicamente embalados em forma multidoses, que geralmente requer a adição de conservantes para evitar a contaminação microbiana durante a utilização. Os conservantes adequados incluem: cloreto de benzalcónio, timerosal, clorobutanol, metil parabeno, propil parabeno, álcool feniletílico, edetato dissódico, ácido sórbico, Onamer M[®], ou outros agentes conhecidos pelos especialistas na matéria. Esses conservantes são tipicamente utilizados numa concentração entre cerca de 0,001% e cerca de 1,0% em peso.

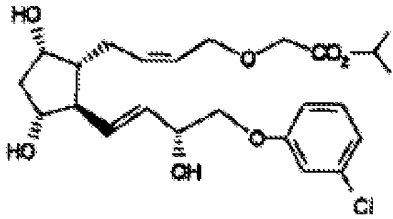
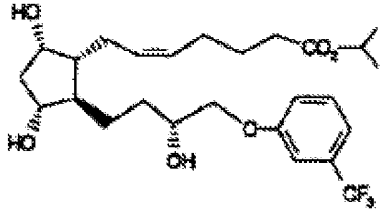
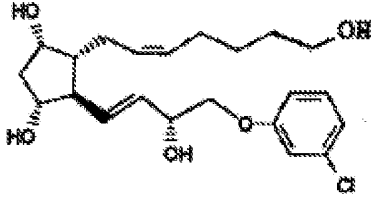
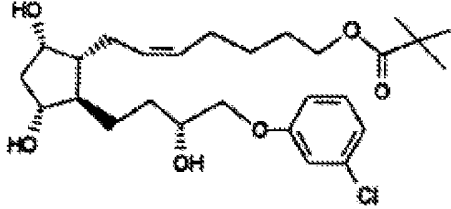
Co-solventes:

As prostaglandinas, e em particular os derivados éster, têm tipicamente uma solubilidade limitada em água e portanto podem requerer um tensoactivo ou outro co-solvente apropriado na composição. Esses co-solventes incluem: Polissorbato 20, 60 e 80; Pluronic® F-68, F-84 e P-103; Tyloxapol®; Cremophor® EL, dodecil sulfato de sódio; glicerol; PEG 400; propileno glicol; ciclodextrinas; ou outros agentes conhecidos pelos especialistas na matéria. Esses co-solventes são tipicamente utilizados numa concentração entre cerca de 0,01% e cerca de 2% em peso.

Agentes de viscosidade:

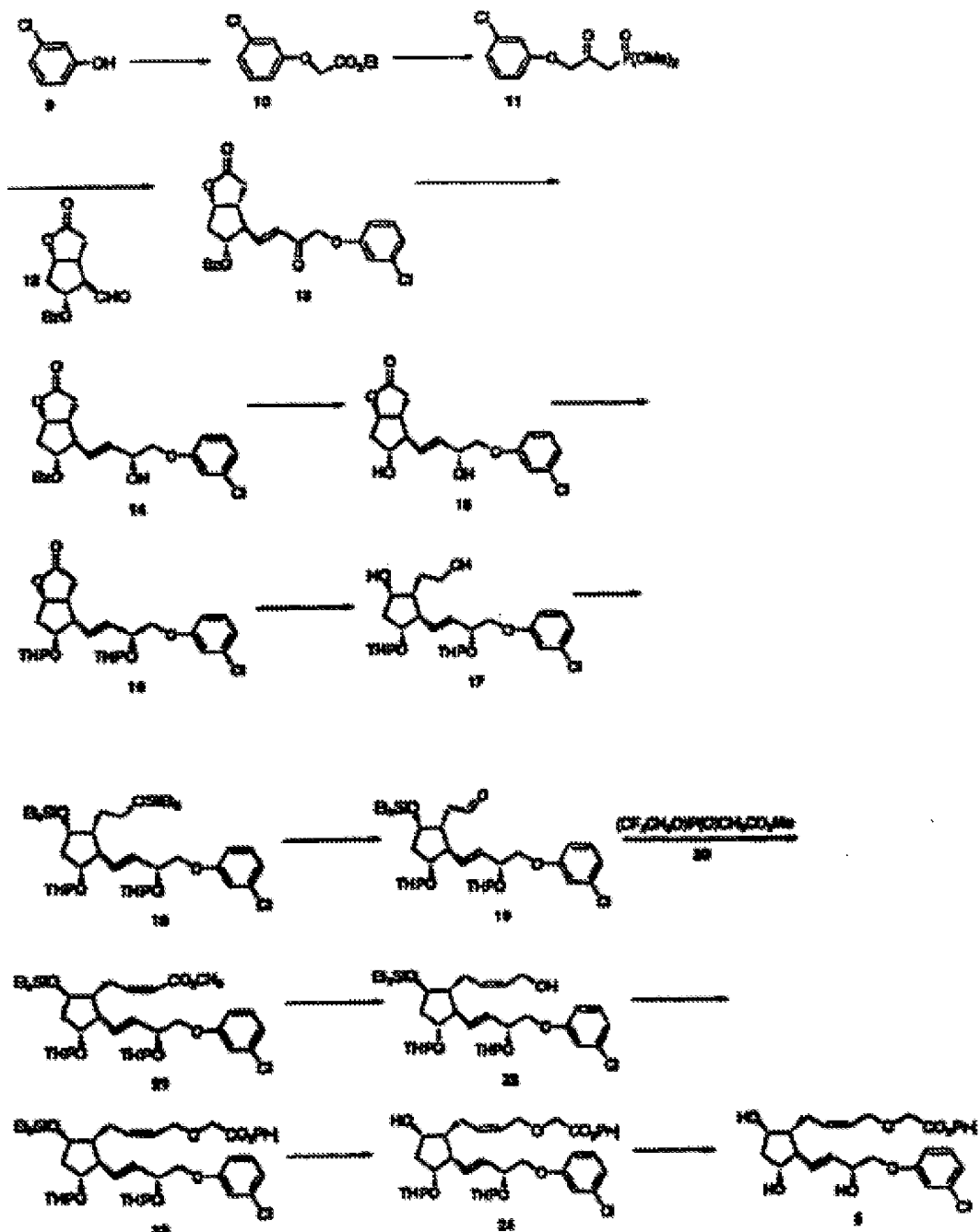
Viscosidade maior do que a de simples soluções aquosas pode ser desejável para aumentar a absorção ocular do composto activo, para diminuir a variabilidade na distribuição das formulações, para diminuir a separação física de componentes de uma suspensão ou emulsão da formulação e/ou de outra forma melhorar a formulação oftálmica. Esses agentes de aumento da viscosidade incluem, por exemplo, álcool polivinílico, polivinil pirrolidona, metil celulose, hidroxí propil metilcelulose, hidroxietil celulose, carboximetil celulose, hidroxí propil celulose ou outros agentes conhecidos pelos especialistas na matéria. Esses agentes são tipicamente utilizados numa concentração entre cerca de 0,01% e cerca de 2% em peso.

Tabela 1

	NOME DO COMPOSTO	ESTRUTURA DO COMPOSTO
5	éster isopropílico de 3-oxacloprostenol	
6	éster isopropílico de 13,14-di-hidrofluprostenol	
7	cloprostenol-1-ol	
8	pivaloato de 13,14-di-hidrocloprostenol-1-ol	

Nos exemplos adiante, são utilizadas as seguintes abreviaturas correntes: g = gramas (mg = miligramas); mol = moles (mmol = milimoles); % molar = percentagem molar; mL = mililitros; mm Hg = milímetros de mercúrio; p.f. = ponto de fusão; p.e. = ponto de ebulição; h = horas, e min = minutos. Além disso, "NMR" refere-se a espectroscopia de ressonância magnética nuclear e "CI MS" refere-se a espectrometria de massa por ionização química.

EXEMPLO 1 (Referência: Síntese de 3-oxacloprosteno1 (5))



A: (3-Clorofenoxi)acetato de etilo (10)

Acetona (320 mL), 75 g (450 mmol) de bromoacetato

de etilo e 40,0 g (310 mmol) de 3-clorofenol foram misturados e depois adicionou-se 69,8 g (505 mmol) de carbonato de potássio. A mistura foi agitada mecanicamente e aquecida a refluxo durante 4 h e, após arrefecimento até à temperatura ambiente, foi vertida em 350 mL de acetato de etilo. A esta adicionou-se então cautelosamente 400 mL de HCl 1 M, tomando cuidado para evitar excesso de formação de espuma. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com porções de acetato de etilo (3 X 200 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO_4 , filtradas, concentradas e o sólido resultante foi recristalizado de hexano para dar 58 g (87%) de **10** como um sólido branco, p.f. = 39-40°C. ^1H NMR 7,20-7,08 (m, 1H), 6,95-6,82 (m, 2H), 6,75-6,70 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,21 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,23 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

B: [3-(3-Clorofenoxi)-2-oxoprop-1-il]fosfonato de dimetilo (**11**)

A 20,6 g (166 mmol, 238% molar) de metilfosfonato de dimetilo em 110 mL de THF a -78°C adicionou-se gota a gota 65 mL (162 mmol, 232% molar) de uma solução 2,5 M de *n*-BuLi em hexanos. Depois de completada a adição, a mistura foi agitada durante mais 1 h, após o que se adicionou gota a gota 15,0 g (69,9 mmol) de ariloxiéster **10** em 40 mL de THF. A reacção foi agitada durante 1 h e depois desactivada pela adição de 100 mL de NH_4Cl saturado. A mistura foi vertida em 200 mL de uma mistura 1/1 de NaCl saturado/acetato de etilo, as camadas foram separadas e a

camada aquosa foi adicionalmente extraída com acetato de etilo (2 x 100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO_4 , filtradas e concentradas para dar 20,5 g (100%) de **11** como um óleo viscoso. ^1H NMR 7,22 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,05-6,90 (m, 2H), 6,85-6,78 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,27 (d, $J = 22,8$ Hz, 2H).

C: (3aR,4R,5R,6aS)-5-(Benzoíloxi)-4-[(E)-4-(3-clorofenoxi)-3-oxo-1-butenil]hexa-hidro-2H-ciclopenta[b]-furan-2-ona (13)

Misturou-se fosfonato **11** (20,5 g, 70,0 mmol), 2,6 g (62 mmol) de LiCl e 200 mL de THF a 0°C e adicionou-se 6,10 g (60,4 mmol) de NEt_3 . Adicionou-se então gota a gota aldeído **12** (14,0 g, 51,1 mmol) dissolvido em 50 mL de CH_2Cl_2 . Após 1 h, a reacção foi vertida em 200 mL de uma mistura 1/1 de NH_4Cl saturado/acetato de etilo, as camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com acetato de etilo (2 x 100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO_4 , filtradas, concentradas e o resíduo foi cromatografado em gel de sílica eluindo com acetato de etilo/hexanos, 3/2, para se obter 16,2 g (72%) de **13** como um sólido branco cristalino, p.f. = $101,0$ - $102,0^\circ\text{C}$. ^1H NMR 8,0-7,9 (m, 2H), 7,62-7,52 (m, 1H), 7,50-7,38 (m, 2H), 7,18 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,0-6,82 (m, 3H), 6,75-6,70 (m, 1H), 6,54 (d, $J = 15,1$ Hz, 1H), 5,32 (q, $J = 6,2$ Hz, 1H), 5,12-5,05 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,0-2,8 (m, 3H), 2,7-2,2 (m, 3H).

D: (3aR,4R,5R,6aS)-5-(Benzoíloxi)-4-[(E)-(3R)-4-(3-clorofenoxi)-3-hidroxi-1-butenil]-hexa-hidro-2H-ciclopenta[b]furan-2-ona (14)

A uma solução de 9,70 g (22,0 mmol) de enona **13** em 60 mL de THF a -23°C adicionou-se gota a gota uma solução de 11,1 g (34,6 mol) de (-)-B-clorodiisopinocanfeílbórano em 30 mL de THF. Após 4 h, a reacção foi desactivada pela adição gota a gota de 5 mL de metanol e depois aquecida até à temperatura ambiente. Depois de vertida em 200 mL de uma mistura 2/1 de acetato de etilo/NH₄Cl saturado, as camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com acetato de etilo (2 x 100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄, filtradas, concentradas e o resíduo foi cromatografado em gel de sílica eluindo com acetato de etilo/hexanos, 3/2, para dar 4,7 g (48%) de **14** como um sólido branco, p.f. 101,0-102,5°C. ¹H NMR 8,05-7,95 (m, 2H), 7,62-7,40 (m, 3H), 7,18 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,0-6,92 (m, 1H), 6,85 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 6,77-6,70 (m, 1H), 5,85 (d de d, J = 6,2, 15,5 Hz, 1H), 5,72 (d de d, J = 4,5, 15,5 Hz, 1H), 5,30 (q, J = 5,8 Hz, 1H), 5,12-5,04 (m, 1H), 4,58-4,48 (m, 1H), 3,92 (d de d, J = 3,5, 9,3 Hz, 1H), 3,80 (d de d, J = 7,3, 9,4 Hz, 1H), 2,9-2,2 (m, 8H).

E: (3aR,4R,5R,6aS)-4-[(E)-(3R)-4-(3-Clorofenoxi)-3-(tetra-hidropiran-2-iloxi)-1-butenil]-hexa-hidro-5-(tetra-hidropiran-2-iloxi)-2H-ciclopenta[b]furan-2-ona (16)

A uma mistura de 5,1 g (11,5 mmol) de **14** em 200 mL de metanol adicionou-se 1,7 g (12 mmol) de K₂CO₃. Após 1

h, a mistura foi vertida em 100 mL de HCl 0,5 M e extraída com acetato de etilo (3 x 100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas sucessivamente com água (2 x 100 mL) e NaCl saturado (2 x 100 mL). A camada orgânica foi seca sobre MgSO_4 , filtrada e concentrada para dar 4,85 g de diol **15** em bruto, que foi utilizado no passo seguinte sem purificação adicional.

A uma mistura de 4,85 g de **15** em bruto e 2,4 g (28 mmol) de 3,4-di-hidro-2H-pirano em 75 mL de CH_2Cl_2 a 0°C adicionou-se 370 mg (1,9 mmol) de mono-hidrato do ácido *p*-toluenossulfônico. Após agitação durante 45 min, a reação foi vertida em 40 mL de NaHCO_3 saturado, as camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (2 x 40 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO_4 , filtradas e concentradas. O resíduo foi cromatografado sobre gel de sílica eluindo com 40% de acetato de etilo em hexanos para se obter 6,0 g (100%) de **16** como um óleo. ^1H NMR (CDCl_3) (só os picos característicos) 7,25-7,14 (m, 1H), 6,95-6,87 (m, 2H), 6,83-6,72 (m, 1H), 5,8-5,4 (m, 4H), 5,1-4,8 (m, 2H).

F: Éter trietilsilílico de (13*E*)-(9*S*,11*R*,15*R*)-11,15-bis(tetra-hidropiran-2-iloxi)-16-(3-clorofenoxi)-2,3,4,5,6,17,18,19,20-nonanor-9-trietilsililoxi-13-prostenol (**18**)

A uma suspensão de 400 mg (10,5 mmol) de hidreto de alumínio e lítio em 20 mL de THF a 0°C adicionou-se, gota a gota, uma solução de 4,5 g (8,8 mmol) de lactona **16** em 20 mL de THF. Após 1 h a 0°C a mistura foi

cautelosamente vertida em 100 mL de uma mistura 1/1 de NH_4Cl saturado gelado/acetato de etilo. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com acetato de etilo (2 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO_4 , filtradas e concentradas para dar 4,5 g (100%) de diol **17** que foi utilizado no passo seguinte sem purificação adicional.

Adicionou-se cloreto de trietilsililo (3,0 g, 20 mmol) a uma mistura de 4,5 g (8,8 mmol) de **17** em bruto, 40 mL de DMF, 1,85 g (27,0 mmol) de imidazole e 310 mg (2,5 mmol) de 4-(dimetilamino)piridina. Após 2 h, a reacção foi vertida em 100 mL de uma mistura 1/1 de acetato de etilo/ NH_4Cl saturado, as camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com acetato de etilo (2 x 25 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (3 x 25 mL), secas sobre MgSO_4 e concentradas. O resíduo foi cromatografado em gel de sílica eluindo com 20% de acetato de etilo em hexano para dar 5,2 g (80%) de **18**. ^1H NMR (CDCl_3) (só os picos característicos) 7,22-7,12 (m, 1H), 6,95-6,88 (m, 2H), 6,83-6,71 (m, 1H), 5,8-5,4 (m, 4H), 5,1-4,8 (m, 2H), 1,0-0,85 (m, 18H), 0,7-0,5 (m, 12H).

G: (13E)-(9S,11R,15R)-11,15-Bis(tetra-hidropiran-2-iloxi)-16-(3-chlorofenoxi)-2,3,4,5,6,17,18,19,20-nonanor-9-trietilsililoxi-13-prostenal (**19**)

A uma mistura de 1,6 g (12,6 mmol) de cloreto de oxalilo e 15 mL de CH_2Cl_2 a -78°C adicionou-se, gota a gota, uma solução de 1,54 g (19,7 mmol) de DMSO em 2 mL de CH_2Cl_2 . Após 10 min, adicionou-se gota a gota 4,6 g (6,2

mmol) de bissilano **18** em 8 mL de CH₂Cl₂. Após 95 min, adicionou-se 3,0 g (30 mmol) de NEt₃. A mistura foi então aquecida até à temperatura ambiente e vertida em 70 mL de NH₄Cl saturado. A solução foi extraída com de CH₂Cl₂ (3 x 70 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas. O resíduo foi cromatografado em gel de sílica eluindo com 20% de acetato de etilo em hexano para dar 2,06 g (53%) de **19**, bem como 1,5 g (26%) de **18** recuperado. ¹H NMR (CDCl₃) (só os picos característicos) 9,78 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,22-7,12 (m, 1H), 6,95-6,88 (m, 2H), 6,83-6,71 (m, 1H), 5,8-5,4 (m, 4H), 5,1-4,8 (m, 2H), 1,0-0,85 (m, 18H), 0,7-0,5 (m, 12H).

H: Éster metílico do ácido (5*Z*,13*E*)-(9*S*,11*R*,15*R*)-11,15-bis(tetra-hidropiran-2-iloxi)-16-(3-clorofenoxi)-2,3,4,17,18,19,20-heptanor-9-trietilsililoxi-5,13-prostadienónico (**21**)

A uma solução de 1,35 g (4,24 mmol) de fosfonato **20** e 2,60 g (9,84 mmol) de 18-coroa-6 em 20 mL de THF a -78°C adicionou-se gota a gota 6,9 mL (3,45 mmol) de uma solução de hexametildissilazano de potássio 0,5 M em tolueno. Após agitação durante 15 min, adicionou-se gota a gota uma solução de 1,65 g (2,64 mmol) do aldeído **19** em 20 mL de THF. Uma hora depois, a mistura foi vertida em 100 mL de NH₄Cl saturado/acetato de etilo, 1/1, as camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com acetato de etilo (3 x 30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄, filtradas, concentradas e o resíduo foi cromatografado em gel de sílica eluindo com 20% de acetato

de etilo em hexano para dar 1,135 g (63%) de **21**. ^1H NMR (CDCl_3) (só os picos característicos) 7,22-7,11 (m, 1H), 6,97-6,86 (m, 2H), 6,85-6,75 (m, 1H), 6,4-6,2 (m, 1H), 5,8-5,32 (m, 3H), 3,66 (s, 3H).

I: (5Z,13E)-(9S,11R,15R)-11,15-Bis(tetra-hidropiran-2-iloxi-16-(3-clorofenoxi)-2,3,4,17,15,19,20-heptanor-2-trietilsililoxi-5,13-prostadien-1-ol (22)

A uma solução de 850 mg (1,25 mmol) de éster **21** em 10 mL de THF a 0°C adicionou-se 2,4 mL (3,6 mmol) de uma solução de hidreto de diisobutilalumínio 1,5 M em tolueno. Após 1 h, a mistura foi vertida em 20 mL de NH_4Cl saturado e foi extraída com acetato de etilo (3 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO_4 , filtradas e concentradas até 800 mg (98%) de **22** como um óleo. ^1H NMR (CDCl_3) (só os picos característicos) 7,25-7,15 (m, 1H), 6,97-6,90 (m, 2H), 6,86-6,75 (m, 1H), 5,81-5,41 (m, 4H).

J: Éster isopropílico do ácido (5Z,13E)-(9S,11R,15R)-11,15-bis(tetra-hidropiran-2-iloxi)-16-(3-clorofenoxi)-3-oxa-17,18,19,20-tetranor-9-trietilsiloxi-5,13-drostadienónico (23)

A uma solução de 415 mg (6,37 mmol) de álcool **22** em 4 mL de THF a -78°C adicionou-se gota a gota 0,35 mL (0,87 mol) de uma solução de *n*-BuLi 2,5 M em hexano. Após 15 min, esta solução foi transferida através de uma seringa para uma solução a -78°C de 195 mg (1,08 mmol) de bromoacetato de isopropilo em 2 mL de THF. A mistura foi mantida a -78°C durante 40 min, aquecida até à temperatura

ambiente de um dia para o outro e depois vertida em 20 mL de uma mistura 1/1 de NH_4Cl saturado/acetato de etilo. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com acetato de etilo (2 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO_4 , filtradas, concentradas e o resíduo foi cromatografado em gel de sílica (20% de acetato de etilo em hexano) para dar 242 mg (53%) de **23** como um óleo. ^1H NMR (CDCl_3) (só os picos característicos) 7,24-7,15 (m, 1H), 6,97-6,90 (m, 2H), 6,86-6,75 (m, 1H), 5,81-5,41 (m, 4H), 1,57 (d, $J = 5,7$ Hz, 6H).

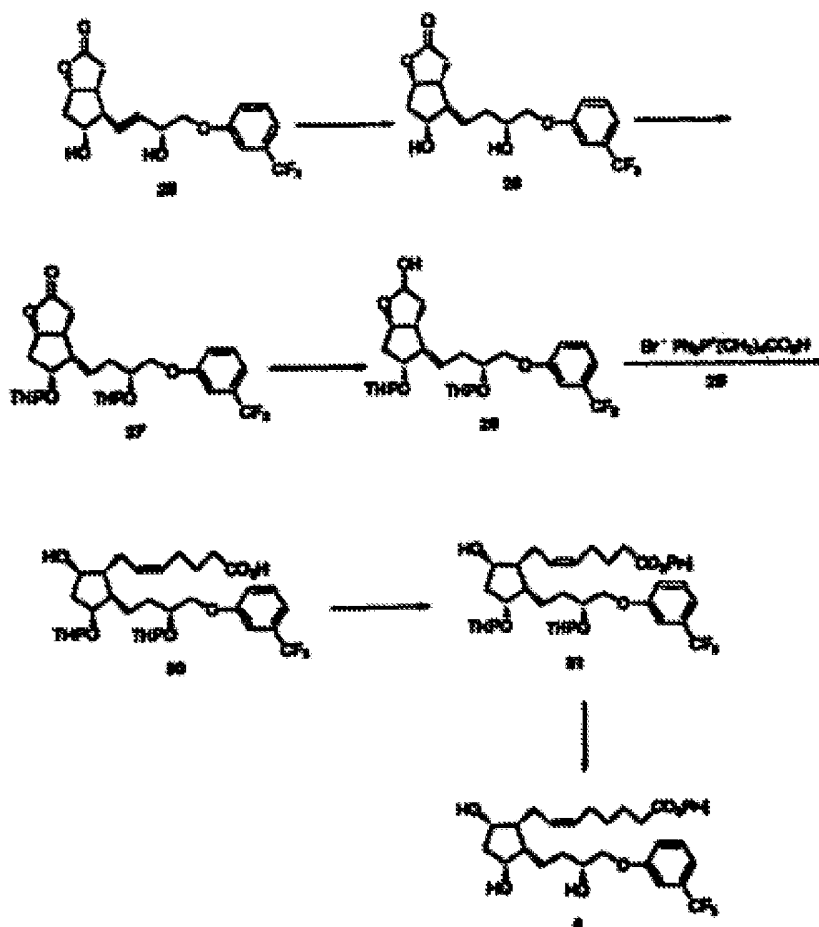
K: Éster isopropílico do ácido (5Z,13E)-(9S,11R,15R)-16-(3-clorofenoxy)-3-oxa-17,18,19,20-tetranor-9,11,15-tri-hidroxi-5,13-prostadienóico (5)

A uma solução de 230 mg (0,32 mmol) de silano **23** em 5 mL de THF à temperatura ambiente adicionou-se 0,33 mL (0,33 mmol) de uma solução de Bu_4NF 1 M em THF. Após 20 min, a reação foi vertida em 4 mL de NH_4Cl saturado e foi extraída com acetato de etilo (4 x 5 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO_4 , filtradas, concentradas e o resíduo foi cromatografado em gel de sílica (acetato de etilo/hexano, 1/1) para se obter 126 mg (65%) do composto dessililado **24**.

A 120 mg de **24** em 5 mL de metanol adicionou-se 0,4 mL de HCl 2 M. Após 1 h, a mistura foi adicionada a 3 mL de NaHCO_3 saturado e a mistura resultante foi extraída com acetato de etilo (3 x 8 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO_4 , filtradas e

concentradas. O resíduo resultante foi então cromatografado sobre gel de sílica eluindo com acetato de etilo para dar 54 mg (56%) de **5**. ^{13}C NMR (CDCl_3) 169,92 (C), 159,26 (C), 135,13 (CH), 134,95 (CH), 134,81 (C), 124,93 (CH), 121,22 (CH), 115,06 (CH), 113,08 (CH), 77,75 (CH), 72,02 (CH), 71,94 (CH_2), 70,76 (CH_2), 68,77 (CH), 67,78 (CH_2), 66,50 (CH_2), 55,46 (CH), 49,93 (CH), 42,47 (CH_2), 25,85 (CH_2), 21,75 (CH_3), CI MS, m/z calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_7\text{Cl}_1$ (MH^+), 469,1993, encontrada 469,1993.

EXEMPLO 2 (Referência): Síntese de éster isopropílico de 13,14-di-hidrofluprostanol



A: (3aR,4R,5R,6aS)-Hexa-hidro-5-hidroxi-4-[(3R)-4-(3-trifluorometilfenoxi)-3-hidroxi-1-butil]-2H-ciclopenta[b]furan-2-ona (**26**)

Uma mistura de 1,2 g (3,2 mmol) de diol **25** (para a síntese do diol **25**, ver a patente U.S. 4321275) e 0,05 g de Pd/C a 10% (p/p) em 20 mL de metanol foi hidrogenada a 30 psi durante 1,5 horas. Após filtração através de uma camada curta de Celite, a concentração deu 1,2 g de **26** como um óleo incolor. ¹H NMR (CDCl₃) 7,44 (m, 2H), 7,12 (m, 2H), 4,95 (dt, 1H), 4,15-3,80 (m, 4H), 2,82 (dd, J = 10,8, 1H), 2,55 (m, 2H), 2,3 (m, 1H), 2,1-1,3 (m, 6H).

B: (3aR,4R,5R,6aS)-Hexa-hidro-5-(tetra-hidropiran-2-iloxi)-4-[(3R)-4-(3-trifluorometilfenoxi)-3-(tetra-hidropiran-2-iloxi)-1-butil]-2H-ciclopenta[b]furan-2-ona (**27**)

Uma mistura de 1,2 g (3,2 mmol) de diol **26** e 0,05 g de mono-hidrato do ácido *p*-toluenossulfônico em 100 mL de CH₂Cl₂ a 0°C foi tratada com di-hidropirano (1,1 mL, 12 mmol) e a solução foi agitada durante 2 h a 0°C. Depois de vertida em NaHCO₃ saturado, as fases foram separadas e a camada orgânica foi seca sobre MgSO₄, filtrada, concentrada e purificada por cromatografia em gel de sílica (hexanos/EtOAc, 1/1) para dar 1,1 g de **27** como um óleo incolor, transparente. ¹H RMN (CDCl₃) 8,04 (dd, J = 7,0, 1,6, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 4,95 (dt, 1H), 4,8

(m, 1H), 4,7 (m, 2H), 4,15-3,80 (m, 4H), 3,5 (m, 2H), 2,82 (dd, $J = 10,8$, 1H), 2,55 (m, 2H), 2,3 (m, 1H), 2,1-1,3 (m, 6H).

C: Éster isopropílico do ácido (5*Z*)-(9*S*,11*R*,15*R*)-11,15-bis(tetra-hidropiran-2-iloxi)-9-hidroxi-17,18,19,20-tetranor-16-(3-trifluorometilfenoxi)-5-prostenóico (31)

A uma solução de 2,1 g (3,9 mmol) de **27** em 100 mL de THF a -78°C adicionou-se 3,9 mL (5,8 mmol) de uma solução de hidreto de diisobutilalumínio 1,5 M em tolueno. A solução foi agitada durante 2 h, depois desactivada pela adição sequencial de 0,4 mL de isopropanol a -78°C , seguidos por 0,4 mL de água a 23°C . Os voláteis foram removidos a pressão reduzida e a solução aquosa foi extraída com Et₂O/EtOAc (1/1). Os extractos orgânicos foram secos sobre MgSO₄, filtrados e concentrados para dar 1,9 g de lactol **28**.

A um balão de 250 mL de fundo redondo com 3 tubuladuras equipado com um agitador mecânico e um termómetro, adicionou-se DMSO anidro (100 mL) e NaH (dispersão a 80% em óleo mineral; 0,48 g, 16 mmol). A mistura foi aquecida a 75°C (temperatura interna) durante 30 min, após o que foi deixada arrefecer até à temperatura ambiente durante 1 h. Adicionou-se então brometo de fosfónio **29** (3,5 g, 8 mmol). Após agitação durante 30 minutos, adicionou-se 1,9 g (3,5 mmol) de lactol **28** em 50 mL de DMSO e a solução resultante foi aquecida a 50°C

durante 2 horas e depois foi levada à temperatura ambiente durante 16 h. A solução foi então vertida em 100 mL de água e adicionou-se aproximadamente 2 mL de NaOH a 50%. A fase aquosa foi extraída com éter (3 x 100 mL), depois tornada ácida (pH = 5,5) pela adição de uma solução de ácido cítrico a 10%, e extraída com Et₂O:hexanos 2:1 (3 x 100 mL). Os extractos orgânicos combinados foram secos sobre MgSO₄, filtrados e concentrados para dar 1,9 g de **30** como um óleo incolor.

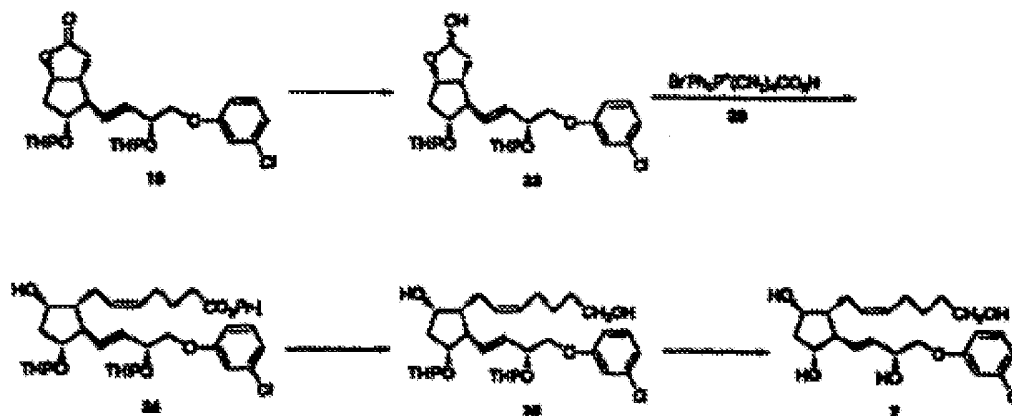
A 1,9 g de ácido carboxílico **30** dissolvido em 10 mL de acetona adicionou-se 0,95 g (6,0 mmol) de DBU e 1,0 g (6,1 mmol) de iodeto de isopropilo 1,0 g (6,1 mmol) a 23°C. Após 16 h, a solução foi vertida em 100 mL de água e extraída com 100 mL de EtOAc. O extracto orgânico foi seco sobre MgSO₄, filtrado, concentrado e purificado por cromatografia em gel de sílica (hexanos/EtOAc, 3/2) para dar 1,9 g do éster isopropílico de **31** como um óleo incolor. ¹H NMR (CDCl₃) 7,44 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,12 (dd, 2H), 5,5-5,3 (m, 2H), 4,99 (hepteto, 1H), 4,15-3,80 (m, 4H), 2,82 (dd, J = 10,8, 1H), 2,55 (m, 2H), 2,3 (m, 1H), 2,1-1,3 (m, 24H), 1,23 (s, 3H), 1,20 (s, 3H).

D: Éster isopropílico do ácido (5Z)-(9S,11R,15R)-17,18,19,20-tetranor-16-(3-trifluorometil)-9,11,15-tri-hidroxi-5-prostenóico (**6**)

Dissolveu-se éster **31** (1,9 g, 2,8 mmol) em 14 mL de uma mistura de AcOH/THF/H₂O (4/2/1) e a solução foi

aquecida a 50°C durante 1 h, deixou-se arrefecer a 23°C, verteu-se uma solução saturada de NaHCO₃ e extraiu-se com Et₂O (2 x 100 mL) e EtOAc (100 mL). Os extractos orgânicos combinados foram secos sobre MgSO₄, filtrados, concentrados e purificados por cromatografia em gel de sílica (hexanos/EtOAc, 1/1) para dar 0,5 g de triol **6** como um óleo transparente, incolor. ¹H NMR (CDCl₃) 7,44 (t, J = 7,8, 1H), 7,12 (dd, J = 7,8, 2,0, 1H), 7,12 (ddd, J = 15,6, 7,2, 2,0, 2H), 5,5-5,3 (m, 2H), 4,99 (hepteto, J = 6,3, 1H), 4,15-3,80 (m, 4H), 3,2 (d, 1H), 2,95 (s, 1H), 2,82 (dd, J = 10,8, 1H), 2,75 (d, J = 5,9, 1H), 2,55 (m, 2H), 2,3 (m, 1H), 2,1-1,3 (m, 24H), 1,23 (s, 3H), 1,20 (s, 3H). CMR (CDCl₃) 173,5, 158,7, 132,1, 131,5, 130,0, 129,5, 129,2, 123,3, 120,8, 117,7, 117,6, 111,4, 111,4, 78,6, 74,4, 72,4, 69,9, 67,6, 52,6, 51,7, 42,5, 34,0, 31,5, 29,4, 26,8, 26,6, 24,9,21,7.

EXEMPLO 3 (Referência): Síntese de cloprostenol-1-ol (7)



A: Éster isopropílico do ácido (5*Z*,13*E*)-
(9*S*,11*R*,15*R*)-11,15-bis(tetra-hidropiran-2-iloxi)-16-(3-
clorofenoxi)-9-hidroxi-17,18,19,20-tetranor-5,13-
prostadienólico (**34**)

Adicionou-se a solução de hidreto de diisobutilalumínio 1,5 M em tolueno (10 mL, 15 mmol) gota a gota a uma solução de 5,8 g (11,4 mmol) de lactona **16** em 55 mL de THF a -78°C. Após 1 h, adicionou-se 10 mL de metanol gota a gota e a mistura foi agitada durante 10 min a -78°C antes de ser aquecida até à temperatura ambiente. A mistura foi então vertida em 100 mL de uma solução de tartarato de potássio e sódio aquoso saturado/acetato de etilo 1/1 e agitada. Após separação das camadas, a fase aquosa foi extraída com acetato de etilo (2 x 40 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄, filtradas, concentradas e purificadas por cromatografia em gel de sílica (acetato de etilo/hexano, 3/2) para se obter 4,4 g (76%) do lactol **33**, que foi utilizado imediatamente no passo seguinte.

Adicionou-se uma solução de t-butóxido de potássio 1 M em THF (50,0 mL) gota a gota a 12,1 g (27,3 mmol) de sal de fosfônio **29** em 100 mL de THF a 0°C. Após 30 min, adicionou-se gota a gota uma solução de 4,4 g (8,6 mmol) de lactol **33** em 20 mL de THF e a mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A solução foi então vertida em 150 mL de uma mistura de acetato de etilo/NH₄Cl saturado 1/1. As camadas foram separadas e a

camada aquosa foi extraída com acetato de etilo (2 x 100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO_4 , filtradas, concentradas e o resíduo foi redissolvido em 80 mL de acetona. A este adicionou-se 6,5 g (45 mmol) de DBU seguido por 7,3 g (43 mmol) de iodeto de isopropilo. Após agitação de um dia para o outro, a reacção foi vertida em 100 mL de uma mistura de acetato de etilo/ NH_4Cl saturado 1/1. As camadas foram então separadas e a fase aquosa foi ainda extraída com acetato de etilo (2 x 100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO_4 , filtradas, concentradas e purificadas por cromatografia em gel de sílica (40% de acetato de etilo em hexano) para dar 2,92 g (53% a partir da lactona **16**) de éster **34**.

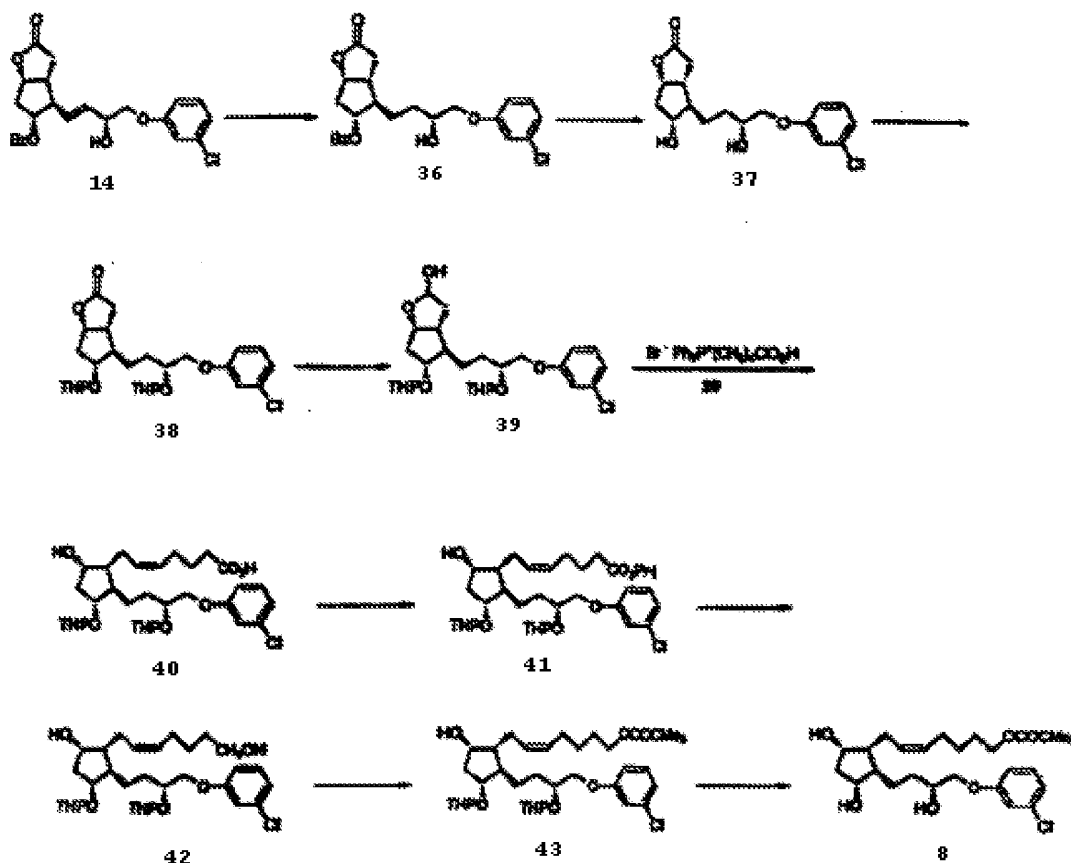
B: (5Z,13E)-(9S,11R,15R)-16-(3-Clorofenoxi)-
17,18,19,20-tetranor-9,11,15-tri-hidroxi-5,13-prostadienol
(7)

Adicionou-se uma solução de 500 mg (0,79 mmol) de **34** em 10 mL de THF gota a gota a 61 mg (1,60 mmol) de hidreto de alumínio e lítio em 20 mL de THF a 0°C. Após 40 min, a reacção foi vertida em 15 mL de NH_4Cl saturado e a mistura foi então extraída com acetato de etilo (3 x 40 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO_4 , filtradas e concentradas para dar 500 mg de **35** em bruto.

A uma solução de 500 mg de **35** em 20 mL de metanol adicionou-se 0,5 mL de HCl 2 M. Após 1 h, a reacção foi desactivada com 20 mL de NaHCO_3 saturado e a mistura foi

extraída com acetato de etilo (4 x 30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO_4 , filtradas e concentradas. A cromatografia em gel de sílica (EtOAc) deu 101 mg (31% a partir de **34**) de **7**. ^{13}C NMR (CDCl_3) 159,27 (C), 135,44 (CH), 134,82 (C), 130,64 (CH), 130,26 (CH), 128,23 (CH), 121,25 (CH), 115,07 (CH), 113,08 (CH), 77,35 (CH), 72,35 (CH), 71,90 (CH_2), 70,89 (CH), 62,22 (CH_2), 55,40 (CH), 49,87 (CH), 42,79 (CH_2), 31,83 (CH_2), 26,77 (CH_2), 25,60 (CH_2), 25,33 (CH_2). CI MS m/z calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{Cl}_1$ (MH^+) 411,1938, encontrada 411,1938.

EXEMPLO 4 (Referência): Síntese de pivalato de 13,14-di-hidrocloprostenol-1-ol (8)



A: (3a*R*, 4*R*, 5*R*, 6a*S*)-4-[(3*R*)-4-(3-Clorofenoxi)-3-hidroxibutil]-hexa-hidro-5-hidroxi-2*H*-ciclopenta[b]furan-2-ona (37):

Uma mistura de 2,4 g (5,4 mmol) de **14** e 250 mg de Pd/C a 10% (p/p) em 35 mL de acetato de etilo foi hidrogenada a 40 psi durante 1 h. Após filtração através de uma camada curta de Celite, o filtrado foi evaporado até 2,3 g (100%) do produto hidrogenado **36**.

O benzoato **36** em bruto foi dissolvido em 25 mL de metanol e adicionou-se 610 mg (4,4 mmol) de K₂CO₃. Após 3,5 h, a mistura foi vertida em 100 mL de água/acetato de etilo (1/1). As camadas foram separadas e a fase aquosa foi ainda extraída com acetato de etilo (2 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas. A cromatografia em gel de sílica (EtOAc) deu 1,50 g (82%) de **37** como um sólido branco, p.f. = 102,0-103,5°C. ¹H NMR 7,22 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,0-6,94 (m, 1H), 6,91-6,88 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 6,83-6,77 (m, 1H), 4,97 (dt, J = 3,0, 8,3 Hz, 1H), 4,12-3,91 (m, 3H), 3,82 (dd, J = 7,4, 9,0 Hz, 1H), 2,85 (dd, J = 8,0, 16,5 Hz, 1H), 2,6-1,4 (m, 11H).

B: (3a*R*, 4*R*, 5*R*, 6a*S*)-4-[(3*R*)-4-(3-Clorofenoxi)-3-(tetra-hidropiran-2-iloxi)butil]-hexa-hidro-5-(tetra-hidropiran-2-iloxi)-2*H*-ciclopenta[b]furan-2-ona (38)

Diol **37** (3,4 g, 10 mmol) e 2,2 g (26 mmol) de 3,4-di-hidro-2*H*-pirano foram dissolvidos em 80 mL de CH₂Cl₂ e adicionou-se 240 mg (1,3 mmol) de mono-hidrato do ácido *p*-toluenossulfônico a 0°C. Após 1 h, a reação foi vertida em 50 mL de NaHCO₃ saturado e a mistura foi extraída com CH₂Cl₂ (3 x 40 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄, filtradas, concentradas e o resíduo foi cromatografado em gel de sílica (hexano/acetato de etilo, 1/1) para se obter 4,5 g (87%) de éter bis-THP **38**.

C: Éster isopropílico do ácido (5*Z*)-(9*S*,11*R*,15*R*)-11,15-Bis(tetra-hidropiran-2-iloxi)-16-(3-clorofenoxi)-9-hidroxi-17,18,19,20-tetranor-5-prostenóico (41)

Adicionou-se uma solução de hidreto de diisobutilalumínio 1,5 M em tolueno (1,8 mL, 2,7 mmol) à solução de 1,05 g (2,06 mmol) de **38** em 10 mL de THF a -78°C. Após 1 h, adicionou-se 4 mL de metanol e a mistura foi aquecida a 25°C, depois foi vertida em 40 mL de acetato de etilo/ solução aquosa saturada de tartarato de potássio e sódio (1/1). As camadas foram separadas e a fase aquosa foi adicionalmente extraída com acetato de etilo (3 x 30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram depois secas sobre MgSO₄, filtradas, concentradas e o resíduo foi

cromatografado em gel de sílica (acetato de etilo) para dar 740 mg (70%) do lactol **39**.

Adicionou-se uma solução de *t*-butóxido de potássio 1,5 M em THF (8,6 mL, 8,6 mmol) gota a gota a uma mistura de 15 mL de THF e 1,92 g (4,33 mmol) de sal de fosfônio **29** a 0°C. Após agitação durante 1 h, adicionou-se gota a gota uma solução de 740 mg (1,45 mmol) de lactol **39** em 5 mL de THF e a reacção foi deixada a aquecer até 25°C de um dia para o outro. A mistura foi então vertida em 100 mL de acetato de etilo/NH₄Cl saturado (1/1). As camadas foram separadas e a fase aquosa foi adicionalmente extraída com acetato de etilo (2 x 70 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas para dar 1,6 g de ácido **40** em bruto.

Dissolveu-se ácido **40** em bruto (1,6 g) em 11 mL de acetona e arrefeceu-se a 0°C, em seguida, depois adicionou-se gota a gota 850 mg (5,6 mmol) de DBU à solução. A mistura resultante foi agitada durante 15 min a 0°C e 30 min a 25°C, após o que se adicionou 850 mg (5,0 mmol) de iodeto de isopropilo. A reacção foi agitada de um dia para o outro, vertida em 100 mL de acetato de etilo/NH₄Cl saturado (1/1). As camadas foram separadas e a fase aquosa foi adicionalmente extraída com acetato de etilo (2 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em gel de sílica (acetato de etilo/hexanos, 3/2) para dar 560 mg (61% a partir do lactol **39**) do éster isopropílico **41**.

D: Pivaloato de (5Z)-(9S,11R,15R)-16-(3-clorofenoxi)-17,18,19,20-tetranor-9,11,15-tri-hidroxi-5-prostenilo (8)

Adicionou-se uma solução de 400 mg (0,63 mmol) de **41** em 5 mL de THF gota a gota a uma suspensão de 35 mg (0,92 mmol) de hidreto de alumínio e lítio em 5 mL de THF a 0°C. Após 2 h, a reacção foi vertida em 50 mL de uma mistura de acetato de etilo/NaHCO₃ saturado 1/1. As camadas foram então separadas e a fase aquosa foi extraída com acetato de etilo (2 x 2 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em gel de sílica (acetato de etilo) para dar 350 mg (95%) do diol **42**.

Adicionou-se cloreto de pivaloílo (90 mg, 0,75 mmol) a uma mistura de 350 mg (0,60 mmol) de **42**, 60 mg (0,76 mmol) de piridina, 22 mg (0,18 mmol) de 4-(dimetilamino)piridina e 7 mL de CH₂Cl₂. Após 1,5 h, a mistura foi vertida em 30 mL de NH₄Cl saturado/acetato de etilo (1/1). As camadas foram então separadas e a fase aquosa foi extraída com acetato de etilo (2 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄, filtradas, concentradas e purificadas por cromatografia em gel de sílica (acetato de etilo/hexano, 3/2) para dar 370 mg (93%) do pivaloato **43**.

Adicionou-se água (10 gotas) e HCl concentrado (3 gotas) a uma solução de 370 mg (0,56 mmol) de **43** em 5 mL de metanol. Após agitação de um dia para o outro, a reacção foi desactivada pela adição de 20 mL de NaHCO₃ saturado e a mistura foi extraída com acetato de etilo (3 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas. O resíduo foi cromatografado em gel de sílica (acetato de etilo/hexano, 3/2) para se obter 165 mg (59%) do triol **8**. ¹³C NMR (CDCl₃) 178,77 (C), 159,27 (C), 134,80 (C), 130,20 (CH), 128,62 (CH), 121,19 (CH), 114,97 (CH), 112,97 (CH), 78,50 (CH), 74,46 (CH), 72,31 (CH₂), 69,86 (CH), 64,16 (CH₂), 52,53 (CH), 51,67 (CH), 42,50 (CH₂), 31,51 (CH₂), 29,40 (CH₂), 28,10 (CH₂), 27,12 (CH₃), 26,77 (CH₂), 26,65 (CH₂), 25,77 (CH₂). CI MS, *m/z* calculada para C₂₇H₄₁O₆Cl₁ (MH⁺), 497,2670, encontrada 497,2656.

Os estudos pormenorizados nos Exemplos 5-9 seguintes compararam a actividade de abaixamento da IOP e os efeitos secundários de cinco compostos: A) Cloprostenol, éster isopropílico; B) Fluprostenol, éster isopropílico; C) 16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor PGF_{2α}, éster isopropílico; D) 17-fenil-18,19,20-trinor PGF_{2α}, éster isopropílico e E) 13,14-Di-hidro-17-fenil-18,19,20-trinor PGF_{2α}, éster isopropílico (latanoprost). As estruturas destes compostos estão apresentadas na Tabela 2 a seguir.

Tabela 2

	NOME DO COMPOSTO	ESTRUTURA DO COMPOSTO
A	Cloprostenol, éster isopropílico	
B	Fluprostenol, éster isopropílico	
C	16-Fenoxi-17,18,19,20-tetranor PGF _{2α} , éster isopropílico	
D	17-Fenil-18,19,20-trinor PGF _{2α} , éster isopropílico	
E	13,14-Di-hidro-17-fenil-18,19,20-trinor PGF _{2α} , éster isopropílico	

Como é evidente na Tabela 2, os cinco compostos diferem apenas ligeiramente na estrutura; no entanto, como

os Exemplos 5 e 6 vão mostrar, essas aparentemente ligeiras diferenças estruturais produzem efeitos de abaixamento da IOP e níveis de hiperemia muito diferentes

EXEMPLO 5

Os compostos **A-E** (Tabela 2, acima) foram testados quanto a hiperemia no cobaio. O objectivo do modelo de hiperemia conjuntiva do cobaio é proporcionar uma indicação de rastreio primário do potencial de uma prostaglandina para induzir hiperemia conjuntiva em seres humanos.

Os cobaios foram mantidos nas suas gaiolas durante o estudo e retirados só para pontuação e administração. Os olhos foram avaliados utilizando uma lente de aumento com iluminação fluorescente e as pontuações de hiperemia conjuntiva foram registadas em relação à conjuntiva bulbar superior de acordo com os seguintes critérios:

0 = Aparência normal de vasos no limbo e no músculo recto superior

+1 = Alargamento dos vasos normalmente visíveis no limbo e no músculo recto superior

+2 = Ramificação de vasos no limbo, vasos novos visíveis

+3 = Vasos novos visíveis em áreas da conjuntiva bulbar aberta

+4 = Vermelhidão difusa em áreas da conjuntiva bulbar aberta

As pontuações de 0 ou 1 indicaram ausência de hiperemia e as pontuações de 2-4 indicaram hiperemia (indicando uma pontuação de 4 a maior hiperemia). Só foram permitidas pontuações inteiras para minimizar a subjectividade.

As observações basais foram feitas antes da administração unilateral com uma alíquota de 10 µL de cada formulação de teste de prostaglandina ou a formulação de controlo, seguida por observações à 1, 2, 3 e 4 horas após a administração. Os grupos tipicamente continham quatro animais, mas variaram até oito animais por grupo. Os resultados do estudo estão apresentados na Tabela 3, adiante, como a frequência percentual de cada pontuação, e na Figura 1 como a incidência percentual de hiperemia, definida como a percentagem de pontuações de +2 ou +3 em relação ao número total de observações para cada dose.

Tabela 3: Hiperemia conjuntiva do cobaio**

Composto (éster isopropílico)	Dose de Prostaglandina																			
	0,03 µg					0,1 µg					0,3 µg					1,0 µg				
	Pontuação				N*	Pontuação				N*	Pontuação				N*	Pontuação				N*
	0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3		0	1	2	3	
A (Cloprostenol)	40	60	0	0	5	60	33	7	0	23	23	61	13	3	21	18	59	19	4	23
B (Fluprostenol)	17	70	13	0	6	12	88	0	0	6	17	50	29	4	6	21	60	13	6	12
C (16-Fenoxi-17,18,19,20-tetranorPGF _{2α})	33	54	13	0	6	4	71	25	0	6	0	0	62	38	6	0	4	33	63	6
D (17-Fenil-18,19,20-trinor PGF _{2α})	46	54	0	0	6	23	62	13	2	12	10	61	27	2	12	15	56	17	12	12
E (13,14-Di-hidro-17-fenil-18,19,20-trinor PGF _{2α})	80	20	0	0	5	75	25	0	0	5	40	60	0	0	5	39	56	6	0	9
* Número de animais testados																				
** Os números indicam a incidência percentual para essa pontuação																				

Discussão:

O composto **C** (16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor PGF_{2α}, éster isopropílico) produz hiperemia significativa em doses baixas e nas doses de 0,3 e 1,0 g, todos os olhos receberam uma ou mais pontuações de +3. O composto **D** (17-fenil-18,19,20-trinor PGF_{2α}, éster isopropílico) produz menos hiperemia do que o composto **C**, mas significativamente mais do que composto **E** (13,14-di-hidro-17-fenil-18,19,20-trinor PGF_{2α}, éster isopropílico), que produz apenas hiperemia leve. A hiperemia produzida pelo composto **A** (cloprostenol, éster isopropílico) e composto **B** (fluprostenol, éster isopropílico) parece ser intermédia entre a do composto **D** e do composto **E**, mas este grau de hiperemia também é leve e não pode ser distinguido do que é produzido pelo composto **E**.

EXEMPLO 6

No estudo apresentado a seguir, os compostos AE (Tabela 2, acima) foram testados quanto ao efeito de abaixamento da IOP em olhos de macacos *cynomolgus*.

Os olhos do lado direito dos macacos *cynomolgus* utilizados neste estudo foram previamente submetidos a trabeculoplastia a laser para induzir hipertensão ocular no

olho tratado com laser. Os animais foram treinados para se sentar em cadeiras de retenção e condicionados a aceitar procedimentos experimentais sem contenção química. A IOP foi determinada com um pneumatonómetro após anestesia leve da córnea com proparacaína diluída. O protocolo de ensaio incluiu um regime de tratamento de cinco doses por causa da resposta retardada típica a prostaglandinas. As formulações de teste designadas foram administradas nos olhos do lado direito submetidos a laser, e os olhos normais do lado permaneceram não tratados, embora fossem feitas medições da IOP. Os valores basais da IOP foram determinados antes do tratamento com a formulação de teste e depois determinou-se a IOP desde 1 até 7 horas após a primeira dose, 16 horas após a quarta dose, e 1 a 4 horas após a quinta dose. Os resultados estão apresentados nas Tabelas 4 e 5, a seguir, e nas Figuras 2 e 3, como a redução percentual média da IOP em relação ao valor basal $\pm$ MEP. As doses de prostaglandina são microgramas de composto contidos em cada tratamento com 10 μ L da formulação de teste. Na Tabela 4, foi comparada a mesma quantidade (0,3 μ g) de cada um dos compostos **A-E** quanto ao abaixamento da IOP. Na Tabela 5, foram comparadas várias quantidades de composto **A** (0,3 e 1,0 μ g) contra várias quantidades de composto **E** (0,3, 1,0 e 3,0 μ g) para determinar as respostas à dose dos dois compostos diferentes.

Tabela 4: Redução percentual da IOP em macacos cynomolgus submetidos a laser

Composto (éster isopropílico)	IOP basal (mm Hg)	Redução percentual da IOP (Horas após a última dose/Dose#)			
		16/4	2/5	4/5	6/5
A (Cloprostenol)	36,9	23,6 ± 3,3	30,2 ± 4,5	31,2 ± 6,8	24,4 ± 6,9
B (Fluprostenol)	41,6	18,4 ± 5,9	31,2 ± 3,7	30,3 ± 3,8	26,6 ± 3,6
C (16-Fenoxi-17,18,19,20-tetranorPGF _{2α})	38,2	30,2 ± 4,4	25,3 ± 4,5	23,6 ± 3,8	28,9 ± 3,0
D (17-Fenil-18,19,20-trinor PGF _{2α})	40,8	25,6 ± 2,6	36,0 ± 2,4	39,8 ± 3,1	30,3 ± 2,8
E (13,14-Di-hidro-17-fe-nil-18,19,20-trinor PGF _{2α})	39,7	7,6 ± 2,9	3,6 ± 2,7	7,5 ± 2,7	8,0 ± 3,4

Tabela 5: Comparação da redução percentual da IOP

Composto	Dose (µg)	IOP basal (mm Hg)	Redução percentual da IOP (Horas após a última dose/Dose#)			
			16/4	2/5	4/5	6/5
A*	0,3	36,9	23,6 ± 3,3	30,2 ± 4,5	31,2 ± 6,8	24,4 ± 6,9
A	1	39,6	34,8 ± 4,5	36,7 ± 5,8	38,7 ± 5,9	35,8 ± 5,1
E	0,3	39,7	7,6 ± 2,9	3,6 ± 2,7	7,5 ± 2,7	8,0 ± 3,4
E**	1	38,9	23,2 ± 3,6	22,0 ± 4,0	18,8 ± 5,2	20,2 ± 4,0
E	3	30,1	11,6 ± 6,5	17,6 ± 5,8	13,1 ± 5,0	12,7 ± 5,0
* Cloprostenol, éster isopropílico						
** 13,14-Di-hidro-17-fenil-18,19,20-trinor PGF _{2α} , éster isopropílico						

Discussão:

A Tabela 4 mostra que os compostos **A**, **B**, **C** e **D** produzem graus semelhantes de redução da IOP com doses de 0,3 µg; no entanto, o composto **E** é essencialmente inactivo nesta dose.

Na Tabela 5, verifica-se que a redução da IOP com 1 µg de composto **A** é maior do que a produzida por 0,3 µg de composto **A** e a resposta a qualquer destas doses de composto **A** é maior do que a redução máxima produzida por qualquer das doses de composto **E**. Estas observações indicam que o composto **A** (cloprostenol, éster isopropílico) é tanto mais potente como produz uma maior resposta máxima para a redução da IOP do que composto **E** (13,14-di-hidro-17-fenil-18,19,20-trinor PGF_{2α}).

EXEMPLO 7

Sabe-se que os análogos de PGF_{2α} contraem esfíncter da íris de gatos e este ensaio é uma referência genericamente aceite da actividade. Por esta razão, o diâmetro da pupila de gatos pode ser utilizado para definir a actividade dos análogos de PGF_{2α} e, como demonstrado por Stjernschantz e Resul (*Drugs Future*, 17:691-704 (1992)), prever a potência de redução da IOP.

Os compostos da presente invenção foram portanto rastreados quanto à constrição da pupila no gato. Os dados para os compostos **6**, **7** e **8** estão apresentados na Tabela 6, adiante. A resposta é quantificada como valores da Área₁₋₅ (área sob a curva do diâmetro da pupila em função do tempo de 1-5 horas), e a dose da resposta equivalente (ED₅) é calculada a partir da sua relação de resposta à dose.

Tabela 6: Resposta do diâmetro da pupila do gato

Composto	ED ₅ (µg)
Éster isopropílico de PGF _{2α}	0,02
Éster isopropílico de cloprostenol	0,01
6	0,2
7	0,02
8	0,06

Discussão:

Os dois compostos padrão, éster isopropílico de PGF_{2α} e éster isopropílico de cloprostenol, produziram uma alteração acentuada do diâmetro da pupila do gato, apresentando valores de ED₅ de 0,02 e 0,01 µg, respectivamente. O composto **7** (cloprostenol-1-ol) e o composto **8** (pivaloato de 13,14-di-hidrocloprostenol-1-ol), apresentaram potência praticamente equivalente. O éster isopropílico de 13,14-di-hidrofluprostenol (composto **6**) era aproximadamente uma ordem de grandeza menos potente, com uma ED₅ de 0,2 µg.

EXEMPLO 8

No estudo apresentado a seguir, o composto **6** (Tabela 1, acima) foi testado quanto ao efeito de abaixamento da IOP em olhos de macacos cynomolgus.

Os olhos do lado direito dos macacos cynomolgus

utilizados neste estudo foram previamente submetidos a trabeculoplastia a laser para induzir hipertensão ocular no olho submetido a laser. Os animais tinham sido treinados para se sentar em cadeiras de retenção e condicionados a aceitar procedimentos experimentais sem contenção química. A IOP foi determinada com um pneumatonómetro após anestesia leve da córnea com proparacaína diluída. O protocolo do ensaio incluiu um regime de tratamento de cinco doses por causa da resposta retardada típica a prostaglandinas. As formulações de teste designadas foram administradas nos olhos do lado direito submetidos a laser, e os olhos do lado esquerdo normais permaneceram não tratados, embora fossem feitas as medições da IOP. Os valores da IOP basal foram determinados antes do tratamento com a formulação de teste e, em seguida, a IOP foi determinada de 1 a 7 horas após a primeira dose, 16 horas após a quarta dose e 1 a 4 horas após a quinta dose.

A dose da resposta equivalente (ED_{20}) é calculada a partir da relação da resposta à dose como sendo a dose que produz uma redução de pico de 20% da IOP.

Tabela 7: Resposta da IOP no macaco

Composto	ED_{20} (μ g)
Éster isopropílico de $PGF_{2\alpha}$	0,4
6	0,3

Discussão:

Como se pode observar na Tabela 7, acima, o composto **6**, o análogo de 13,14-dihidro do fluprostenol, era bastante potente no modelo da IOP no macaco, produzindo uma redução de 20% a 0,3 µg. Este foi ainda mais potente do que o composto padrão, éster isopropílico de PGF_{2α}.

EXEMPLO 9

As formulações 1-8 seguintes são composições farmacêuticas representativas para utilização tópica no abaixamento da pressão intra-ocular. Cada uma das Formulações 1 a 8 pode ser formulada de acordo com procedimentos conhecidos pelos especialistas na matéria.

FORMULAÇÃO 1 (Referência)	
Ingrediente	Quantidade (% em peso)
Éster isopropílico de cloprostenol (Tabela 2, Composto A)	0,002
Dextrano 70	0,1
Hidroxipropil metilcelulose	0,3
Cloreto de sódio	0,77
Cloreto de potássio	0,12
EDTA dissódico (edetato dissódico)	0,05
Cloreto de benzalcônio	0,01
HCl e/ou NaOH	pH 7,2-7,5
Água purificada	q.s. para 100%

FORMULAÇÃO 2 (Referência)	
Ingrediente	Quantidade (% em peso)
Cloprostenol, éster <i>t</i> -butílico	0,01
Fosfato de sódio monobásico	0,05
Fosfato de sódio dibásico (anidro)	0,15
Cloreto de sódio	0,75
EDTA dissódico (edetato dissódico)	0,01
Cloreto de benzalcônio	0,02
Polissorbato 80	0,15
HCl e/ou NaOH	pH 7,3-7,4
Água purificada	q.s. para 100%

FORMULAÇÃO 3 (Referência)	
Ingrediente	Quantidade (% em peso)
Cloprostenol, éster metílico	0,001
Dextrano 70	0,1
Hidroxipropil metilcelulose	0,5
Fosfato de sódio monobásico	0,05
Fosfato de sódio dibásico (anidro)	0,15
Cloreto de sódio	0,75
EDTA dissódico (edetato dissódico)	0,05
Cloreto de benzalcônio	0,01
HCl e/ou NaOH	pH 7,3-7,4
Água purificada	q.s. para 100%

FORMULAÇÃO 4 (Invenção)	
Ingrediente	Quantidade (% em peso)
Fluprostenol, éster isopropílico (Tabela 2, Composto B)	0,003
Fosfato de sódio monobásico	0,05
Fosfato de sódio dibásico (anidro)	0,15
Cloreto de sódio	0,75
EDTA dissódico (edetato dissódico)	0,05
Cloreto de benzalcônio	0,01
HCl e/ou NaOH	pH 7,3-7,4
Água purificada	q.s. para 100%

FORMULAÇÃO 5 (Referência)	
Ingrediente	Quantidade (% em peso)
Composto 5 (Tabela 1)	0,002
Dextrano 70	0,1
Hidroxipropil metilcelulose	0,3
Cloreto de sódio	0,77
Cloreto de potássio	0,12
EDTA dissódico	0,05
Cloreto de benzalcônio	0,01
HCl e/ou NaOH	pH 7,2-7,5
Água purificada	q.s. para 100%

FORMULAÇÃO 6 (Referência)	
Ingrediente	Quantidade (% em peso)
Composto 6 (Tabela 1)	0,01
Fosfato de sódio monobásico	0,05
Fosfato de sódio dibásico (anidro)	0,15
Cloreto de sódio	0,75
EDTA dissódico	0,01
Cloreto de benzalcônio	0,02
Polissorbato 80	0,15
HCl e/ou NaOH	pH 7,3-7,4
Água purificada	q.s. para 100%

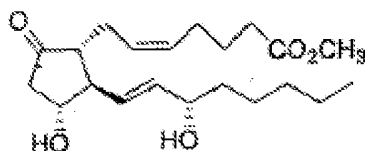
FORMULAÇÃO 7 (Referência)	
Ingrediente	Quantidade (% em peso)
Composto 7 (Tabela 1)	0,001
Dextrano 70	0,1
Hidroxipropil metilcelulose	0,5
Fosfato de sódio monobásico	0,05
Fosfato de sódio dibásico anidro	0,15
Cloreto de sódio	0,75
EDTA dissódico	0,05
Cloreto de benzalcônio	0,01
NaOH e/ou HCl	pH 7,3-7,4
Água purificada	q.s. para 100%

FORMULAÇÃO 8 (Referência)	
Ingrediente	Quantidade (% em peso)
Composto 8 (Tabela 1)	0,003
Fosfato de sódio monobásico	0,05
Fosfato de sódio dibásico (anidro)	0,15
Cloreto de sódio	0,75
EDTA dissódico	0,05
Cloreto de benzalcónio	0,01
HCl e/ou NaOH	pH 7,3-7,4
Água purificada	q.s. para 100%

Lisboa, 13 de Julho de 2012

REIVINDICAÇÕES

1. Composição oftálmica tópica para utilização no tratamento de glaucoma e hipertensão ocular que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de éster isopropílico de fluprostenol, com a condição de que a composição não inclui a seguinte composição: composto (F) a 0,0001% em peso, éster isopropílico de fluprostenol a 0,001% em peso, cloreto de benzalcônio a 0,01% em peso, dextrano 70 a 0,1% em peso, edetato dissódico a 0,05% em peso, cloreto de potássio a 0,12% em peso, cloreto de sódio a 0,77% em peso, hidroxipropilmetilcelulose a 0,3% em peso, HCl e/ou NaOH para ajustar o pH, e água purificada q.s. para 100%, em que o composto (F) tem a seguinte fórmula:



2. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que a concentração de éster isopropílico de fluprostenol está entre 0,00003 e 3% em peso.

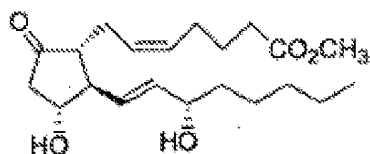
3. Composição de acordo com a reivindicação 2, em que a concentração de éster isopropílico de fluprostenol está entre 0,0003 e 0,3% em peso.

4. Composição de acordo com a reivindicação 3,

em que a concentração de éster isopropílico de fluprostenol está entre 0,003 e 0,03% em peso.

5. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que a composição consiste em éster isopropílico de fluprostenol e um veículo oftálmico adequado.

6. Utilização de éster isopropílico de fluprostenol para o fabrico de um medicamento para aplicação tópica para o tratamento de glaucoma e hipertensão ocular, com a condição de que o medicamento não inclui a seguinte composição: composto (F) 0,0001% em peso, éster isopropílico de fluprostenol 0,001% em peso, cloreto de benzalcónio 0,01% em peso, dextrano 70 0,1% em peso, edetato dissódico 0,05% em peso, cloreto de potássio 0,12% em peso, cloreto de sódio 0,77% em peso, hidroxipropilmetilcelulose 0,3% em peso, HCl e/ou NaOH para ajustar o pH e água purificada q.s. para 100%, em que o composto (F) tem a fórmula seguinte:



7. Utilização de acordo com a reivindicação 6, em que o medicamento consiste em éster isopropílico de fluprostenol e um veículo oftálmico adequado.

Lisboa, 13 de Julho de 2012

Figura 1
Hiperemia conjuntiva no cobaio

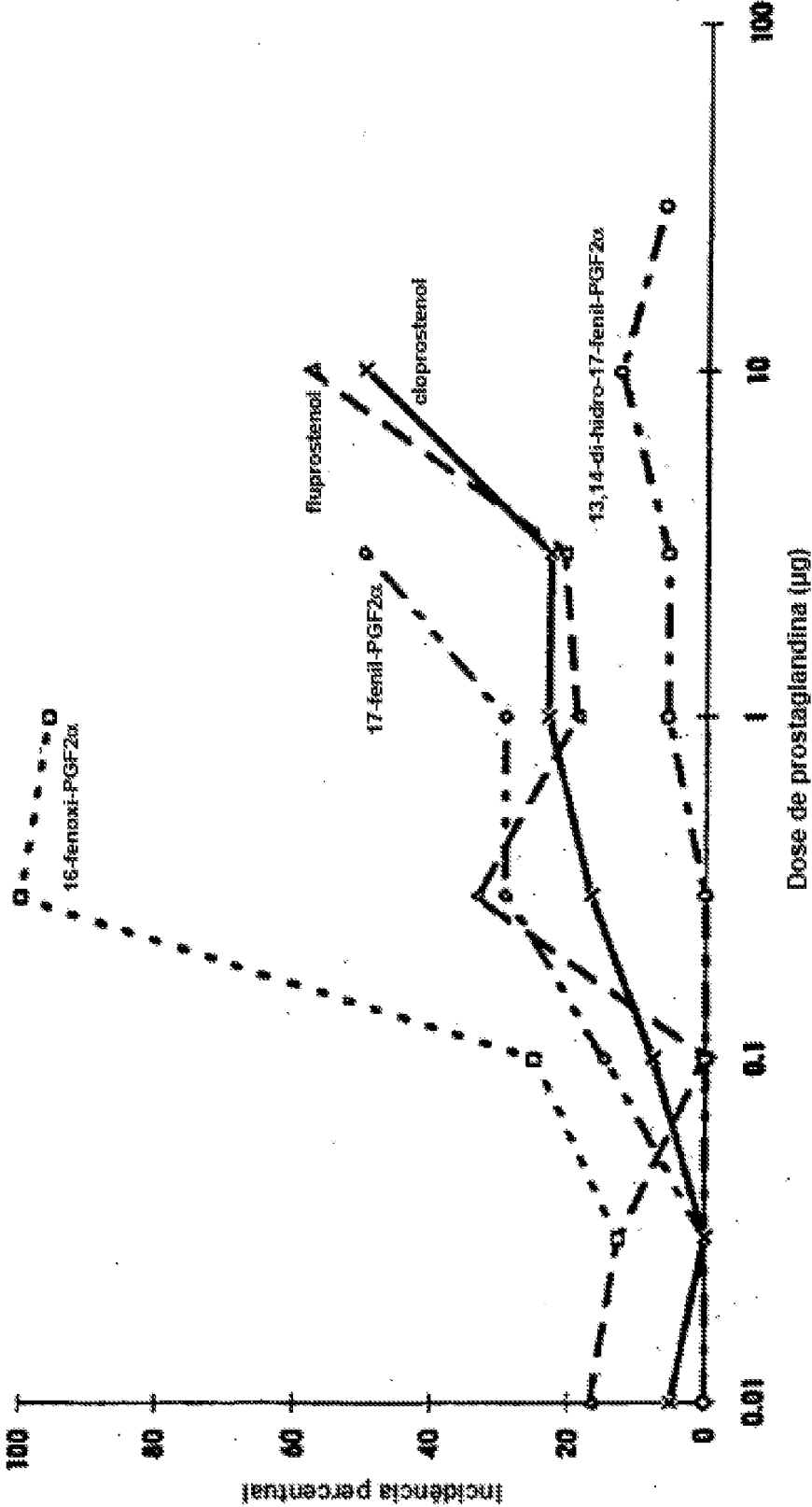


Figura 2
Pressão intraocular no macaco
Dose de prostaglandina = 0,3 µg

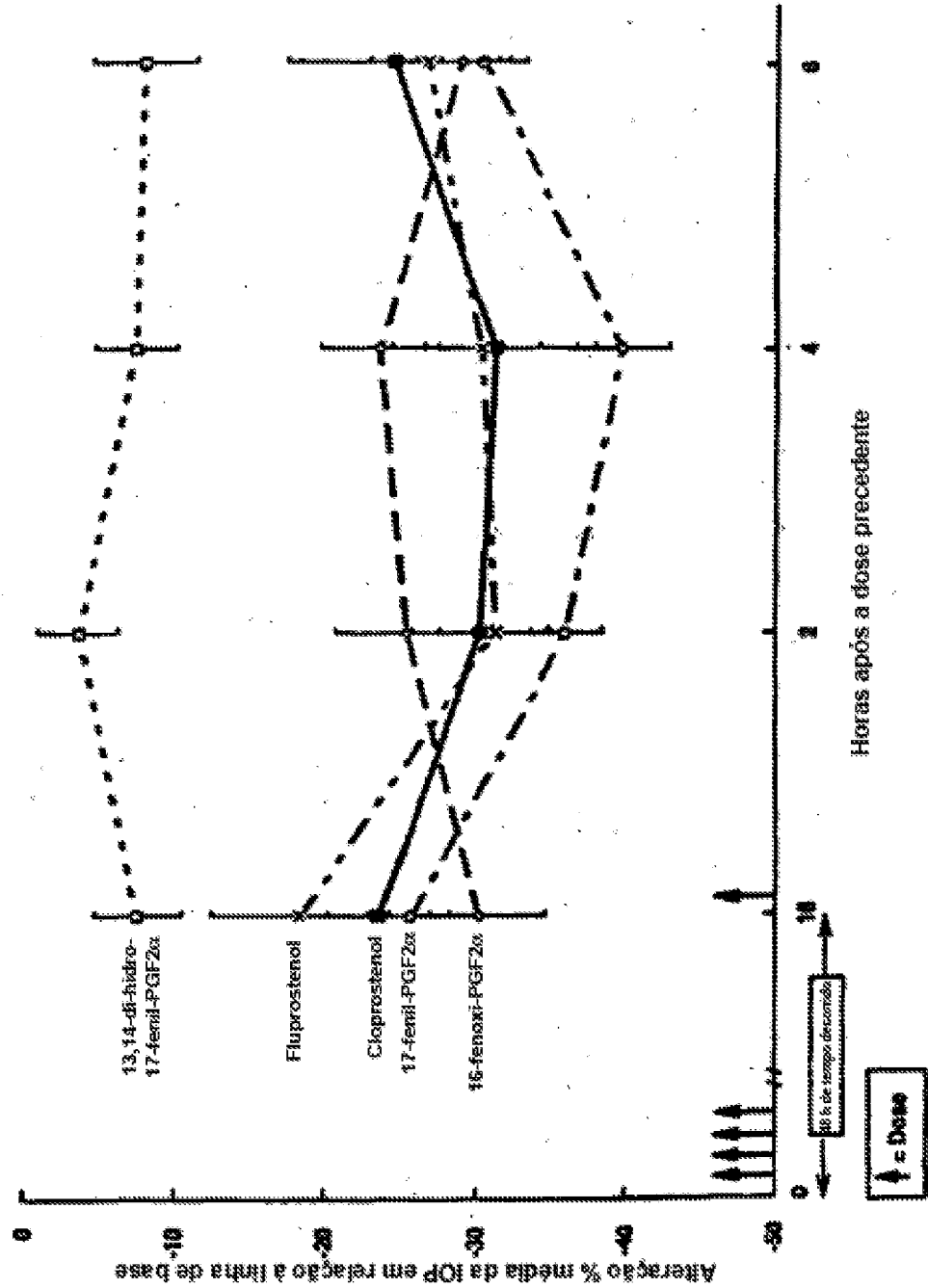
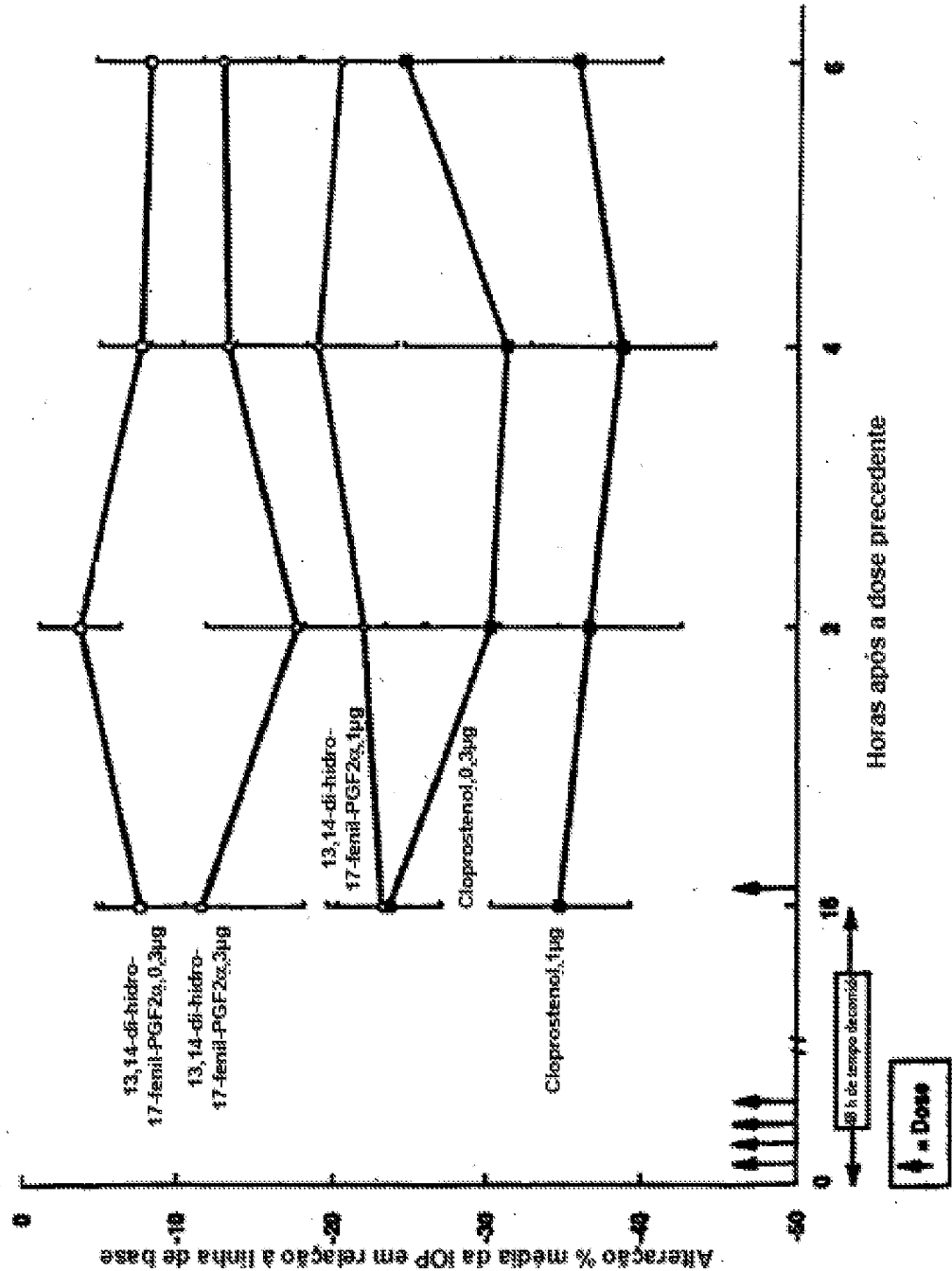


Figura 3
Pressão intraocular no macaco



REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- * EP 364417 A1
- * EP 330511 A2
- * EP 435682 A2
- * EP 0503800 A
- * US 4321275 A

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- * The Merck index. 1989, 375
- * The Merck index. 1989, 656-657
- * O.F. Woodward et al. *Journal of Lipid Mediators*, 1993, vol. 6, 545-553
- * STJERNSCHANTZ ; RESUL. *Drugs Future*, 1992, vol. 17, 691-704