



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS Y FARMACOLOGIA DE PROSTAGLANDINAS MODIFICADAS

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A
Teresa Irma Bravo Arguollo
MEXICO, D. F. 1977



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

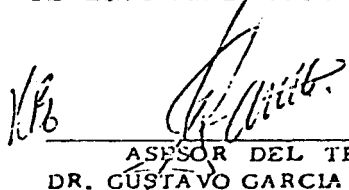
J U R A D O :

PRESIDENTE: MA. DEL CONSUELO HIDALGO MONDRAGON
VOCAL: JUAN JOSE MANDOKY WEISTNER
SECRETARIO: GUSTAVO GARCIA DE LA MORA
1er. SUPLENTE: GLORIA PEREZ DE GUZMAN
2o. SUPLENTE: LUIS ANGEL MALDONADO GRANIEL

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA: DIVISION DE ESTUDIOS
SUPERIORES

FACULTAD DE QUIMICA


SUSTENTANTE
TERESA IRMA BRAVO ARGUELLO


ASESOR DEL TEMA
DR. GUSTAVO GARCIA DE LA MORA

A MIS PADRES

CON AMOR Y AGRADECIMIENTO

A MIS HERMANOS
CON CARÍÑO

A FAUSTO
CON GRATITUD POR SU ESTIMULO
PARA SEGUIR ADELANTE

A MIS AMIGOS
CON AFECTO Y ESTIMACION

AL DR. GUSTAVO GARCIA
CON SINCERO AGRADECIMIENTO POR
SU VALIOSA ORIENTACION EN LA ELA -
BORACION DE ESTA TESIS

A LA MAESTRA ELVIRA SANTOS
CON AFECTO Y ADMIRACION POR SU APOYO
QUE SIEMPRE ME HA BRINDADO

A MIS MAESTROS
CON GRATITUD POR LOS
CONOCIMIENTOS QUE RE-
CIBI DE ELLOS.

SINTESIS Y FARMACOLOGIA DE PROSTAGLANDINAS MODIFICADAS

I N D I C E

	Pág.
Introducción-----	1
CAPITULO I Antecedentes -	
1.1. Historia -----	3
1.2. Descripción y nomenclatura-----	4
1.3. Propiedades farmacológicas de las Prostaglan- dinas naturales-----	8
1.4. Síntesis Químicas más importantes de Prosta- glandinas naturales-----	17
1.5. Justificación de nuevas rutas sintéticas para la obtención de Prostaglandinas modificadas-----	24
Parte Química	
CAPITULO II Síntesis de Prostaglandinas Modificadas-----	25
Parte Farmacológica	
CAPITULO III Acción Comparativa de las Prostaglandinas Modifi- cadas con las naturales-----	138
CAPITULO IV Aplicaciones Terapéuticas -----	174
CAPITULO V Conclusiones -----	180
Bibliografía	

INTRODUCCION

Las prostaglandinas son sustancias pertenecientes a un grupo de lípidos biológicamente activos que han sido encontrados en numerosos tejidos, flúidos y sistemas del organismo humano así como en diversas especies de animales. Se ha mostrado que este nuevo grupo de compuestos intervienen en una serie de funciones fisiológicas, motivo por lo que han despertado gran interés en la química y la medicina.

Estas sustancias son de extraordinario interés debido a sus efectos en el sistema reproductor femenino y masculino, sistema cardiovascular, sistema respiratorio, sistema gastrointestinal, músculo liso, metabolismo de lípidos y otros.

A través de diferentes estudios e investigaciones, se ha demostrado que estas sustancias son de gran utilidad como abortivos para control de la natalidad, en el tratamiento de la hipertensión arterial, en la prevención de trombosis, infartos del miocardio, como estimulantes del músculo liso, tratamiento de asma bronquial, preventivos en úlceras pépticas y gastrointestinales, así como para otros fines de tipo farmacológico, y aunque en la actualidad sólo tienen uso terapéutico potencial, se piensa que en un futuro próximo tendrán una aplicación terapéutica más generalizada.

Recientemente en diversas instituciones y centros científicos de varios países se han estado desarrollando nuevas rutas sintéticas para

obtener "Prostaglandinas modificadas", quitando, cambiando o adicionando grupos funcionales en la estructura química de las prostaglandinas naturales, con la finalidad de obtener una mayor potencia, efectos más prolongados, una actividad biológica más específica y reducir el número de efectos colaterales.

Por resultados obtenidos después de la aplicación clínica de algunas prostaglandinas modificadas, se ha comprobado una mayor especificidad en cuanto a su actividad biológica, tienen efectos más prolongados y presentan una disminución notable en sus efectos colaterales con respecto a las prostaglandinas naturales.

El objetivo de esta Tesis es presentar las diferentes rutas sintéticas desarrolladas para la obtención de prostaglandinas modificadas y también dar a conocer en forma comparativa las ventajas que desde el punto de vista farmacológico, presentan dichas prostaglandinas sobre las naturales.

I. ANTECEDENTES

1.1 Historia

La historia de las prostaglandinas se inició en 1913 cuando Baltiz y Boulet encontraron que los extractos de próstata humana tenían un efecto depresor en la presión sanguínea.⁽¹⁾ La primer referencia definitiva a la existencia de las prostaglandinas fue reportada en 1930 cuando Kurzrok y Lieb mostraron que el semen humano fresco era capaz de contraer o estimular el útero humano,⁽²⁾ fue de esta manera como se tuvo el primer indicio definitivo de que algunas sustancias biológicamente activas se encontraban presentes en el semen humano.

Independientemente W. Goldblatt en Inglaterra y Von Euler en Suiza en los años de 1933-1935, observaron y estudiaron la presencia de un agente vasodepresor y estimulante de músculo liso, el cual se encontraba presente en el plasma seminal humano y en glándulas vesiculares de ganado (carneros); Von Euler mostró que la actividad biológica era debido a una sustancia lipídica soluble con propiedades ácidas; esta sustancia activa fue llamada prostaglandina.⁽³⁾

Durante aproximadamente 30 años la investigación de estos compuestos sufrió un receso debido a la segunda guerra mundial y aunque en 1946 otros investigadores continuaron el estudio de estas sustancias, no se lograron grandes avances debido a la dificultad que presentaba su aislamiento y purificación.

Las prostaglandinas fueron aisladas y diferenciadas por primera vez en 1957 por Bergström, Sjövall y Samuelson, pudiendo aislar y diferenciar 13 sustancias diferentes (Esquema 1), todas ellas derivadas de un compuesto llamado ácido prostanoico; primero fueron aisladas de glándulas prostáticas de carnero, después de plasma seminal humano y en los últimos años se han logrado aislar de diversos tejidos.⁽⁴⁾

En 1962 fue establecida la estructura química de las prostaglandinas y en este mismo año se probó su actividad biológica y fue entonces cuando los efectos fisiológicos se atribuyeron a este tipo de sustancias de manera definitiva.⁽⁵⁾

En 1963 empezó el interés por las prostaglandinas y varios investigadores mostraron que estas sustancias se encontraban en extractos de varios tejidos como constituyentes activos.

En 1966 se iniciaron los trabajos de investigación y síntesis química total de estos compuestos.

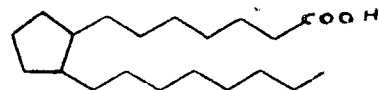
Actualmente se continúa investigando en forma intensa en diferentes centros de investigación y es de esperarse que en los próximos años se vean nuevos e interesantes avances en las síntesis químicas, actividad biológica y farmacología de estos compuestos.

1.2 Descripción y Nomenclatura.

La primera investigación química que se efectuó para elucidar la estructura de las prostaglandinas fue llevada a cabo por Bergström en 1949.⁽⁶⁾ Por medio de ultramicroanálisis y espectro de masas se probó que

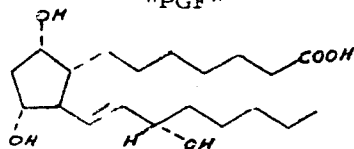
ESQUEMA 1

5.

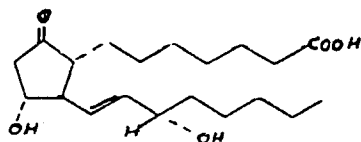


Acido Prostanico

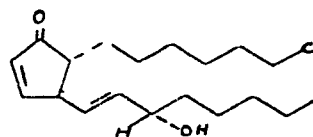
"PGF"



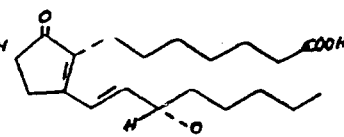
"PGE"



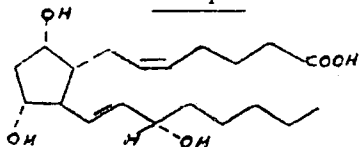
"PGA"



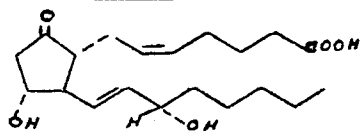
"PGB"



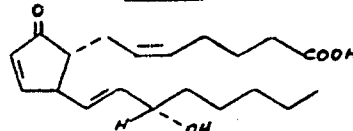
PGF₁



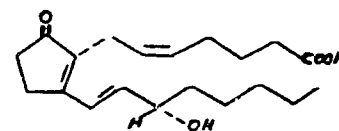
PGE₁



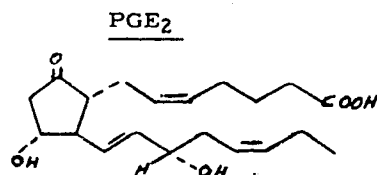
PGA₁



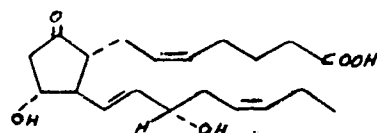
PGB₁



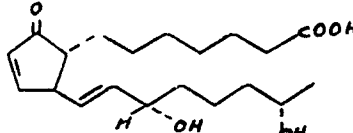
PGF₂



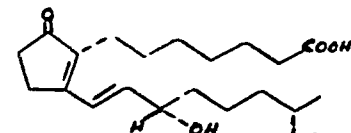
PGE₂



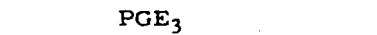
PGA₂



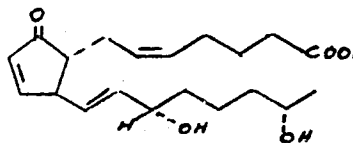
PGB₂



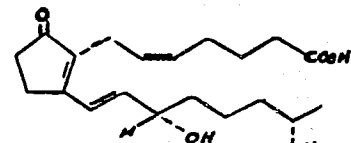
PGE₃



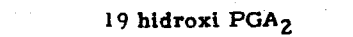
19 hidroxi PGA₁



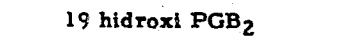
19 hidroxi PGB₁



19 hidroxi PGA₂



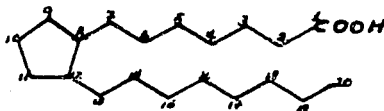
19 hidroxi PGB₂



estas sustancias tenían fórmulas empíricas de $C_{20}H_{34}O_5^{(7)}$; sus estructuras completas se lograron elucidar a través de varias degradaciones y modificaciones utilizando espectroscopía de masas en combinación con cromatografía de gases;^{(8) (9)} pero fué hasta 1962 como ya se mencionó anteriormente cuando se logró elucidar en forma completa su estructura química.

Todas las prostaglandinas poseen el esqueleto básico del ácido prostanoico el cual es un ácido carboxílico de 20 átomos de carbono con un anillo de ciclopentano unido a dos cadenas alifáticas.

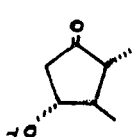
La nomenclatura para denominarlas se basa tomando en consideración el origen de estas sustancias con el ácido prostanoico el cuál es numerado de la siguiente manera.



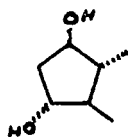
Acido Prostanoico

Las diferentes prostaglandinas naturales que se han logrado aislar se clasifican en 4 familias "A", "B", "E" y "F". Estas a su vez se dividieron en 3 series dependiendo del número de insaturaciones en las cadenas laterales; las prostaglandinas de las familias "E" y "F" son denominadas prostaglandinas primarias, las restantes recibieron la denominación de prostaglandinas secundarias por considerarse que resultan de transposiciones o deshidrataciones, que sufren las prostaglandinas "E" y "F" primarias.

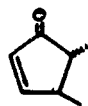
(Familias)



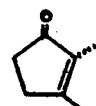
PGE



PGF



PGA



PGB

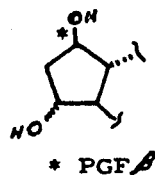
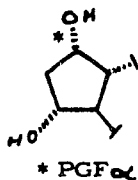
Prostaglandinas Primarias

Prostaglandinas Secundarias

La diversidad de prostaglandinas está determinada por el estado de oxidación del anillo ciclopentano, y por las insaturaciones en las cadenas; los diferentes grados de insaturación en las cadenas que se encuentran unidas al anillo de ciclopentano dan lugar a las diferentes series las cuales se identifican por un subíndice 1-2-3.

Las prostaglandinas de la serie 1 poseen un doble enlace "trans" en los carbonos 13-14, los de la serie 2 además del doble enlace en los carbonos 13-14 tienen un doble enlace "cis" en los carbonos 5-6. Y las prostaglandinas de la serie 3 poseen un doble enlace "cis" adicional en la posición 17-18.

Los sustituyentes del anillo en las prostaglandinas de la serie F, pueden encontrarse en dos formas: dependiendo de su posición espacial con respecto al plano del anillo, llamándose sustituyentes alfa a los que se encuentran abajo del plano del anillo y sustituyentes beta aquellas que se encuentran sobre el plano del anillo.



Todas las Prostaglandinas naturales poseen un grupo alcohol en el carbono 15 con una configuración absoluta (S)

1.3. Propiedades farmacológicas de las prostaglandinas naturales.

Las prostaglandinas ejercen diversos efectos farmacológicos en varias partes de nuestro organismo, variando ampliamente cada una de ellas en su actividad y potencia, siendo algunas veces opuestas en sus efectos por ejemplo: las prostaglandinas de la familia "A" son semejantes a las de la familia "E", con respecto a sus acciones vasculares, pero son totalmente inactivas como inhibidores de las secreciones gastrointestinales.⁽¹⁰⁾

El gran número de actividades farmacológicas de las prostaglandinas, su presencia en numerosos tejidos y fluidos, la diversidad de mecanismos que presentan, así como sus marcadas acciones biológicas han motivado la investigación de estas sustancias en procesos fisiológicos y patológicos.

En la actividad reproductora tienen un papel importante, pues durante el coito las prostaglandinas del líquido seminal son muy probablemente absorbidas en la vagina en cantidades suficientes para estimular el tono y la motilidad del útero y trompas de falopio mostrando así una participación importante en la concepción. Es interesante también la acción ocitócica

de las prostaglandinas la cual aumenta durante el embarazo, así como también su presencia en el fluido amniótico.

Los sorprendentes efectos metabólicos de prostaglandinas hacen pensar que ellas pueden actuar como moduladores generales de la adenil ciclasa en diferentes tejidos y su implicación se demuestra con la respuesta de varios órganos "blanco" a diferentes estimulaciones hormonales. De manera semejante ejercen importantes efectos en el Aparato Reprodutor, Aparato Cardiovascular, Aparato Respiratorio, Aparato Gastrointestinal, músculo liso, metabolismo de lípidos, órganos oculares, en la formación de plaquetas así como interesantes efectos relacionados con procesos antiinflamatorios.⁽¹¹⁾

A continuación se mencionan los principales efectos de las prostaglandinas naturales en cada uno de estos aparatos y sistemas en organismos de diferentes especies.

Efectos de las Prostaglandinas Naturales en el Aparato Reprodutor.

Las prostaglandinas tienen importancia en el aparato reproductor por intervenir en una serie de procesos reproductivos. Bajo ciertas condiciones las prostaglandinas influyen en la duración de vida del cuerpo lúteo, y por consiguiente el embarazo puede ser terminado en cualquier estado de gestación como resultado de la acción uterotónica de estas sustancias; por esta razón se consideran factores responsables para la terminación de la actividad del cuerpo lúteo en seres de muy diversas especies incluyendo al hombre.⁽¹²⁾ Las prostaglandinas E_2 y F_2 , tienen un fuerte efecto estimulante en la actividad uterina, esta propiedad estimulante en músculo liso

uterino ha sido objeto de intensos estudios farmacológicos los cuales han demostrado que estas sustancias administradas por diferentes vías pueden ser utilizadas como agentes efectivos en el control de fertilidad, como anti-conceptivos y como sustancias abortivas durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

El mecanismo por el cual actúan las prostaglandinas para la terminación del embarazo implica varias acciones y se supone que la acción primera es la expulsión del huevo debido al efecto ocitótico de las prostaglandinas.⁽¹³⁾

Investigaciones recientes sobre aspectos comparativos de mecanismos luteolíticos indican que en dosis mínimas, la $\text{PGF}_{2\alpha}$ actúa satisfactoriamente como luteinizante en ovejas, vacas y cerdos de guinea y en otros animales como hamsters y yeguas;⁽¹⁴⁾ esto hace pensar que en el futuro las prostaglandinas tendrán aplicaciones en el campo de la veterinaria y también de una manera muy importante en el control de la natalidad, uno de los problemas mundiales que se trata de resolver en la actualidad.

Efecto de las Prostaglandinas Naturales en el Aparato Cardiovascular

Los efectos de las prostaglandinas en el aparato cardiovascular varían de acuerdo a las diversas especies de organismos y según el tipo de prostaglandinas que actúen.

Las prostaglandinas E_1 causan dilatación directa y son uniformemente depresoras.⁽¹⁵⁾ Las $\text{PGF}_{2\alpha}$ son hipotensores sistémicos en algunas especies, pero elevan la presión en perros y ratas por vasoconstricción

y circulación venosa; los efectos en el ritmo cardíaco y fuerza de contracción son también variables pero generalmente se incrementan en perros y ratas.⁽¹⁶⁾

La ruta de administración es de importancia para los efectos cardiovasculares causados por las prostaglandinas E_1 .

Las prostaglandinas E_2 y A_2 parecen ser los factores activos de normotensión en función renal endócrina antihipertensiva, ya que han sido identificadas en la médula renal de algunas especies de animales, y por investigaciones clínicas se ha mostrado que tienen propiedades antihipertensivas y ambas pueden ser útiles en el tratamiento de pacientes con hipertensiones.⁽¹⁷⁾

Debido a sus potentes propiedades cardiovasculares la PGA_2 , PGE_2 y PGE_1 en un futuro próximo pueden tener gran importancia en el tratamiento clínico de hipertensión arterial, arterioesclerosis, disolución de coágulos sanguíneos y en el tratamiento de trombosis.

Efectos de Prostaglandinas Naturales en el Aparato Respiratorio

Las PGE_1 , PGE_2 y $PGF_2\alpha$ son constituyentes normales del pulmón humano y algunas especies de animales. La $PGF_2\alpha$ tiene acción broncoconstrictora mientras que la PGE_2 tiene acción broncodilatadora.

Por investigaciones realizadas en preparaciones de Tráquea aislada de mono, gato y conejo se ha observado que las prostaglandinas están implicadas en procesos fisiológicos y patológicos del aparato respiratorio,

pues se piensa que el exceso de producción de la PGF_2 con acción broncoconstrictora influye en ciertos cambios patológicos asociados con la vasoconstricción.⁽¹⁸⁾

Debido a estas observaciones se les está estudiando más ampliamente y en particular la acción broncodilatadora de la PGE_2 , con la finalidad de darle una aplicación clínica en el tratamiento terapéutico de asma bronquial y como descongestionante de las vías respiratorias.

Efecto de Prostaglandinas Naturales en el Metabolismo de Lípidos

Las prostaglandinas E_1 y E_2 son potentes inhibidores de lipólisis evitando el desprendimiento de glicerol y ácidos grasos libres. Las prostaglandinas de la familia E_1 inhiben el rompimiento de triglicéridos posiblemente por interferencia con el AMP cíclico y por inactivación de la lipasa, la cual convierte triglicéridos en ácidos grasos y glicerol.

La PGE_1 es la prostaglandina cuyos efectos metabólicos han sido más estudiados pero en general las prostaglandinas naturales son sustancias antilipolíticas y tienen efecto sobre el metabolismo de lípidos y carbohidratos.⁽¹⁹⁾

Efecto de Prostaglandinas Naturales en el Sistema Nervioso

Por experimentos efectuados en el sistema nervioso central se ha demostrado que las prostaglandinas no actúan como sustancias transmisoras de impulsos nerviosos debido a que son metabolizadas rápidamente, pero si son capaces de modular o regular la liberación y acción de sustan-

cias transmisoras ya que existe una clara interrelación entre las prostaglandinas y las sustancias relacionadas en la transmisión de impulsos nerviosos.⁽²⁰⁾⁽²¹⁾ La evidencia a lo anterior proviene de estudios que han mostrado que las prostaglandinas pueden ser segregadas por nervios, los cuales pueden modificar la adenil ciclasa (AMP) en el Sistema Nervioso Central y Periférico.

Sobre el mecanismo de acción de las prostaglandinas se dice que actúan a nivel de membrana celular especialmente asociadas a iones calcio por un mecanismo bioquímico ó a través de receptores específicos.⁽²²⁾ Una hipótesis establecida es que las prostaglandinas actúan como hormonas moduladoras locales regulando la respuesta de los tejidos a estímulos nerviosos u hormonales.⁽²³⁾

Efectos de Prostaglandinas Naturales en el Aparato Gastrointestinal

Las prostaglandinas E y F se encuentran en la pared intestinal del hombre y varias especies de animales; sus efectos varían en diversas especies y algunas veces presentan acciones diferentes. No se conoce mucho acerca de la distribución de prostaglandinas en el aparato gastrointestinal pero en la siguiente tabla se muestra la presencia de prostaglandinas en tejidos gastrointestinales de diferentes especies de animales.

Especie	Tejido	PGE ₁	PGE ₂	PGF ₁ α	PGF ₂ α
Hombre	Estómago		+		+
Rata	Estómago	+	+	+	+
Rana	Intestino	+		+	
Cerdo de guínea	Intestino		+		+
Conejo	Intestino		+		+
Cerdo	Intestino	+			

El intestino tiene capacidad para formar prostaglandinas con o sin la presencia de sustancias precursoras.

Las capas musculares intestinales, tanto circular como longitudinal son afectados en forma diferente por las prostaglandinas.

Las prostaglandinas de la familia F, usualmente ejercen contracciones tanto en el músculo circular como en el longitudinal, causando además efectos potentes en la inhibición de la secreción intestinal. En tanto las PGE_1 y PGE_2 únicamente causan contracción en el músculo intestinal longitudinal y no en músculo circular.⁽²⁴⁾

Debido a los efectos fisiológicos mencionados, las prostaglandinas están implicadas en funciones normales y patológicas de la motilidad intestinal y debido a estas propiedades se han propuesto como posibles agentes terapéuticos en la prevención y curación de úlceras pépticas y gastrointestinales.

Efecto de Prostaglandinas Naturales en Músculo Liso

Las prostaglandinas tienen acciones en varias capas de músculo liso de diferentes especies de organismos. Los efectos de mayor importancia parecen llevarse a cabo directamente en las células del músculo liso, aunque se ha observado que en algunas preparaciones las prostaglandinas pueden actuar parcialmente en elementos neuronales. Los estudios farmacológicos de la actividad de prostaglandinas en músculo liso sugieren que existen sitios selectivos de acción y es evidente que estos sitios de acción son diferentes para las diversas prostaglandinas en ciertos tejidos. Las prostaglandinas de la familia E_1 son relajantes y las E_2 contraen músculo

liso de vasos sanguíneos umbilicales aislados.

Los iones calcio son necesarios para el desarrollo de una respuesta contrayente o relajante de prostaglandinas y la interferencia de los iones calcio con los sitios de acción afecta marcadamente sus efectos. El incremento en las concentraciones extracelulares del ion magnesio reducen la respuesta de prostaglandinas mientras que una reducción las aumenta, esto implica que los efectos de las prostaglandinas pueden variar debido a la mayor o menor concentración iónica de Ca y Mg.⁽²⁵⁾

Efecto de Prostaglandinas Naturales en la Formación de Plaquetas.

Como se sabe, las prostaglandinas están presentes en la mayoría de los tejidos y pueden ser rápidamente liberados en respuestas a estímulos fisiológicos; diversas investigaciones han demostrado que las prostaglandinas juegan un papel importante en la disminución de plaquetas en sangre,⁽²⁶⁾ y son las prostaglandinas de la serie E₁ las que poseen acción inhibitoria más potente.

Esta acción inhibitoria unida a sus marcados efectos cardiovasculares son factores de gran valor en el tratamiento y prevención de trombosis y arteroesclerosis.

Efecto de prostaglandinas naturales en los ojos

Las prostaglandinas de las familias E y F se encuentran en tejido de iris.⁽²⁷⁾

Van Dorp, Jouvenaz y Starnijk en 1956 mostraron que el iris puede convertir todos los ácidos cis 8, 11, 14 cis icosatrienoicos

en prostaglandinas⁽²⁸⁾ y por investigaciones efectuadas en 1961, se deduce que las prostaglandinas juegan un papel importante en ciertos estados patológicos de los ojos como lesiones, traumatismos e inflamación.⁽²⁹⁾

Lo anterior fue compatible con estudios posteriores efectuados por Ambache, Kavinogh y Whiting (1965) que observaron que las prostaglandinas eran segregadas por el humor acuoso de los ojos del conejo en respuesta a traumas mecánicos, irritación del iris, colapso en la cámara anterior y movimiento del cristalino.⁽³⁰⁾ Las prostaglandinas también han mostrado tener efecto en la presión intraocular.

La intensidad del efecto depende de las especies de organismos y vías de administración.

Prostaglandinas Naturales y Drogas Antiinflamatorias

Hay evidencia de que las prostaglandinas están involucradas en respuestas inflamatorias.⁽³¹⁾ Por estudios efectuados en pulmones aislados de cerdos de guinea; sensibilizados con una sustancia contráctil se observó el desprendimiento de una sustancia denominada (RCS), la cual es antagonizada por drogas semejantes a la aspirina;⁽³²⁾ Vane ha sugerido que es posible que esta sustancia (RCS) es una prostaglandina o una sustancia intermediaria entre el ácido araquidónico y PGE_2 y $\text{PGF}_{2\alpha}$.

Sustancias antipiréticas y Antiinflamatorias como la Aspirina e Indometacina han mostrado inhibir fuertemente la síntesis de prostaglandinas, siendo esto un posible mecanismo de acción en los efectos terapéuticos de estos Fármacos.

1.4 Síntesis Químicas más Importantes de Prostaglandinas Naturales.

Como se mencionó anteriormente, en 1966 se iniciaron las síntesis químicas totales de prostaglandinas naturales y desde entonces se han efectuado grandes esfuerzos para desarrollar rutas sintéticas cortas y accesibles haciendo más fácil su obtención; y evitar de esta manera su laborioso aislamiento de fuentes naturales. De las síntesis totales que se han desarrollado existen algunas muy importantes que permiten la obtención de prostaglandinas modificadas, y aunque el número de pasos es grande cada uno de ellos se han optimizado a tal grado que permiten su comercialización.

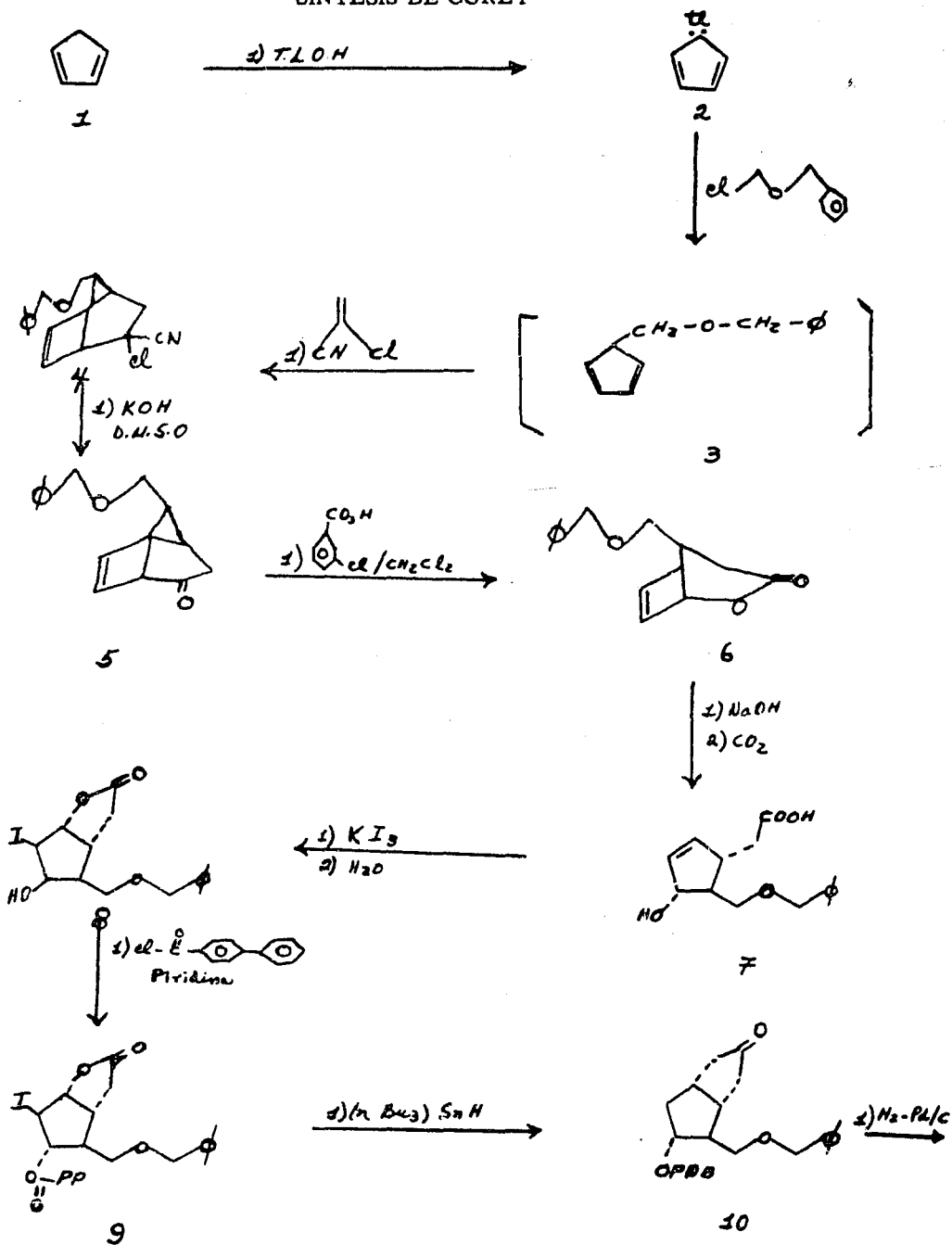
A continuación se mencionan las síntesis totales de prostaglandinas primarias, consideradas las más importantes por su utilización en la obtención de prostaglandinas modificadas.

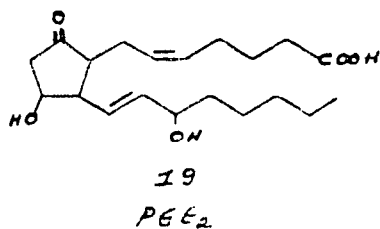
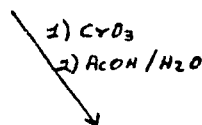
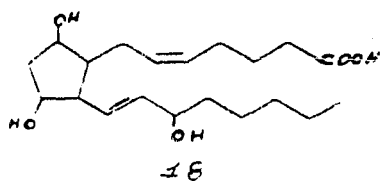
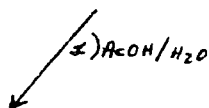
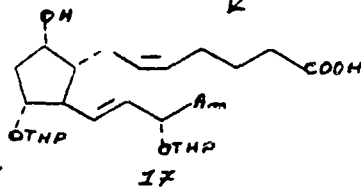
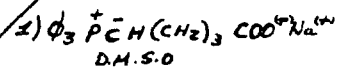
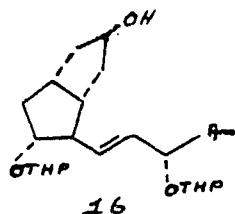
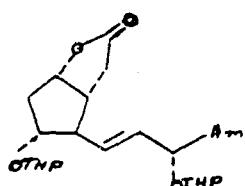
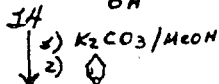
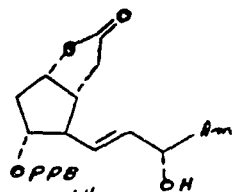
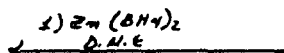
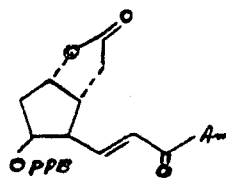
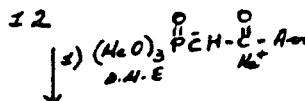
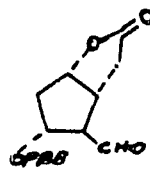
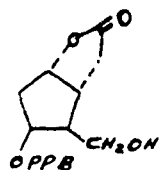
SINTESIS DE COREY

La síntesis efectuada por Corey y sus colaboradores⁽³³⁾ es de especial interés, ya que a través de esta síntesis pueden ser preparadas las seis prostaglandinas primarias.

El grupo de Corey de la Universidad de Harvard, propuso la elaboración de un intermediario común, que tiene un alto grado de control estereoquímico, y del cual pueden derivarse todas las prostaglandinas primarias y gran parte de las modificadas. En esta síntesis, el intermediario mencionado constituye un caso único para obtener transformaciones adecuadas y conectar el resto de las cadenas laterales. Actualmente esta vía sintética es ampliamente utilizada en diversos laboratorios industriales y centros de investigación.

SINTESIS DE COREY

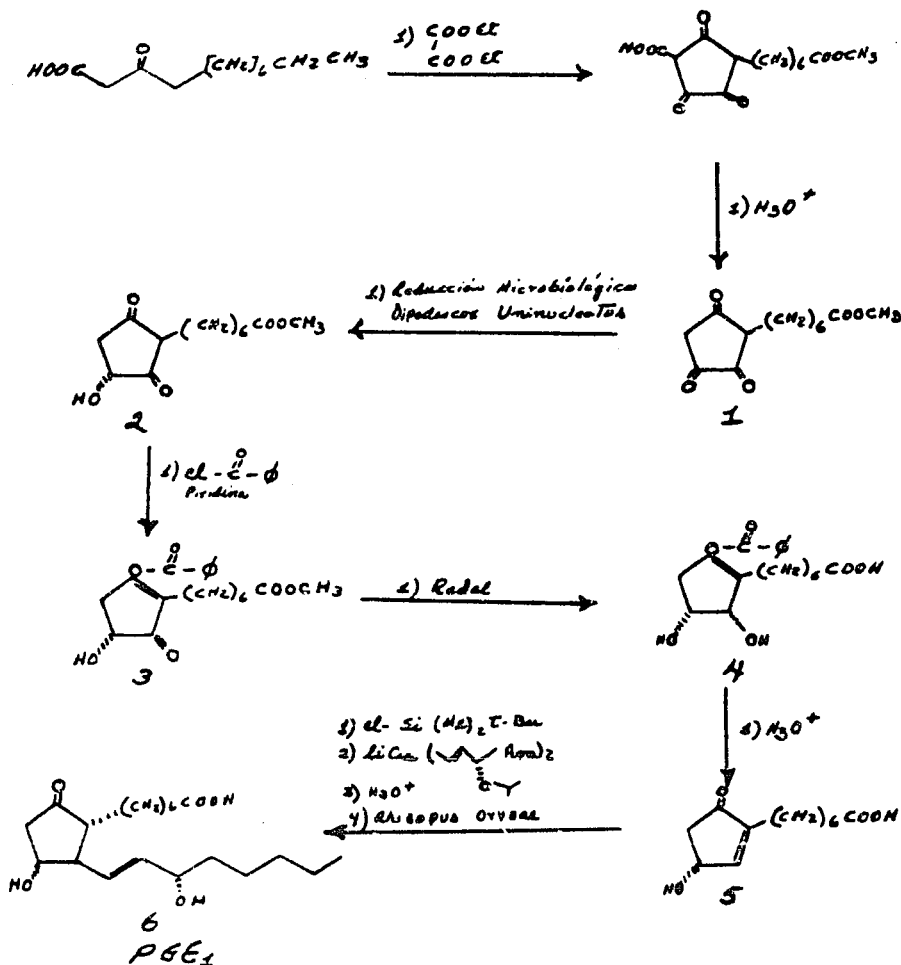




SINTESIS QUIMICO-MICROBIOLOGICO

Esta es una síntesis considerada de importancia, ya que es una ruta corta y original en la cual se combinan pasos químicos y microbiológicos.⁽³⁴⁾

La secuencia sintética se muestra en el siguiente esquema:



La ciclopentatriona sustituida 1 se convirtió en la hidroxiciclopentan-1, 3- diona 2 por reducción microbiológica con *dipodascus uninucleatus*; - posteriormente se efectuó la conversión selectiva al ester enólico 3 el cual por reducción con redal originó el comp. 4, que por hidrólisis ácida dió la enona 5. Finalmente, por adición conjugada con el cuprato adecuado, dió como resultado la PGE₁ 6.

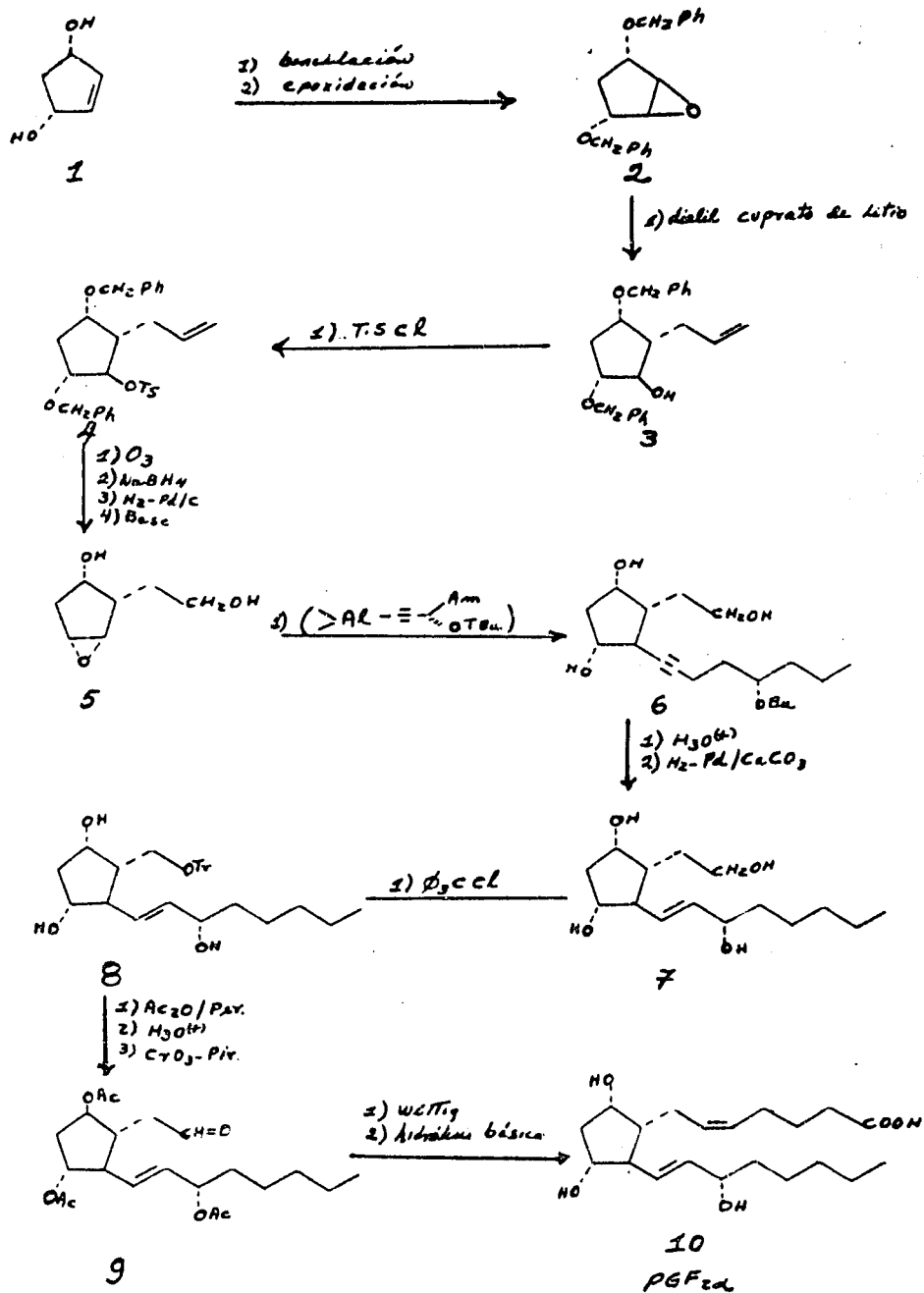
SINTESIS DE FRIED

En esta síntesis, Fried y colaboradores parten del compuesto 2, el - cual se obtiene por bencilación y epoxidación del "cis" "ciclo" penten 3,5 diol 1. (35)

El compuesto 2 por reacción con dialil cuprato de litio conduce al - alcohol 3, que se toсила para dar 4. La reducción con borohidruro de sodio del ozonido de 4 seguido de hidrogenólisis y epoxidación en medio básico lleva al epóxido 5 que, por tratamiento con el (±) -3- terbutiloxi -1- dime - til alano, produce el triol 6 de forma estereoselectiva. La hidrólisis del - éter terbutílico y reducción del triple enlace lleva al tetrol 7 el cual se tri - tila selectivamente para dar el triol 8 aislado cromatográficamente. Su -- acetilación destritolación y oxidación permite obtener el aldehído 9, que se - transforma en la (±) PGF₂ 10 por condensación de Wittig e hidrólisis bá - sica.

En esta secuencia sintética el paso clave es la apertura estereoespecífi - ca del epóxido 5 con el alano.

SINTESIS DE FRIED

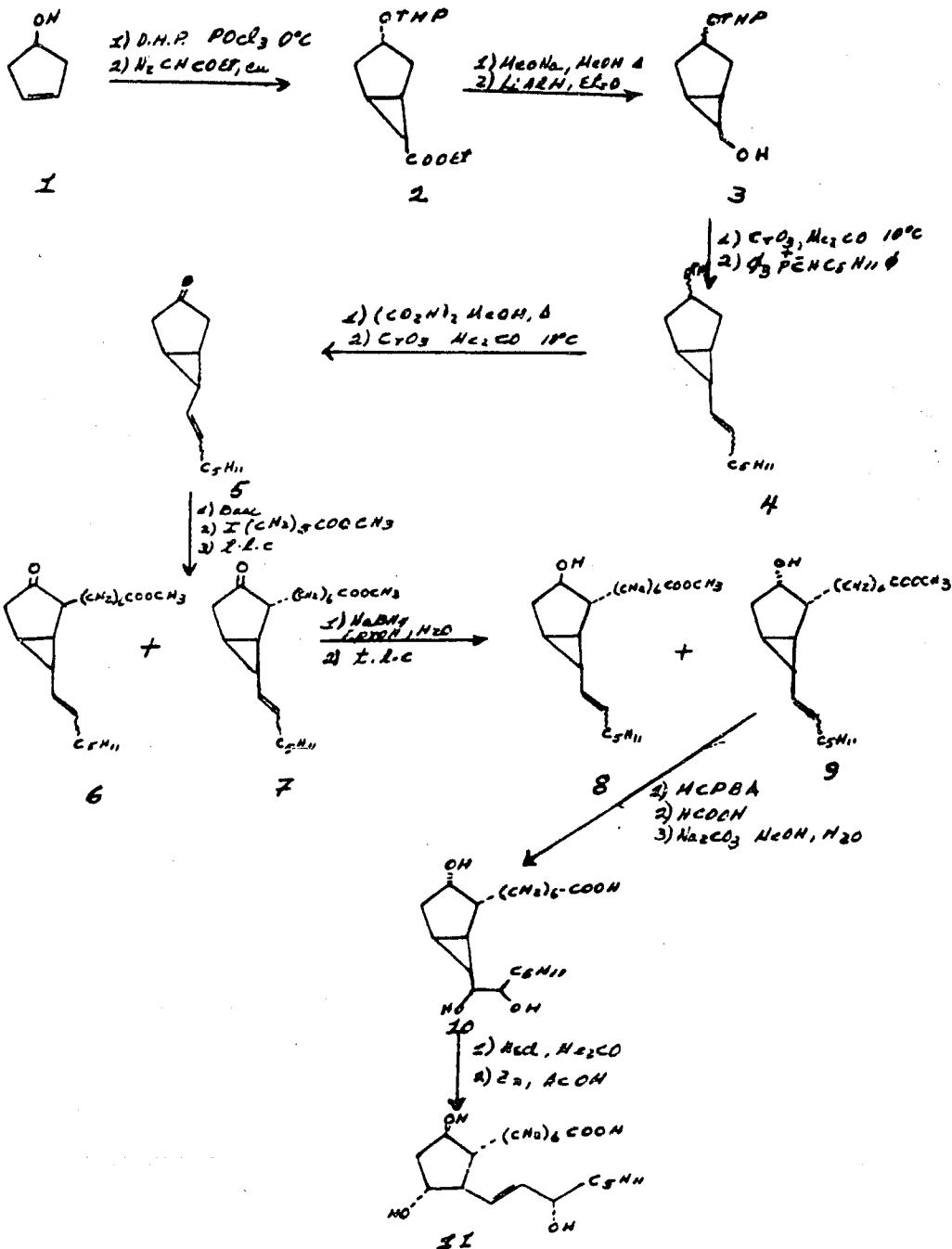


SINTESIS DE UPJOHN

La síntesis desarrollada por los laboratorios Upjohn,⁽³⁶⁾ ha sido optimizada en cada uno de los pasos y debe hacerse notar que el planeamiento, en principio, es muy bueno puesto que trabajan con compuestos simétricos hasta el momento de la alquilación en C-8 donde se introduce el primer centro asimétrico. Otro logro sintético muy interesante fue la transformación del compuesto bicíclico 9 al alcohol 11 a través de la solvólisis de los dioles 10.

Esta ruta sintética no ha sido muy usada para la preparación de prostaglandinas modificadas aún cuando los rendimientos totales son comparables a las de otro tipo de síntesis.

SINTESIS DE UPJOHN



1.5. JUSTIFICACION DE NUEVAS RUTAS SINTETICAS PARA LA OBTENCION DE PROSTAGLANDINAS MODIFICADAS

Una vez conocido el gran número de funciones biológicas que presentan las prostaglandinas naturales en diversas partes del organismo, varios investigadores mostraron interés por estas sustancias y a través de intensos estudios encontraron que son potentes agentes terapéuticos, útiles para prevenir, controlar y aliviar una gran diversidad de enfermedades y funciones fisiológicas indeseables.

Sin embargo para muchas aplicaciones terapéuticas las prostaglandinas han presentado la inconveniencia de una corta duración en su actividad biológica, debido a que son metabolizadas rápidamente y por consiguiente son necesarias mayores dosis para obtener los efectos deseados, presentando además efectos colaterales no aceptables y poca especificidad en cuanto a su actividad biológica. Es por esta razón que se han desarrollado nuevas rutas para obtener prostaglandinas análogas.

El amplio conocimiento químico acumulado durante la síntesis de prostaglandinas naturales ha estimulado y facilitado la investigación de prostaglandinas análogas.

En diversas instituciones se han iniciado las síntesis de prostaglandinas modificadas consistentes en efectuar cambios ya sea adicionando, eliminando o sustituyendo grupos funcionales en la estructura química de las prostaglandinas naturales con la finalidad de reducir o desaparecer las desventajas mencionadas y tratar de aumentar su potencia terapéutica utilizando menores dosis y además obtener una mayor especificidad en su actividad biológica.

II. SINTESIS DE PROSTAGLANDINAS MODIFICADAS

En instituciones de diversos países se han efectuado estudios y programas de investigación teniendo como objetivo la síntesis química de prostaglandinas modificadas, pues como en el caso de antibióticos y esteroides se espera que algunas de ellas presenten ventajas en cuanto a su potencia y duración de efecto, así como una actividad biológica más selectiva que las prostaglandinas naturales.

Recientemente, a través de estudios clínicos y farmacológicos se ha comprobado lo anterior con un gran número de prostaglandinas modificadas.

En esta tesis se presentan las diversas síntesis químicas de prostaglandinas modificadas efectuadas durante el período de 1972 a 1975.

Para una mejor discusión se dividieron las rutas sintéticas de la siguiente manera:

1. Ruta a través de la lactona bicíclica de Corey
2. Ruta de adiciones 1,4
3. Síntesis Parciales
4. Métodos Misceláneos.

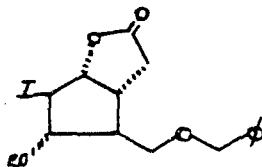
Las Modificaciones se han subdividido en 4 tipos:

- a) Aquéllas que se realizan en el anillo
- b) Las que se realizan en las cadenas
- c) Las que se realizan simultáneamente en las cadenas y anillos.
- d) Las modificaciones efectuadas en los centros asimétricos.

RUTA 1

SÍNTESIS DE PROSTAGLANDINAS MODIFICADAS A TRAVÉS DE LA LACTONA BICICLICA DE COREY.

La flexibilidad de la ruta de Corey ha permitido la preparación de un gran número de prostaglandinas análogas a partir de la lactona Bicclica "A" o de alguno de sus precursores.



A continuación se mencionan diversas síntesis de prostaglandinas modificadas a través de esta ruta.

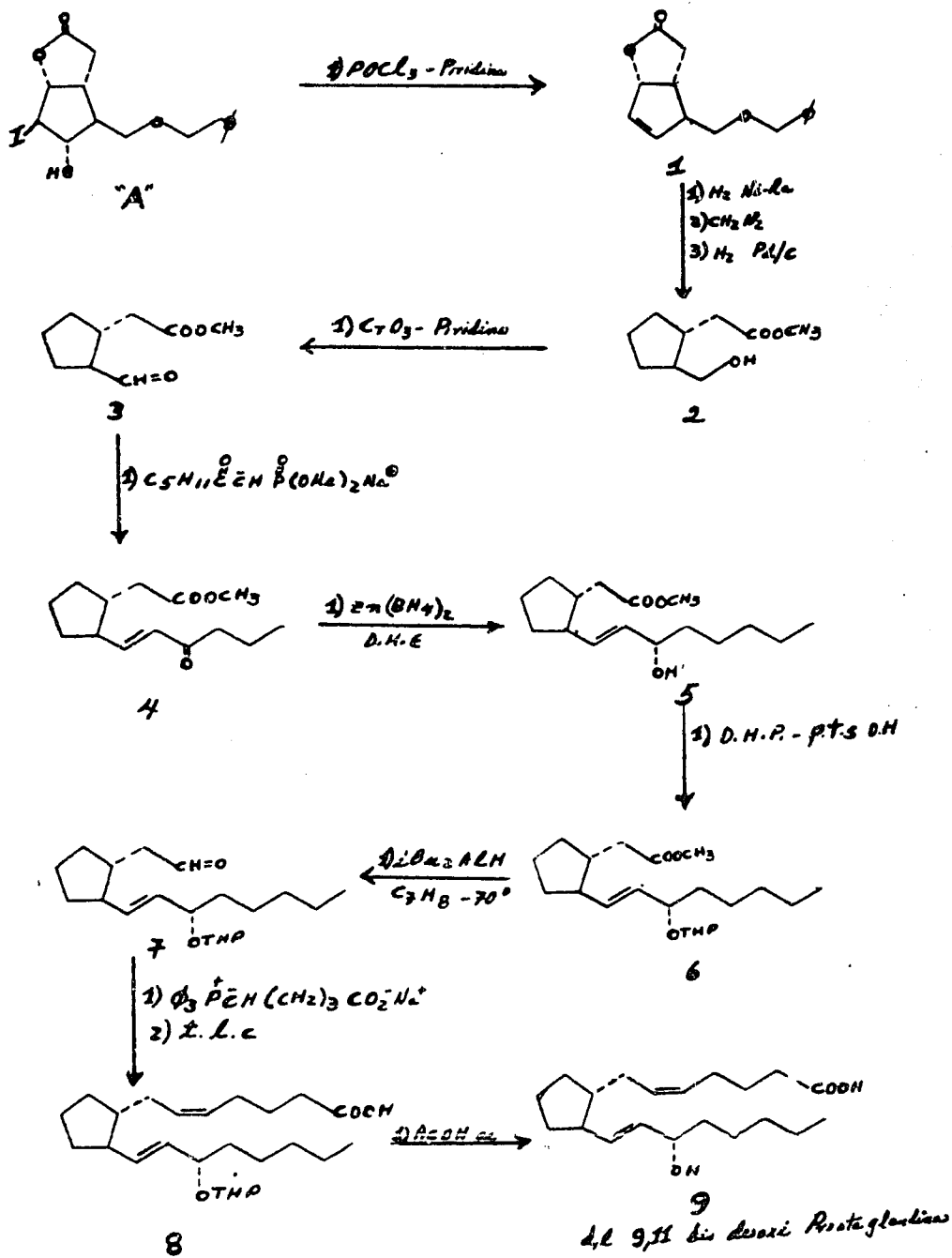
1. A.) Modificaciones en el Anillo.

Los cambios que se han efectuado en el anillo a través de esta ruta, se dirigen principalmente a las modificaciones en número y posición de los grupos oxidrilo.

El esquema 1 muestra la preparación de 9, 11-desoxi prostaglandinas. Aquí la reacción clave es la reducción de la doble ligadura en C-10 acompañada por hidrogenólisis de la unión alquil-oxígeno en C-9.⁽³⁷⁾

El tratamiento de la iodolactona "A" con oxiclورو de fósforo en piridina condujo con rendimiento cuantitativo a la olefina 1; por hidrogenación con Ni (Ra) se efectuó tanto la reducción de la doble ligadura como la hidrogenólisis; y el ácido obtenido fue esterificado con diazometano, la eliminación del grupo bencilo se efectuó con hidrógeno paladio sobre carbón y gotas de ácido fosfórico resultando el hidroxí ester 2. El alcohol fue transformado al aldehído 3 por oxidación con el reactivo de Collins y fue alquilado con la sal de sodio del dimetil 2-oxo heptil fosfonato dando la enona 4. La reducción del grupo carbonilo con borohidruro de zinc dio una mezcla de 15(R) y 15(S) alcoholes 5 los cuales fueron protegidos con dihidro pirano originando la mezcla de esteres 6; el grupo ester se redujo con hidruro de diisobutil aluminic en solución de tolueno originando el aldehído 7; el cual por reacción con la sal de sodio del ácido trifenil fosfopentanoico dió la mezcla racémica de 9, 11-bis desoxi prostaglandinas tetrahidropiránlicas 8 separadas por cromatografía en placa fina; el derivado 15 α se hidrolizó con ácido acético acuoso resultando la dl 9, 11-bis desoxi prostaglandinas 9.

ESQUEMA 1

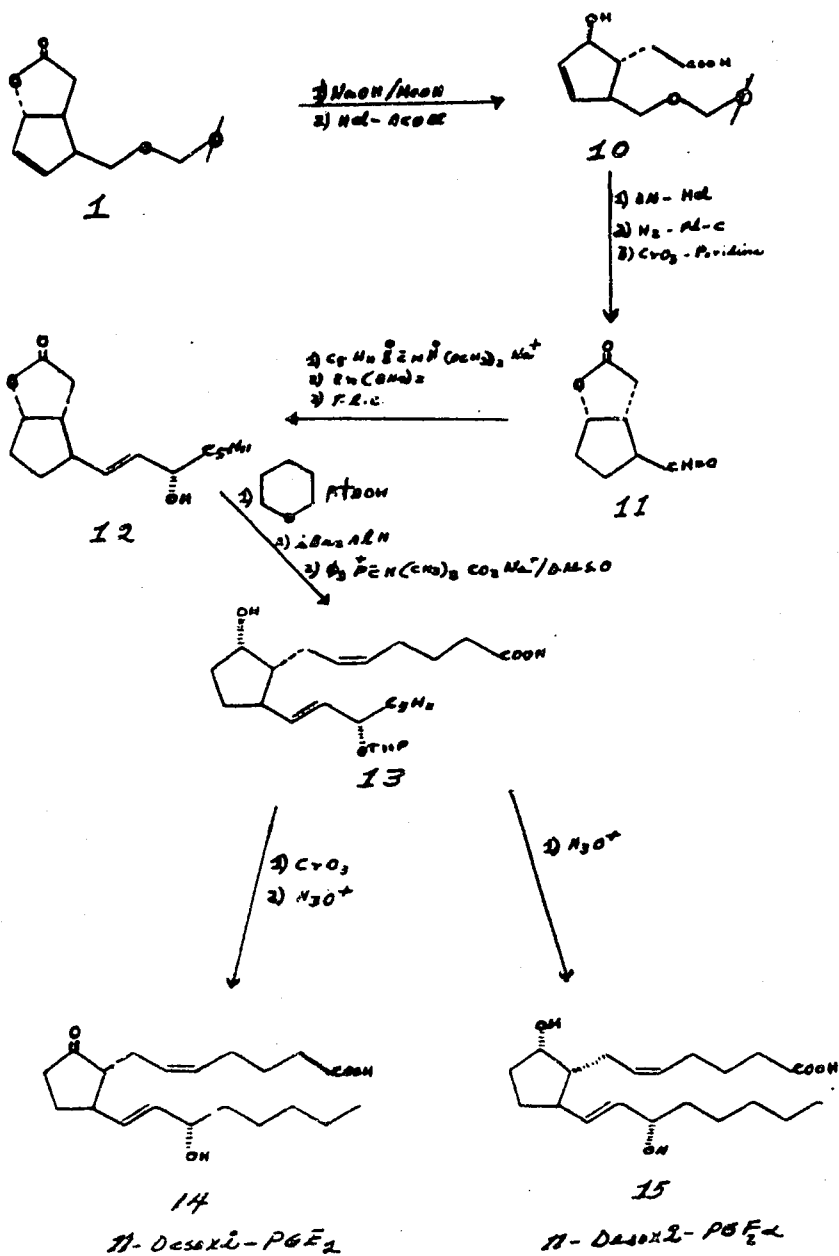


El siguiente esquema muestra la síntesis de 11-desoxi PGE₂ y 11-desoxi PGF₂α; la modificación efectuada para su preparación es la eliminación del oxígeno en C-11 tal como lo muestra el esquema 2.⁽³⁷⁾

Para prevenir que se hidrogenalizara el oxígeno alílico del cierre de la lactona, ésta se abrió con solución metanólica de hidróxido de sodio, seguida por una cuidadosa neutralización con ácido clorhídrico 3N en acetato de etilo para obtener el hidroxí acetato 10. Una vez efectuada la hidrogenación, la lactona se regeneró por tratamiento con ácido acuoso; la hidrogenólisis del éter bencílico se efectuó en una atmósfera de hidrógeno con paladio-carbón al 10% en metanol en presencia de una cantidad catalítica de ácido perclórico, la transformación del alcohol primario al aldehído correspondiente 11 se efectuó por oxidación con el reactivo de Collins, posteriormente el aldehído se trató con la sal de sodio del 2-oxo heptil fosfonato de dimetilo introduciéndose así la cadena lateral; la reducción de la enona con borohidruro de zinc dio una mezcla de alcoholes en C-15 separables por cromatografía en placa fina.

La protección del alcohol deseado 12 con D.H. P. y reducción de la lactona con hidruro de diisobutil aluminio y reacción de Wittig con el reactivo usual, condujo al compuesto 13 que por oxidación de Jones e hidrólisis del grupo protector dio como resultado la 11-desoxi-PGE₂ 14 la cual por hidrólisis directa originó 11-desoxi PGF₂α 15.

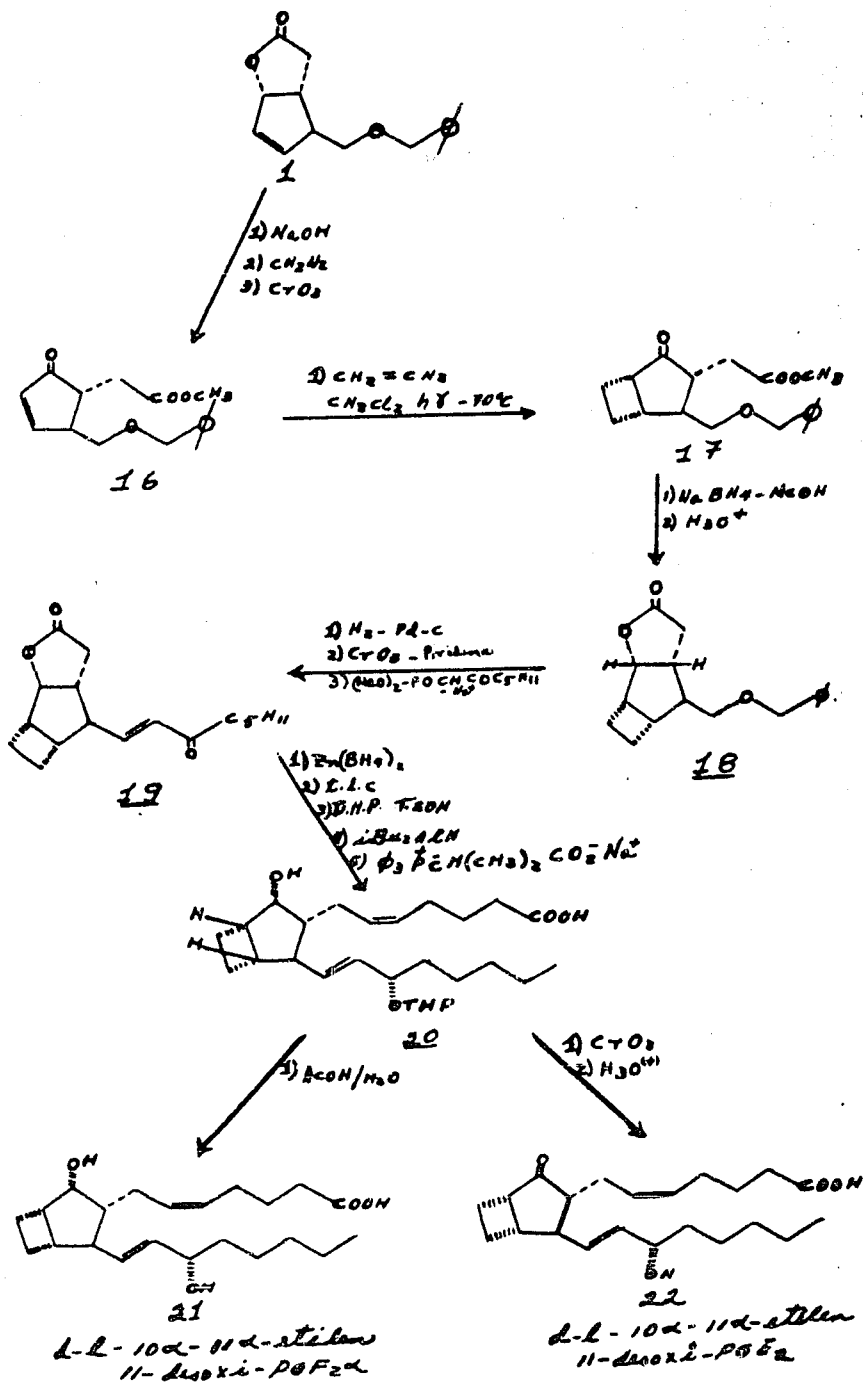
ESQUEMA 2



Algunos de los intermediarios de la ruta sintética ilustrados en el esquema 3, ofrecen características apropiadas para efectuar reacciones fotoquímicas. Aquí se muestra la síntesis de 10 α ,11 α -etilen-11-desoxi PGF₂ α y PGE análogas por ciclo adición fotoquímica.⁽³⁸⁾

Saponificación de la lactona 1, esterificación del hidroxiácido con diazometano y oxidación del alcohol con trióxido de cromo condujo a la cetona 16 la cual fue sometida a una reacción de adición fotoquímica con eteno en cloruro de metileno a -70°C usando una lámpara de mercurio de alta presión (a través de un filtro pyrex con el objeto de cortar la radiación de longitud de onda menor a 250 nm) obteniéndose el fotoaducto 17. La reducción y relactonización del fotoaducto con borohidruro de sodio en metanol y posterior hidrólisis dio exclusivamente la lactona 18 la cual fue convertida a las 10 α ,11 α -etilen-11-desoxi PGF₂ α y PGE₂ 21 y 22 por el procedimiento usual mostrado en el esquema.

ESQUEMA 3



El esquema 4 describe la obtención de las 10 α -hidroxi PGF₂ α y PGE₂ la cual se llevó a cabo a partir de la iodolactona acetilada 23. Los pasos clave fueron la solvólisis a la mezcla de acetatos 24 a, b, y c, y la protección del acetónido del diol 24c el cual pudo resistir todos los pasos siguientes para la construcción de las cadenas. ⁽³⁷⁾

Por solvólisis de la Iodolactona 23 con acetato de plata se obtuvo una mezcla de hidroxiacetatos 24, la hidrólisis de los acetatos se efectuó con ácido acético acuoso dando el diol correspondiente 24c el cual por reacción con 2,2 dimetoxipropano en solución de acetona y en presencia de -- ácido p-toluen sulfónico dió como resultado el acetónido 25a. El grupo bencilo se eliminó por hidrogenólisis con Pd-C al 20% con acetona anhidra resultando el correspondiente alcohol 25b.

La oxidación de este alcohol por el procedimiento de Collins produjo el aldehído bicclico 26 el cual tratado inmediatamente con la sal sódica del 2-oxo heptil fosfonato de dimetilo dió como resultado la enona 27. A partir de esta enona se siguió el método usual del cual se obtuvieron las -

(c) 10 hidroxi PGF₂ α y PGE₂ 30 y 32 respectivamente.

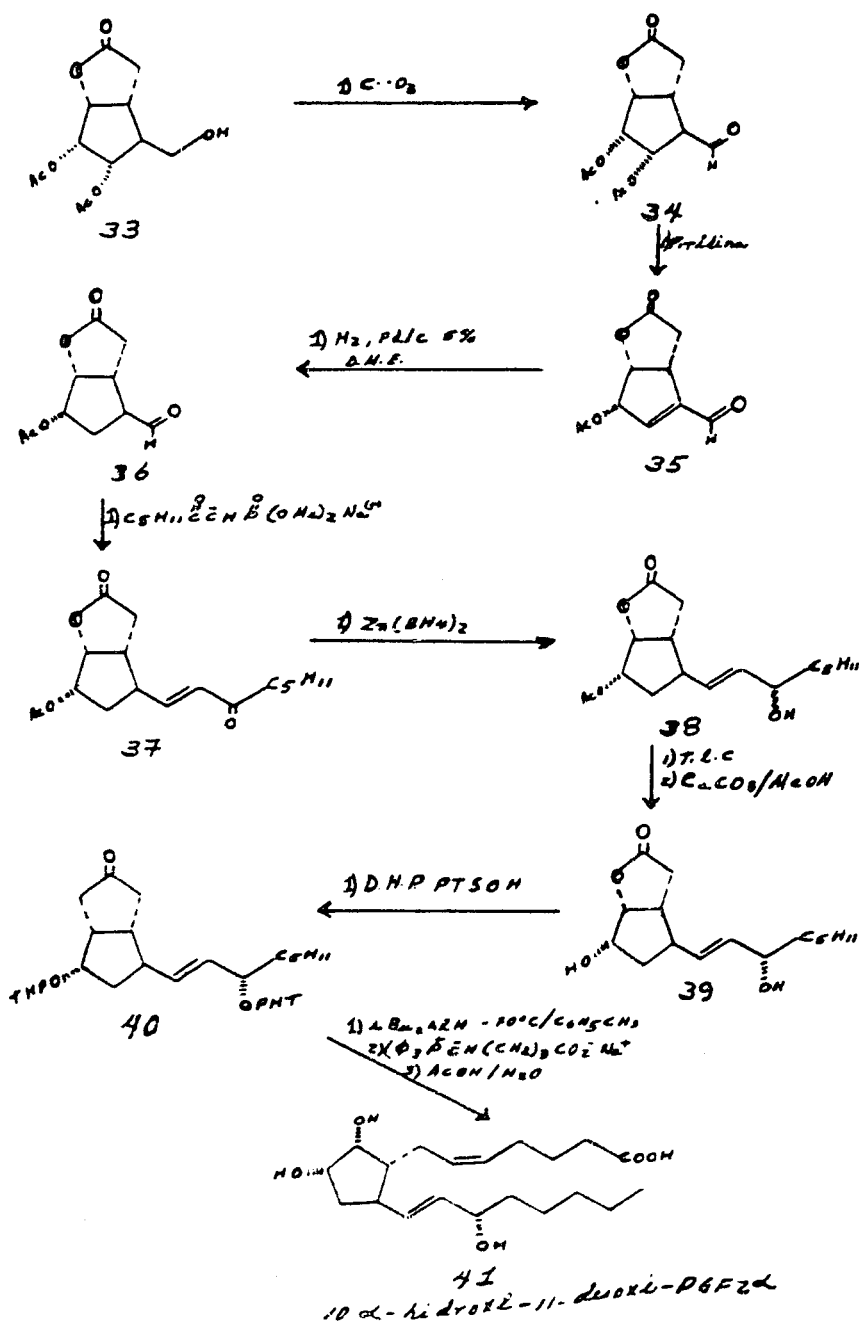
Por medio de la síntesis mostrada en el esquema 5 fue posible obtener las 11-desoxi-10-hidroxi-PGF₂ efectuando una eliminación del grupo acetoxi sobre el aldehído intermediario, seguida por hidrogenación y alquilación bajo condiciones moderadas⁽³⁹⁾

Por oxidación del diacetato 33 con trióxido de cromo se obtuvo el diacetoxi aldehído 34 el cual tratado con piridina por varios minutos dio el aldehído conjugado 35 en un rendimiento de 50%. Por una hidrogenación catalítica de la doble ligadura en C-11 con Pd-C al 5% en solución de dimetoxi etano se obtuvo el aldehído saturado 36.

Se siguió el procedimiento usual hasta el intermediario 38 donde fueron separados los epímeros en C-15, el isómero deseado se metanolizó al alcohol en C-10 y posteriormente se protegió junto con el alcohol en C-15 obteniendo el compuesto 40 como el derivado bis tetrahidro piranílico.

Las reacciones para introducir la cadena se realizaron de la forma usual para finalmente obtener la 10 α -hidroxi 11-desoxi PGF₂ 41.

ESQUEMA 5

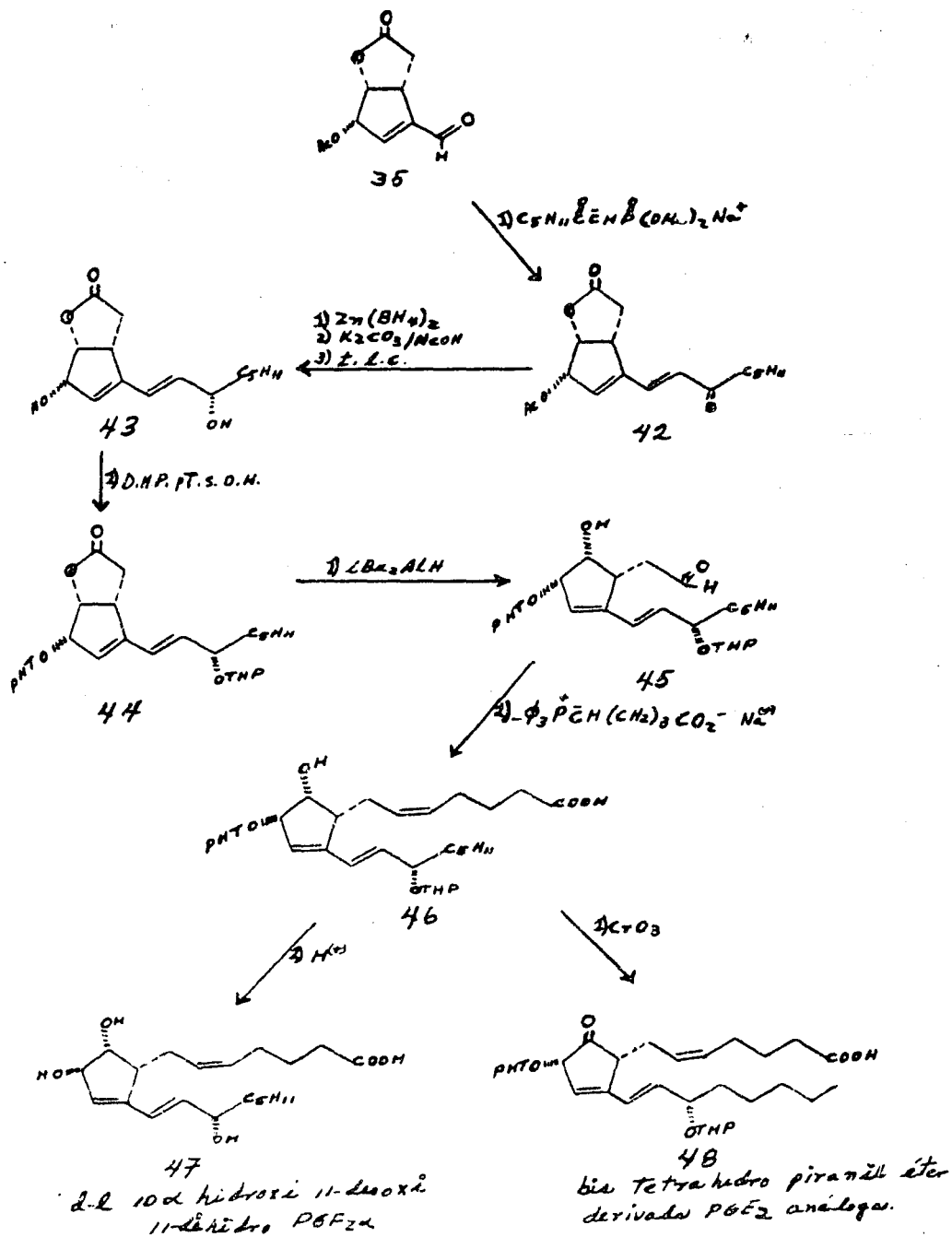


En el esquema 6 se describe la obtención de 10 hidroxi-11-desoxi-11 dehidro $\text{PGF}_2\alpha$. Tomando como materia prima el aldehído insaturado 35.⁽³⁷⁾

El procedimiento utilizado es el mismo que el de la síntesis anterior y para el caso de la prostaglandina correspondiente a la serie E_2 sólo se pudo obtener como su bis tetra hidropiranyl derivada debido a su inestabilidad al medio ácido, el cual es necesario para la hidrólisis de los grupos tetra hidropiranylílicos.

ESQUEMA 6

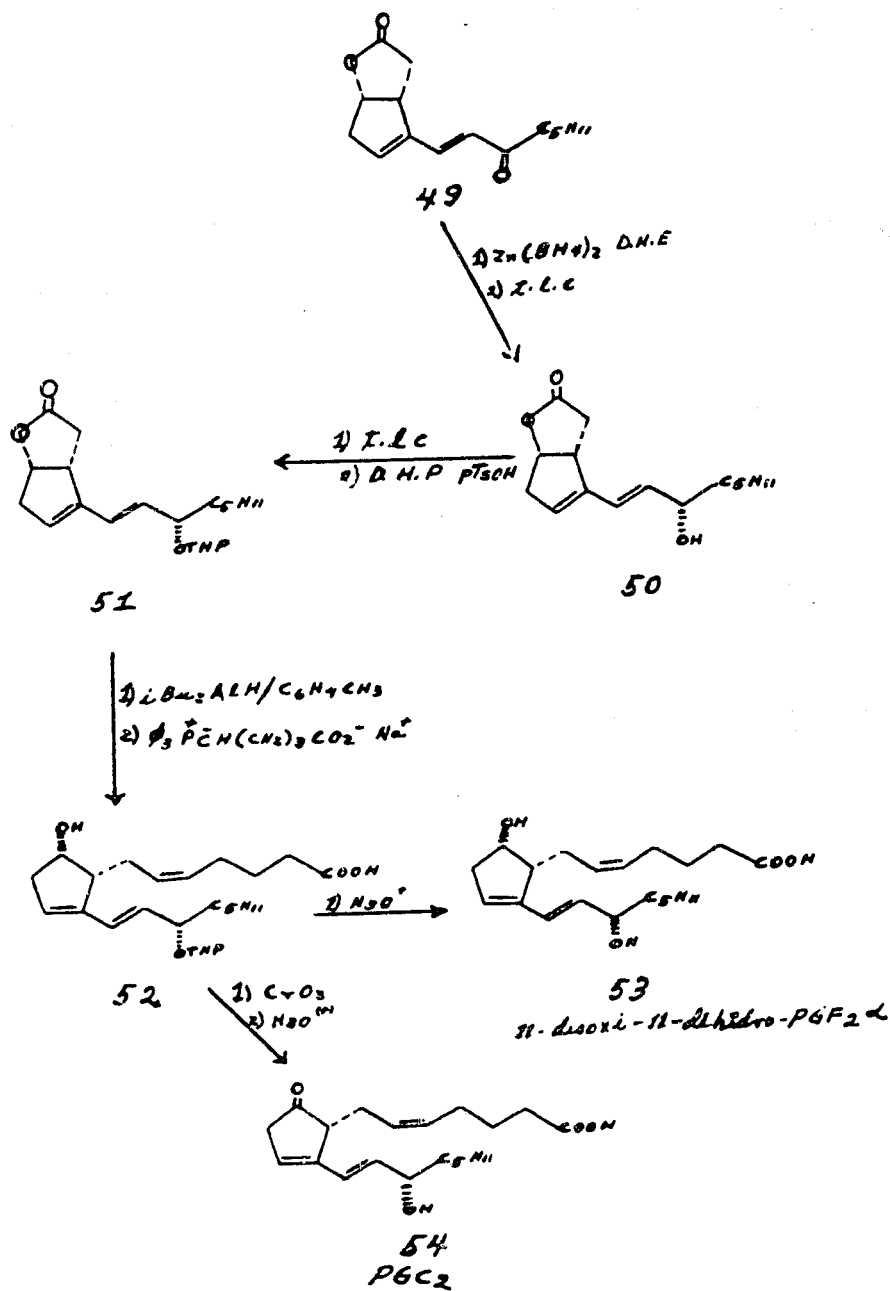
38.



El esquema 7 muestra la síntesis de PGC_2 y de 11-desoxi-11,12-dehidro $\text{PGF}_2\alpha$ la cual se pudo preparar sin necesidad de usar grupos protectores.⁽⁴⁰⁾

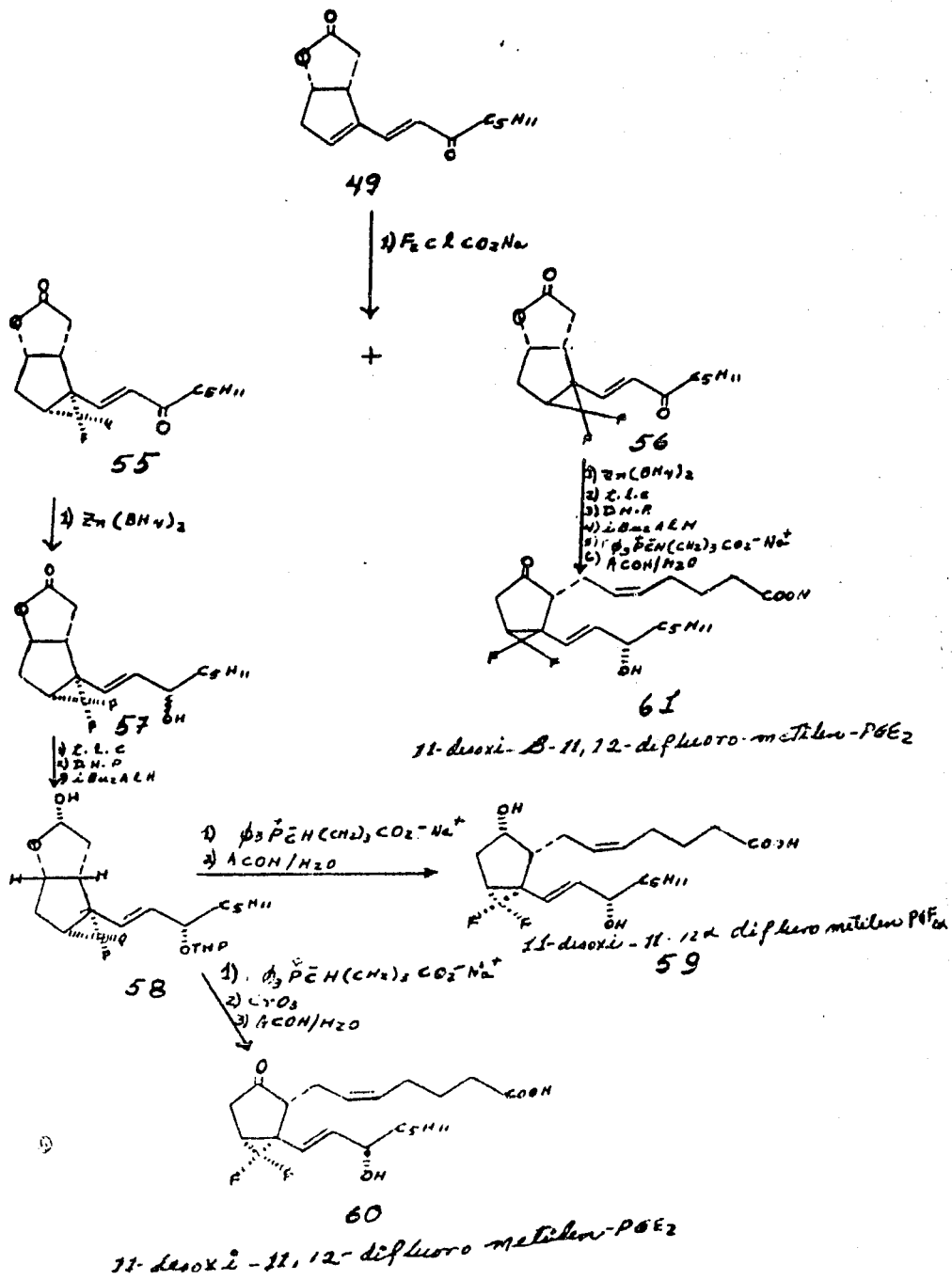
Utilizando borohidruro de zinc en presencia de dimetoxi-etano se efectuó la reducción en C-15 de la lactona bicíclica 49 obteniendo una mezcla de alcoholes 15(R) y 15(S) isoméricos 50 separados por cromatografía en placa fina; la reacción del alcohol desecado con dihidropirano produjo 51 la cual a través de reacciones ya conocidas dio la PGC_2 (54) y la 11-desoxi-11, 12-dehidro $\text{PGF}_2\alpha$ 53.

ESQUEMA 7



El siguiente esquema describe la síntesis estereoespecífica de varias difluorometil prostaglandinas obtenidas por la adición estereoselectiva del difluorocarbeno. (Compuesto generado por pirólisis de la sal de sodio del -
(41)
ácido clorodifluoro acético).

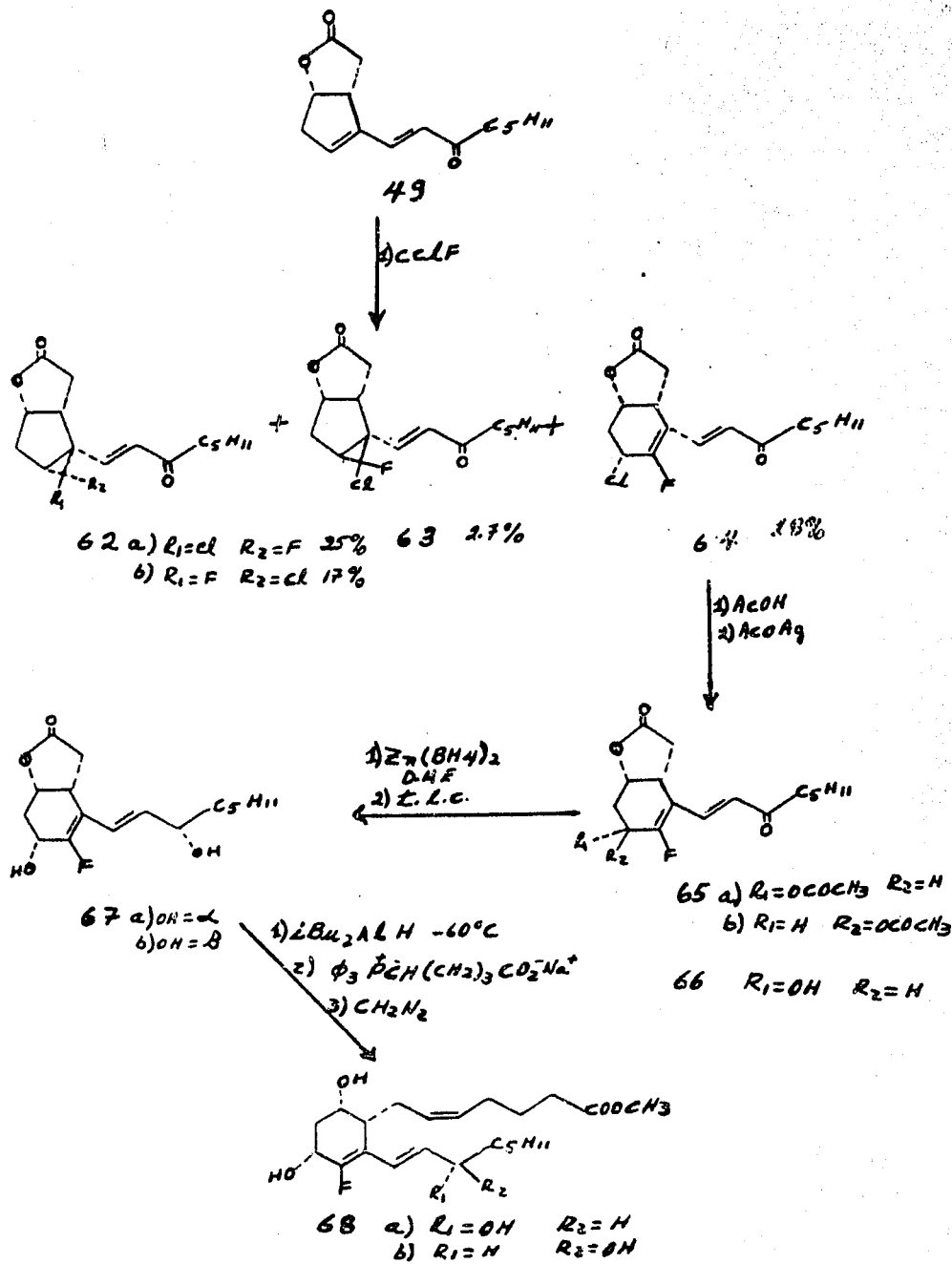
Por adición estereoselectiva de difluorocarbeno sobre el compuesto -
49 disuelto en diglima se obtuvo la mezcla de cicloaductos isoméricos 55 y 56 α y β respectivamente en rendimientos de 26% y 38% respectivamente separados por cromatografía en placa fina. El grupo carbonilo en C-15 del compuesto α difluorometileno 55, se redujo con borohidruro de zinc obteniéndose una mezcla de alcoholes 57, los cuales son separados por cromatografía en placa fina y protegidos con dihidropirano; posteriormente, la -- reacción con hidruro de diisobutil aluminio dió el lactol 58. La secuencia usual de reacciones para completar la cadena α condujo finalmente a la 11-desoxi, 11-12 α difluorometil PGF₂ α 59. La oxidación de Jones antes de la hidrólisis del éter Tetrahidropirranílico en C-15 conduce a la prostaglandina 11-desoxi-11-12 α difluorometil de la familia E₂, 60. Tratando el β -difluoro metilen derivado 56 de la misma manera como se trató su isómero α difluorado 55 se llegó a las correspondientes β 11, 12 difluorometilen PGE₂ 61.



Todas las prostaglandinas modificadas mencionadas hasta el momento no habían sufrido modificaciones en cuanto al tamaño del anillo. A través de la ruta ilustrada en el esquema 9 se describe la forma de obtención de algunas prostaglandinas fluoradas con anillos de 6 miembros.⁽⁴²⁾

La adición de clorofluorocarbeno (generado por la descomposición de fenil fluoro dicloro metil mercurio) a la ya conocida dieno-na 49, dio una mezcla de los compuestos 62a, 62b, 63 y 64 en 25%, 17%, 2.7% y 18% respectivamente, separables por cromatografía en placa fina; el compuesto 64 resultante de la expansión espontánea del anillo, resultó ser una mezcla epimérica en el carbono-10 que soporta al átomo de cloro. Sin embargo, fue posible obtener un isómero puro por cristalización fraccionada de hexano-éter; por solvólisis de esta mezcla de clorocompuestos en ácido acético al 95% conteniendo acetato de plata a reflujo se obtuvo un par de acetatos epiméricos 65a y 65b. El alcohol 66 tratado con borohidruro de zinc dio una mezcla equimolecular de 2 alcoholes 67a y 67b separados por cromatografía en placa fina; el alcohol más polar 67a se redujo con hidruro de diisobutil a -60° y se trató con la sal sódica del ácido 5-trifenil fosfopentanoico, el ácido obtenido se esterificó con diazometano originando los ésteres 68a y 68b. La esteoquímica cis entre los grupos oxidrilos en C-9 y C-11 se asumió debido a su baja polaridad en placa de sílica gel tratada previamente con ácido bórico.

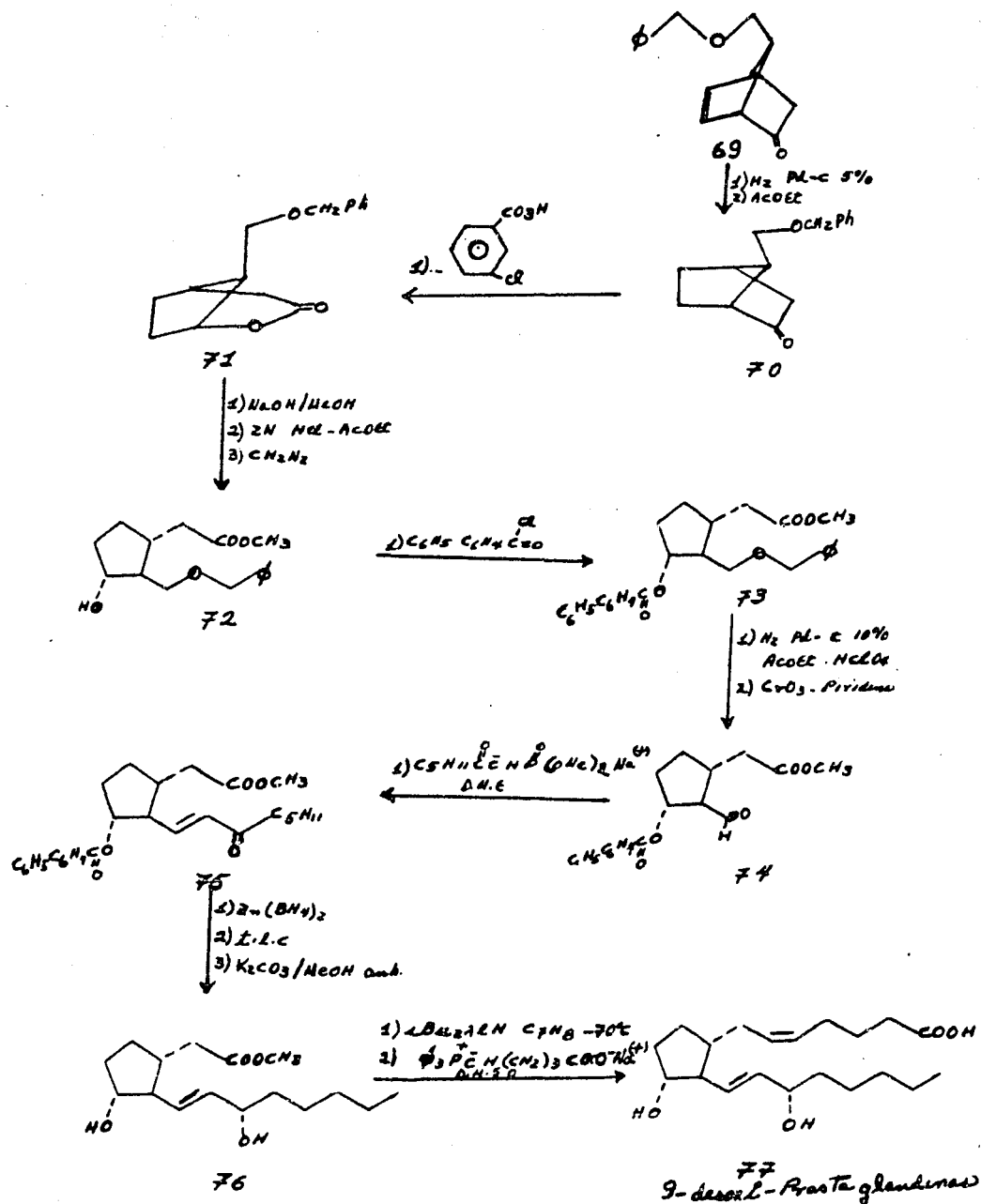
ESQUEMA 9



En el esquema 10 se describe la preparación estereoespecífica de 9 desoxi prostaglandinas.⁽⁴³⁾

El paso clave es la reducción de la doble ligadura del compuesto bicíclico 69, lo cual elimina la posibilidad de obtener alguna función oxigenada en C-9. La transformación del compuesto 69 al compuesto 71 se obtiene por una secuencia similar a la de Corey y de este ciclopentano sustituido se lleva finalmente a la 9-desoxi prostaglandinas 77, por la secuencia descrita en el esquema.

ESQUEMA 10



1. B.) Modificaciones en la cadena.

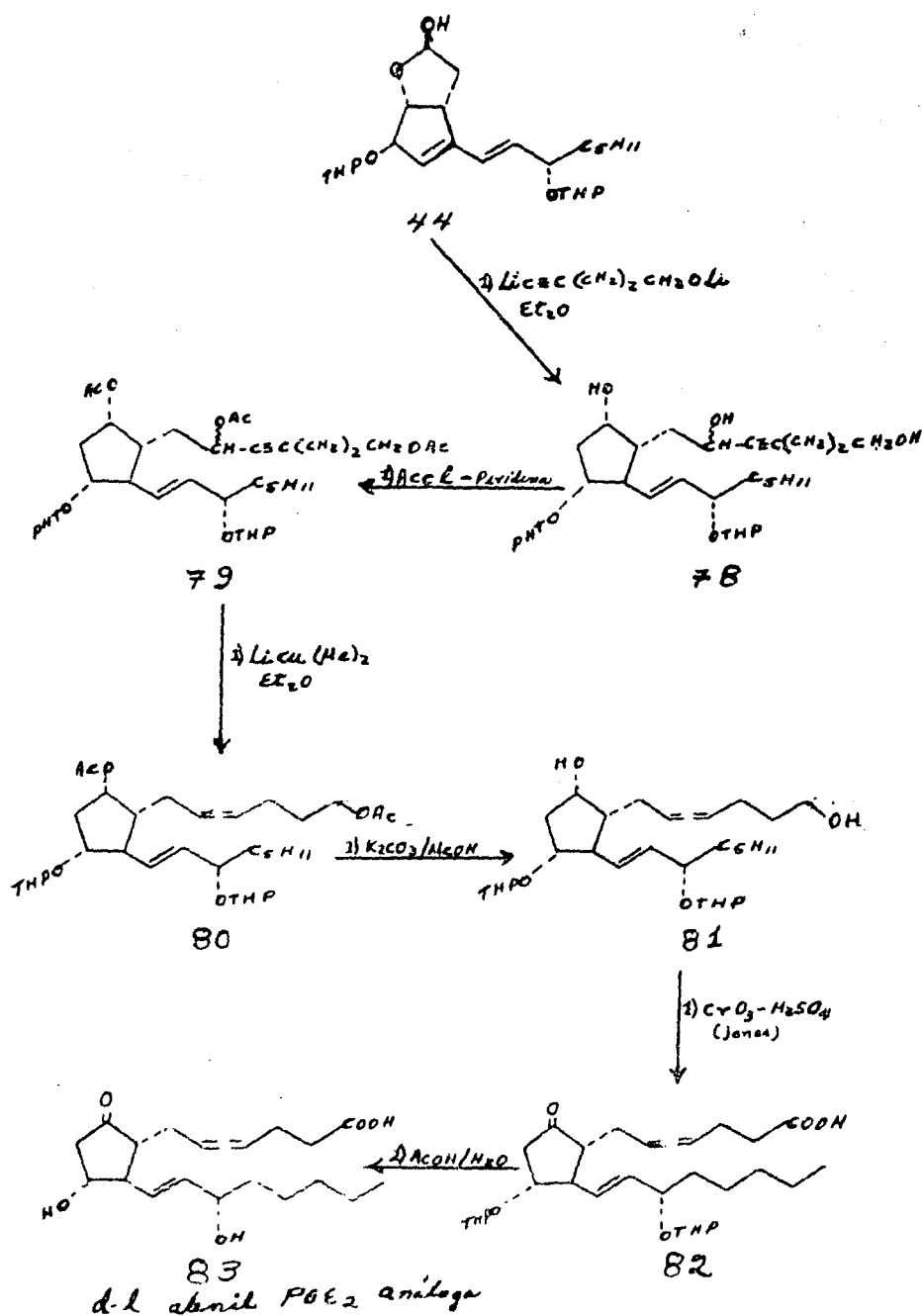
Las modificaciones efectuadas en las cadenas tienen como finalidad, el lograr efectos más potentes y mantener su actividad biológica ya que algunos estudios han mostrado que la oxidación del grupo oxhidri- lo en C-15 representa un punto metabólico muy importante, que transforma las prostaglandinas en metabolitos farmacológicamente inactivos.

La secuencia de reacciones mostradas en el esquema 11 ilustran una innovación en la preparación de prostaglandinas alénicas pertenecientes a la serie E₂ en la que la doble ligadura 5 cis se sustituye por una función alénica. La forma de obtener la función alénica es a través de la eliminación del acetato de propargilo con un exceso de dimetil-litio-cobre, el cual solamente adiciona los electrones sin adicionar el grupo metilo como es usual en este tipo de reactivos.⁽⁴⁴⁾

El hemiacetal 44 obtenido como se indica en el esquema 6 se trató con la sal de litio del pent-4-en-1-ol dando una mezcla de carbinoles acetilénicos 78, epiméricos en C-6; La mezcla fue fácilmente esterificada con cloruro de acetilo, en solución de piridina, dando el triacetoxi derivado 79 que tratado con dimetil cuprato de litio en éter, proporcionó el análogo de la prostaglandina protegida 80 y por hidrólisis básica moderada, con carbonato de potasio en metanol, dio el correspondiente diol, 81, que fue oxidado con el reactivo de Jones obteniendo el esperado ceto ácido 82. Finalmente por hidrólisis ácida con ácido acético acuoso a temperatura ambiente, se eliminaron los grupos éter tetrahidropirranílicos resultando el análogo de la d-1 alenil PGE₂ 83.

ESQUEMA 11

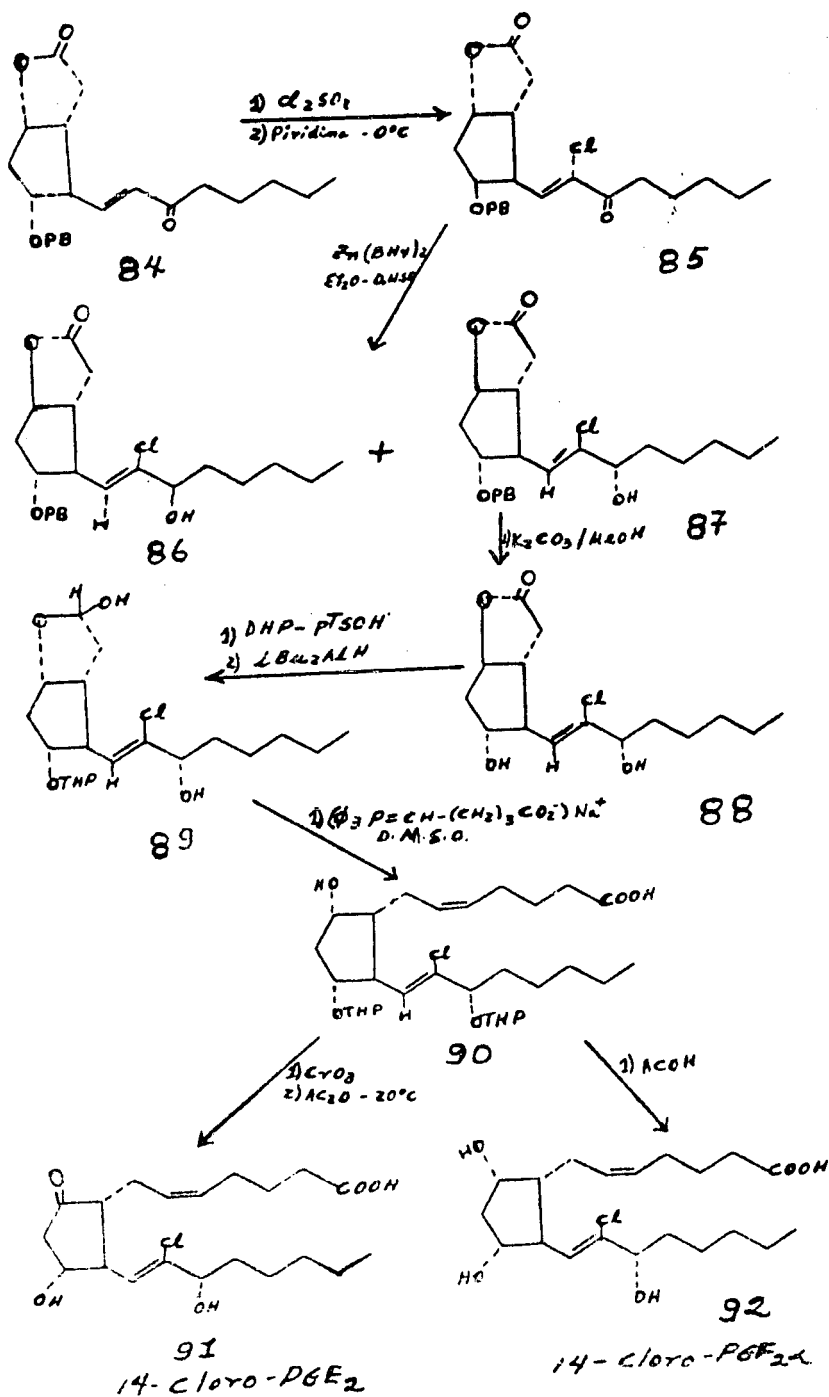
48.



La modificación efectuada en la síntesis de 14-cloro PGE_2 y PGF_2 que se describe en el esquema 12, se hizo con el objeto de proteger los alrededores del grupo OH en C-15 y de esta manera disminuir la posibilidad de servir como sustrato a la 15-OH-dehidrogenasa para evitar que pierdan su actividad biológica. (45)

Por tratamiento del compuesto 84 con 6 equivalente de cloruro de sulfonilo en piridina a 0°C durante 12 horas, se obtuvo el compuesto 85, el cual por reducción con un exceso de borohidruro de zinc en éter y dimetoxietano dio como resultado la mezcla de alcoholes 86 y 87. El compuesto 88 se obtuvo por saponificación de 87 con carbonato de potasio en metanol y a partir de ahí se siguió la secuencia usual ya conocida hasta llegar a las 14-cloro PGE_2 y 14-cloro PGF_2 91 y 92.

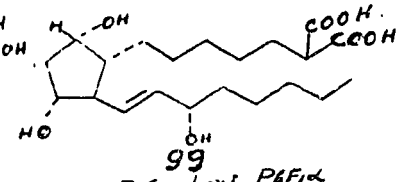
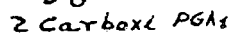
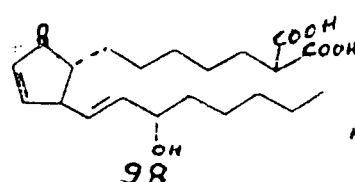
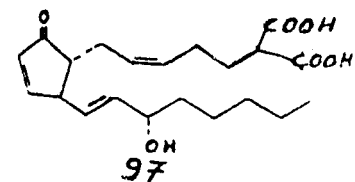
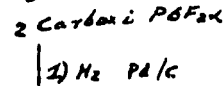
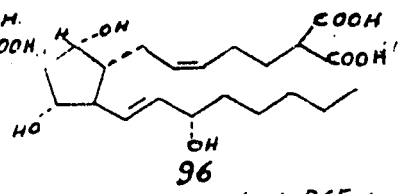
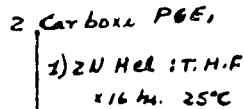
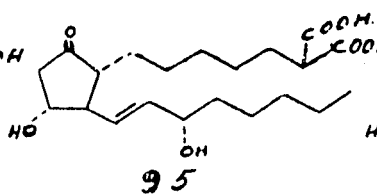
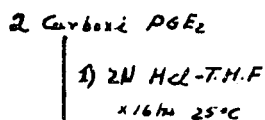
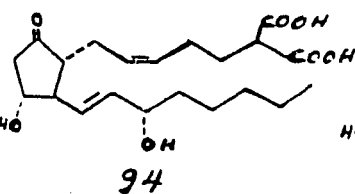
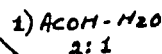
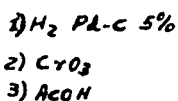
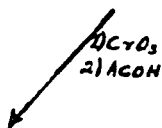
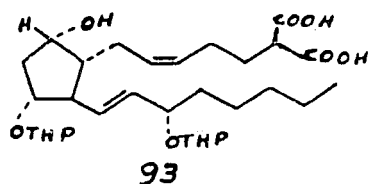
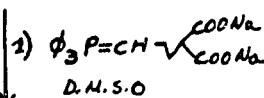
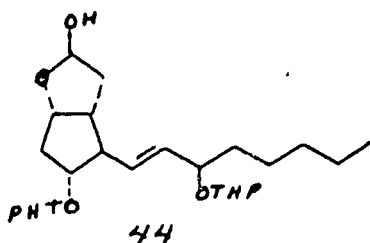
ESQUEMA 12



El esquema 13, ilustra la síntesis de 2-carboxi $\text{PGF}_2\alpha$, $\text{PGF}_1\alpha$, PGE_2 , PGE_1 , PGA_2 y PGA_1 . La reacción clave en esta síntesis es la introducción de la cadena lateral con los 2 grupos carboxílicos, por adición de 4,4 dicarboxi n-butiliden trifenil fosforano al lactol intermedario 44.⁽⁴⁶⁾

Mediante la reacción de Wittig entre 1 equivalente del lactol intermedario 44 y 2,5 equivalente de 4,4 dicarboxi n-butiliden trifenil-fosforano en dimetil sulfóxido se obtuvo el bis eter tetrahidropiránflico 93, el cual por hidrólisis con ácido acético acuoso (2:1) dio como producto la 2-carboxi $\text{PGF}_2\alpha$ 96 en 41% de rendimiento que por reducción con Pd/C originó la $\text{PGF}_1\alpha$ 98 en 45% de rendimiento. La 2-carboxi PGE_1 95 resultó de la hidrogenación, oxidación e hidrólisis de 93; la oxidación directa de 93 con trióxido de cromo e hidrólisis dio la 2-carboxi PGE_2 94, que por tratamiento con HCL-THF 1:1 durante 16 horas a 25°C dio la 2-carboxi PGA_2 97.

Tratando de igual manera 95 se preparó la 2-carboxi PGA_1 98. Finalmente por hidrogenación de 2-carboxi $\text{PGF}_2\alpha$ con hidrógeno y paladio sobre carbón se obtuvo la 2 carboxi $\text{PGF}_1\alpha$ 99.

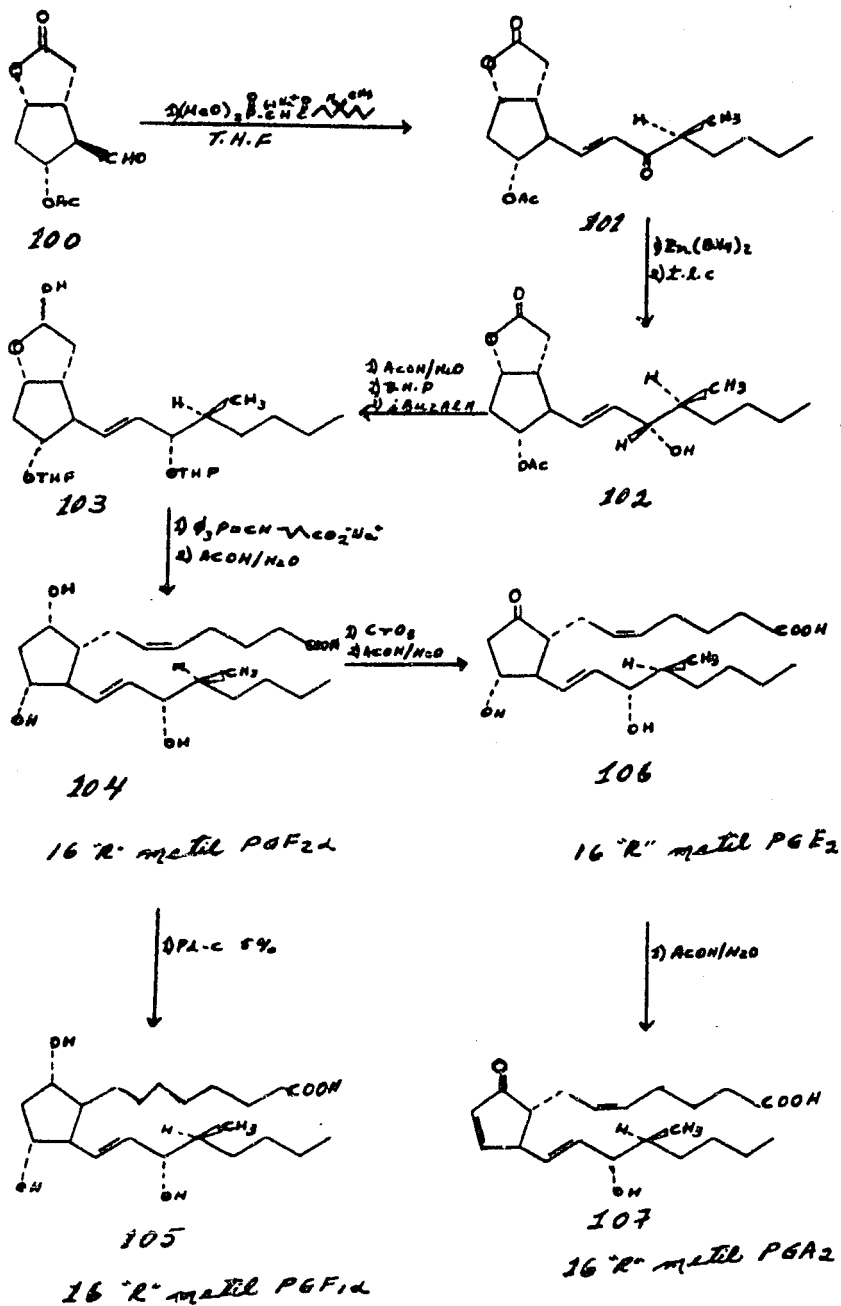


La modificación efectuada en la síntesis de 16"R" y 16"S" metil prostaglandinas es la introducción del grupo metileno en el C-16 tal como se muestra en el esquema 14. Estas prostaglandinas análogas mostraron actividades biológicas más potentes que las prostaglandinas naturales por ejemplo: la 16"R" metil PGE_2 fue de 100-200 veces más potente en la actividad inhibitoria de jugo gástrico que la PGE_2 natural.⁽⁴⁷⁾

El compuesto acetoxialdehído 100 se hizo reaccionar con la sal sódica del 3(R) metil, 2-oxo-heptil fosfonato de dimetilo en THF por una hora a temperatura ambiente para transformarlo en la trans enon-lactona 101 en 62% de rendimiento, por una reducción con exceso de borohidruro de zinc, se obtuvo la mezcla de 15 α y 15 β hidroxí alcoholes 102 en un rendimiento de 44%, los cuales fueron separados por cromatografía en columna en sílica gel. La hidrólisis del grupo acetilo se efectuó con ácido acético acuoso, el oxhidrilo se protegió con dihidropirano el carbonilo se redujo con hidruro de diisobutil aluminio resultando 103. Posteriormente se condensó con 4 carboxi n-butiliden trifenil fosforano y finalmente se hidrolizó con ácido acético acuoso resultando la 16"R" metil PGF_2 104 en un rendimiento de 75%. La oxidación de 104 con trióxido de cromo seguida por una hidrólisis con ácido acético acuoso dio la 16"R" metil PGE_2 106 en 62% de rendimiento, la cuál por hidrólisis con ácido acético, originó la 16"R" metil PGA_2 107.

La 16"R" metil PGF_1 105 se obtuvo por reducción selectiva de 104 usando Pd-C al 5%. Para la serie 16"S" metil se siguió el mismo procedimiento realizando la condensación de la lactona 100 con el 3"S" metil 2-oxo-heptil fosfonato de dimetilo.

ESQUEMA 14

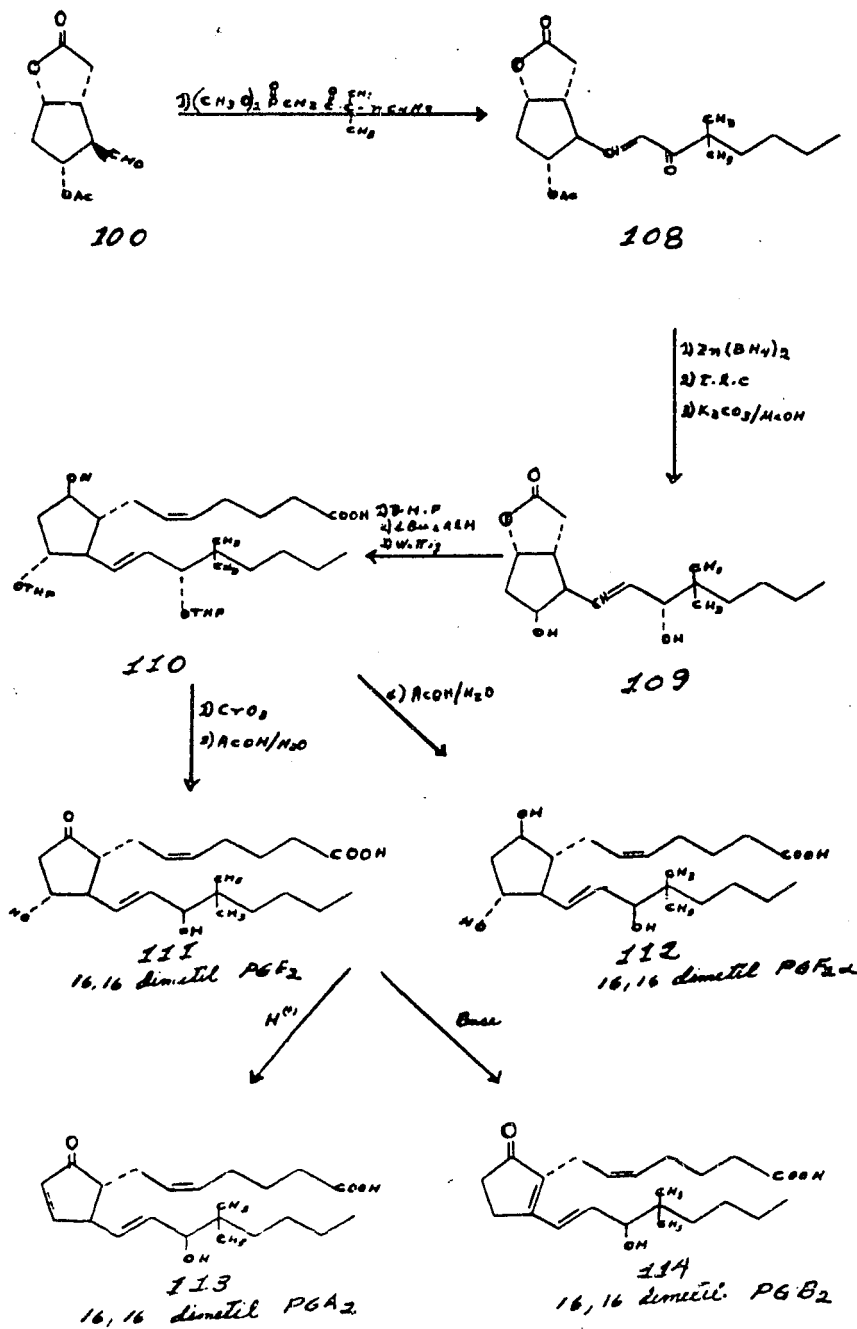


En el esquema 15 se describe la preparación de las 16, 16 dimetil prostaglandinas, las cuales mostraron resultados altamente satisfactorios con respecto a su actividad biológica.⁽⁴⁸⁾

Como ya se mencionó, uno de los pasos iniciales en el metabolismo de PGE_2 y $\text{PGF}_2\alpha$ es la oxidación del grupo oxhidrilo en C-15 disminuyendo de esta manera su actividad biológica; por esta razón se trató de modificar los alrededores de los carbonos 15 y 16 a fin de bloquear parcial o totalmente su degradación.

La lactona 100 se trató por la ruta usual de Corey con el anión del 2-oxo 3, 3 dimetil fosfonato de dimetilo para obtener la cetona insaturada dimetilada 108, la cual se redujo con borohidruro de zinc; y los alcoholes epiméricos obtenidos se separaron e hidrolizaron resultando el diol 109. A partir de aquí se siguió la ruta usual de Corey hasta obtener la 16, 16 dimetil PGE_2 111 y 16, 16 dimetil $\text{PGF}_2\alpha$ 112. Esta última por tratamiento con ácido y base originaron respectivamente las 16, 16 dimetil PGA_2 y PGB_2 113 y 114.

ESQUEMA 15

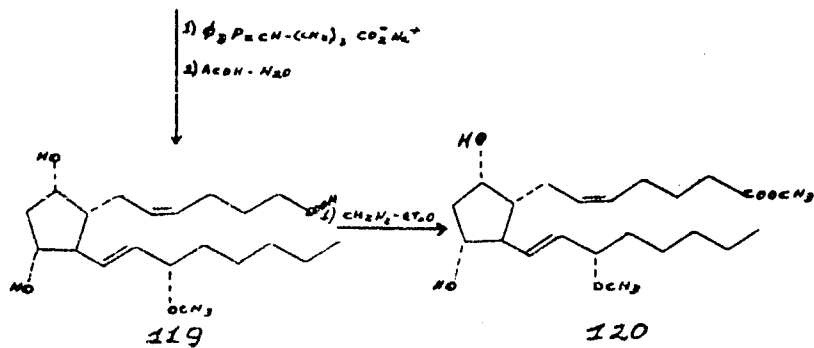
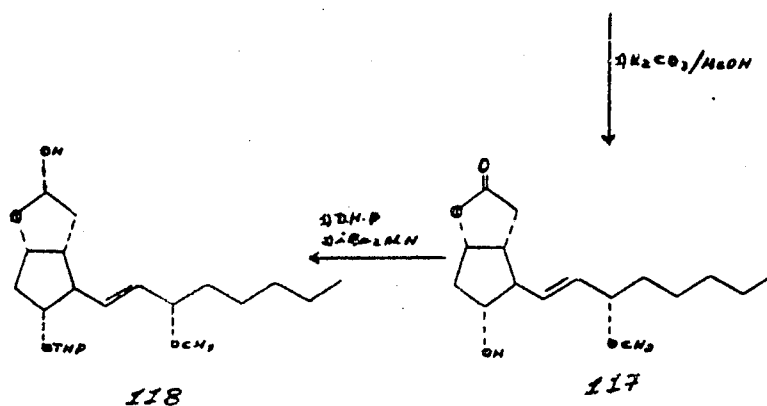
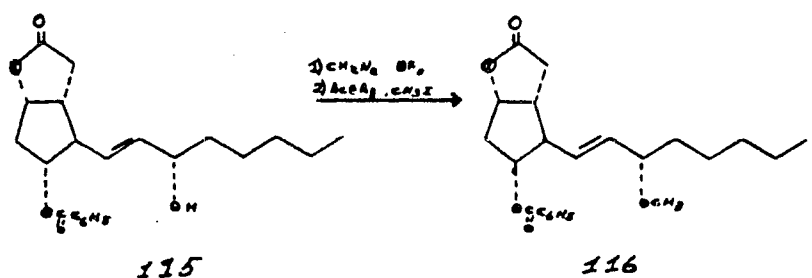


La síntesis de la 15-0 metil $\text{PGF}_{2\alpha}$ y de su ester metílico se muestra en el esquema 16.

Estas prostaglandinas análogas en comparación con las prostaglandinas naturales mostraron tener efectos similares como vasopresores por vía intravenosa, pero resultaron ser de 2 a 3 veces más potentes como antifertilizantes por vía subcutánea.⁽⁴⁹⁾

El tratamiento de 115 con diazometano en presencia de trifluoruro de boro y yoduro de metilo en benceno a reflujo durante toda la noche dio como resultado la metilación del alcohol en C-15 originando 116; la hidrólisis del grupo benzilo se efectuó con carbonato de potasio en metanol resultando el compuesto 117.

Utilizando el usual y ya conocido procedimiento de Corey se llegó finalmente a la 15-0 metil $\text{PGF}_{2\alpha}$ 119 la cual por reacción con diazometano en éter seguida por cromatografía en sílica gel dio como resultado el ester metílico de la 15-0 metil $\text{PGF}_{2\alpha}$ 120.

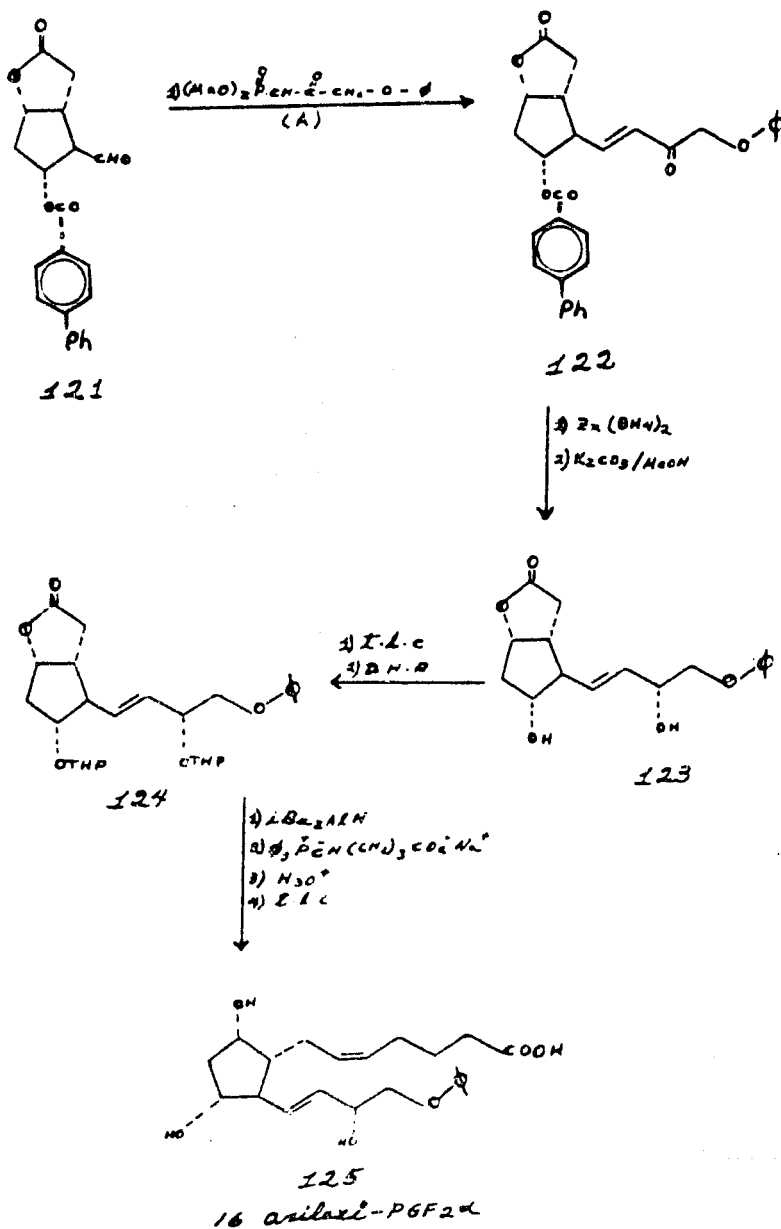


15-O-metil. PGF₂α

15-O-metil PGF₂α metil ester.

El esquema 17 muestra la síntesis de 16 ariloxi prostaglandinas, la modificación efectuada consiste en la adición de un grupo ariloxi en la cadena. Estas prostaglandinas resultaron ser cientos de veces más potentes en actividad luteolítica que la $\text{PGF}_{2\alpha}$ natural.⁽⁵⁰⁾

En esta síntesis se parte del aldehído 121 el cual por la reacción con el fosfonato A originó la enona 122, la reducción de la enona con borohidruro de zinc e hidrólisis con carbonato de potasio en metanol dio como resultado el diol 123 y una cantidad equivalente del alcohol alílico epimérico en C-15 los cuales fueron separados por cromatografía. Posteriormente se protegió el alcohol con dihidropirano y finalmente por el procedimiento usual de Corey se llegó hasta la 16-ariloximetil $\text{PGF}_{2\alpha}$ 125.

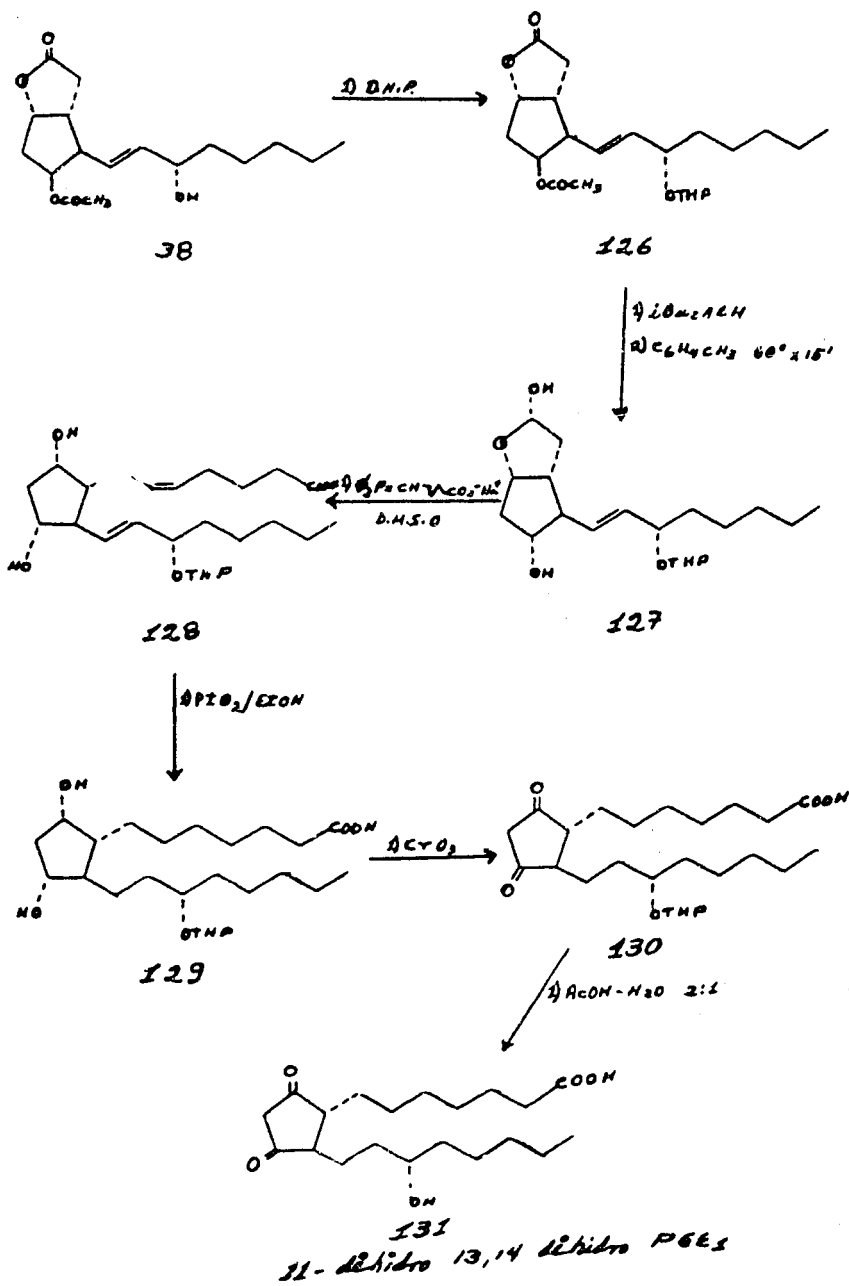


La síntesis de 11-dehidro 13, 14-dehidro PGE_1 se presenta en el esquema 18. La saturación del doble enlace trans en C-13 se hizo con el objeto de mantener su actividad biológica y evitar su desactivación.⁽⁵¹⁾

La lactona 38 se protegió con dihidropirano para dar 126 que por reducción con hidruro de diisobutil aluminio dio 127 en un rendimiento de 95%. La reacción con el dianión del 4-carboxi n-butilideno-trifenil fosforano en dimetil sulfóxido-proporcionó 128 en 68% de rendimiento.

Por reducción catalítica de 128 con óxido de platino en etanol a temperatura ambiente se obtuvo 129 el cual por oxidación con el reactivo de Jones dio 130. La hidrólisis con ácido acético-acuoso (2:1) a 40° proporcionó 11-dehidro 13, 14-dehidro PGE_1 , 131 en 48% de rendimiento.

ESQUEMA 18



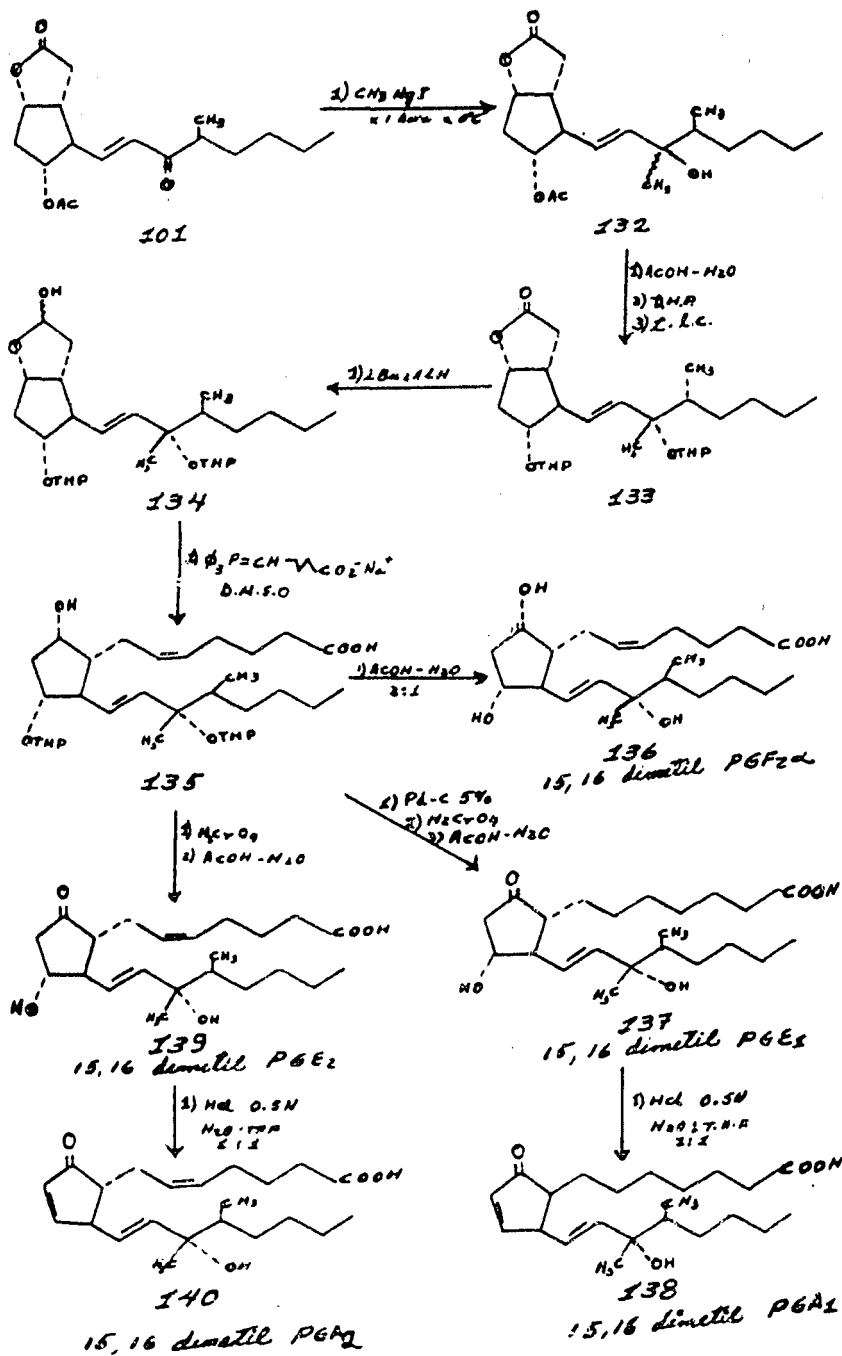
El siguiente esquema muestra la síntesis de las 15,16 dimetil PGF_{2α}, PGE₂, PGE₁, PGA₂ y PGA₁.⁽⁵²⁾

La trans enona 101 (obtenida por la reacción del acetoxialdehído 100 con la sal sódica del 2-oxo-metil 2-oxo-heptil fosfonato de dimetilo en T. H. F. por una hora a temperatura ambiente (esquema 14) se trató con yoduro de metil magnesio por una hora a 0°C originando la lactona metilada 132 en rendimiento de 62%. La hidrólisis de los acetatos con ácido acético y protección del diol resultante con dihidropirano permitió obtener, a través del método usual de Corey, las 15,16 - dimetil PGF_{2α} y 15,16 dimetil PGE₂ 136 y 139 respectivamente.

La reducción catalítica de 135 con Pd-C 5% seguida por oxidación e hidrólisis condujo a las 15,16 dimetil PGE₁ 137.

También se obtuvieron las 15,16 -dimetil PGA₁ y PGA₂ 138 y 140 por tratamiento de las PGE₁ y PGE₂ análogas usando ácido clorhídrico 0.5 N en agua-tetrahidrofurano (1:1).

ESQUEMA 19



1.C.) Modificación en los Centros Asimétricos.

La ruta de la lactona bicíclica de Corey también ha sido utilizada para la preparación de Prostaglandinas Estereo isoméricas ya que brinda la posibilidad de establecer correlaciones estereoquímica-actividad en estos compuestos.

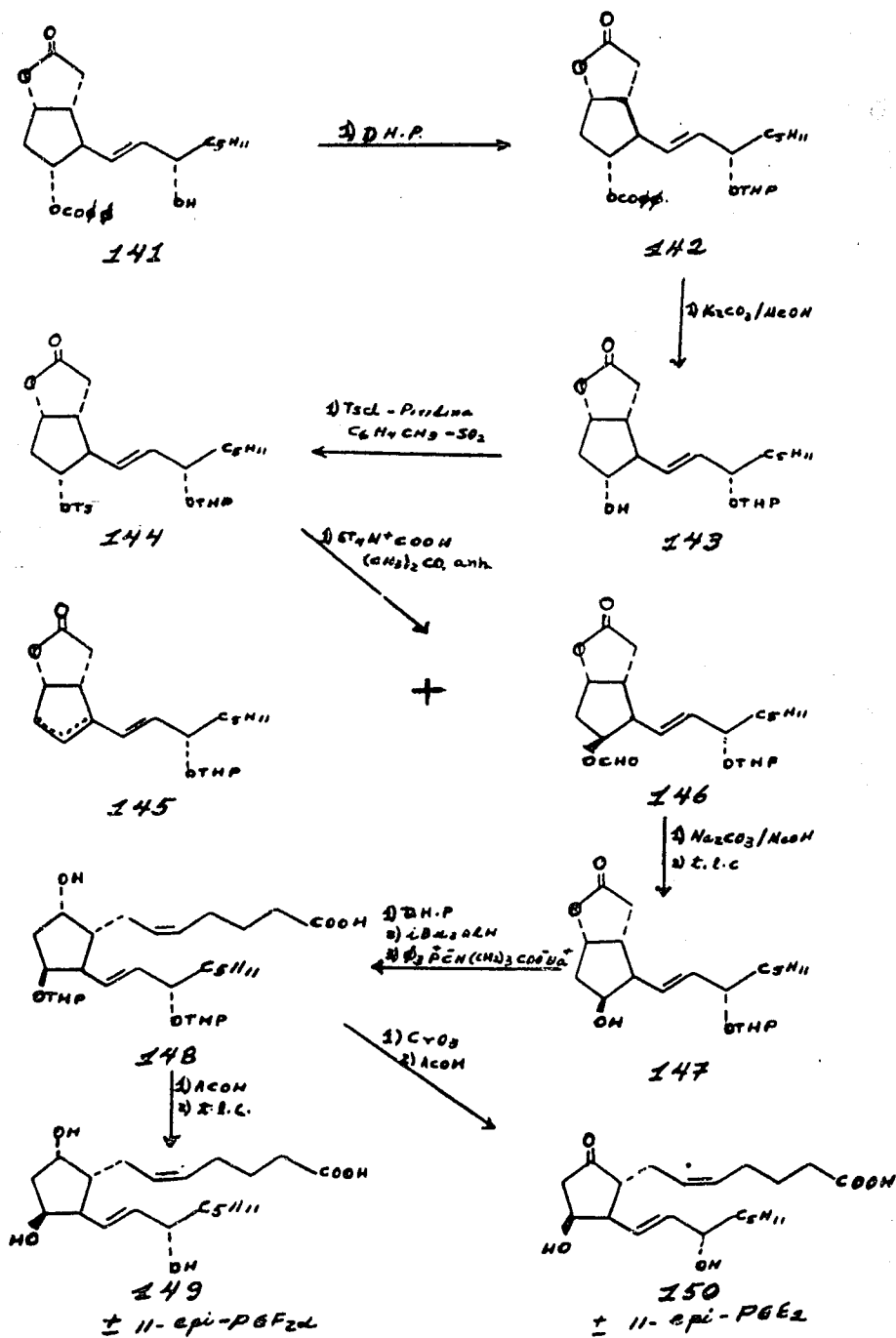
La síntesis de las prostaglandinas ópticamente activas ($\pm$) 11-epi PGE₂ y ($\pm$) 11-epi PGF₂ α se muestra en el esquema 20.

Por bioensayos efectuados en preparaciones de útero aislado de ratas preñadas, se mostró que estas prostaglandinas fueron 100% efectivas como agentes abortivos con dosis dos veces menores que las PGF₂ α naturales.⁽⁵³⁾

La lactona bicíclica 141 se hizo reaccionar con T.H.P. para proteger el grupo hidroxilo en C-15 obteniéndose el compuesto 142. Posteriormente se efectuó la metanólisis con carbonato de potasio en metanol originando la hidroxilo lactona 143, la cual por reacción con el cloruro de p-toluen sulfonilo en piridina produjo el tosilato correspondiente 144 el cual disuelto en acetona anhidra y tratado con 20 equivalentes de formiato de tetraetilamonio recristalizado se calentó a reflujo por 30 minutos obteniéndose una mezcla del formiato 146 y el producto de eliminación 145.

Por metanólisis del formiato con bicarbonato de sodio en metanol, seguido por cromatografía en sílica gel, resultó el 11-epi alcohol 147. La protección del alcohol con D.H.F. permitió efectuar la secuencia usual para introducir la cadena β resultando la 11-epi PGF₂ α y la 11-epi PGE₂ 149 y 150 respectivamente.

ESQUEMA 20

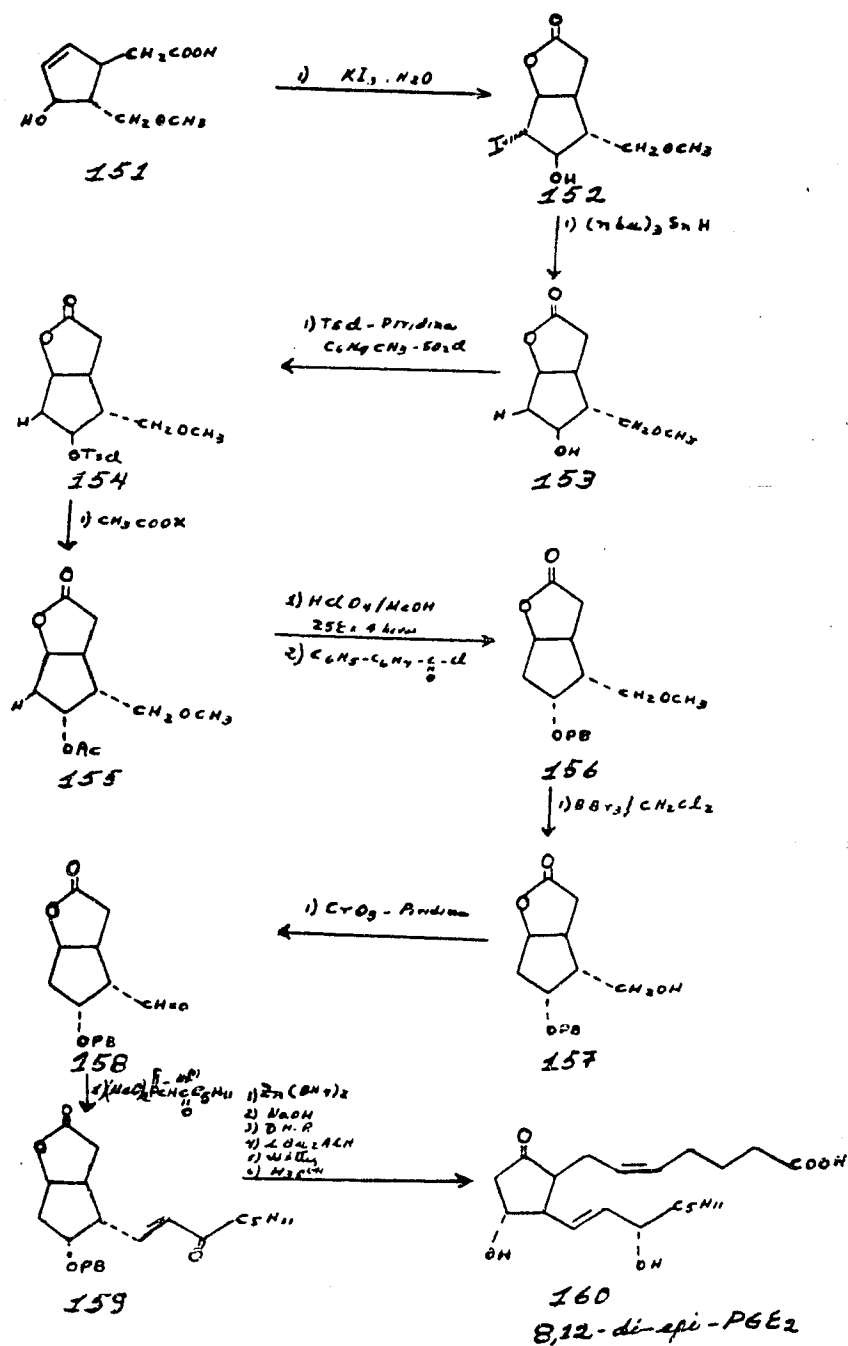


El esquema 21 muestra la síntesis de la 8, 12 diiso PGE_2 (ent-11, 15-epi PGE_2) análoga; la nueva prostaglandina ent-11, 15-epi PGE_2 ha mostrado ser tan potente como la PGE_1 natural en la actividad uterina en ratas y su velocidad de degradación metabólica es únicamente el 15% en comparaciones con la PGE_1 natural debido a que con las modificaciones logradas se obtiene una mayor resistencia al efecto de la 15-CH dehidrogenasa. (54)

El procedimiento para su preparación es esencialmente el mismo que para la síntesis de las prostaglandinas naturales, solamente que se toma el enantiomero del hidroxifácido 151 que conduce a las naturales.

La yodolactonización, eliminación del yodo e inversión del alcohol a través de su tosilato condujo a la hidroxilactona 156 la cual fue llevada, por el procedimiento usual, hasta la enona 159 que después de reducirse, llevó a cabo la secuencia usual hasta obtener 8, 12-diepi- PGE_2 160.

ESQUEMA 21



RUTA 2

RUTA ADICION 1,4

La ruta sintética de las adiciones 1,4 a ciclopentenonas apropiadamente sustituidas, ha sido bastante usada para la preparación de prostaglandinas modificadas y es una de las rutas más versátiles y sencillas para lograr diversas modificaciones.

La ruta general comprende la construcción de las ciclopentenonas intermediarias en las cuales se introduce la cadena por varios caminos, la mayoría de las veces por adición de Michael de la cadena completa y algunas veces por conversión al aldehído, que posteriormente será el carbono-13 de las prostaglandinas por reacción con el 2-oxo-heptilfosfonato de dimetilo el cual fue introducido originalmente por Corey.

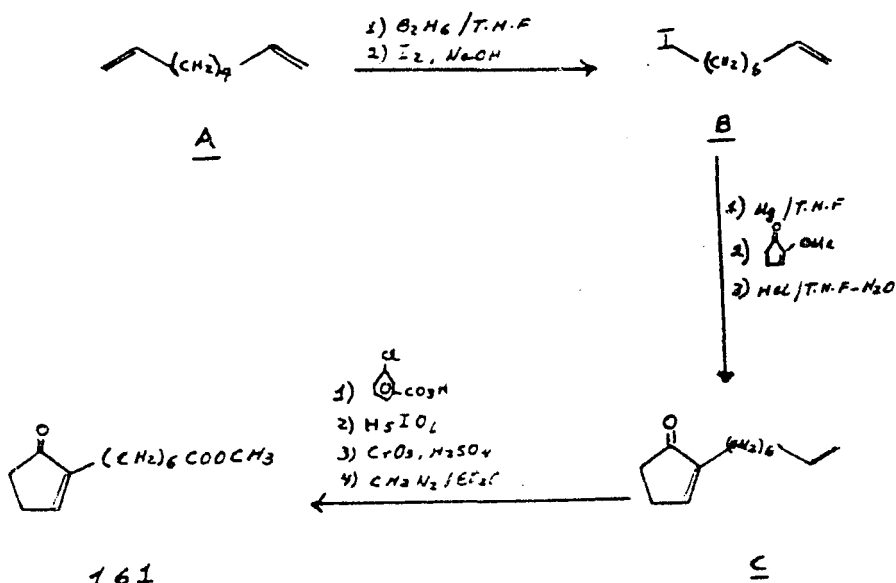
2.A.) Modificaciones en el Anillo.

La preparación de prostaglandinas con cambios en el anillo, a través de esta ruta conducen a prostaglandinas del tipo 11-desoxi-análogas.

La preparación de la (1) 11-desoxi PGE₁ mostradas en el esquema 22 se logró por la adición 1,4 de cianuro a la ciclopentenona 161, quien fue preparada de la siguiente manera: se tomó como material inicial al octa-1,7-dieno A, a partir del cual se obtuvo el 8-iodo-1-octeno B. El reactivo de Grignard se condensó con 2-metoxi ciclopent-1-en-1-ona para producir 2-(oct-7-enil)-ciclopent-2-en-1-ona C por el método de Ansell

and Ducker; la olefina C se trató con ácido cloroperbenzoico dando el epóxido, quien se transformó al aldehído con ácido periódico; la oxidación con el reactivo de Jones y esterificación con diazometano originó finalmente la ciclopentenona 161.

Las reacciones se muestran en el siguiente esquema:



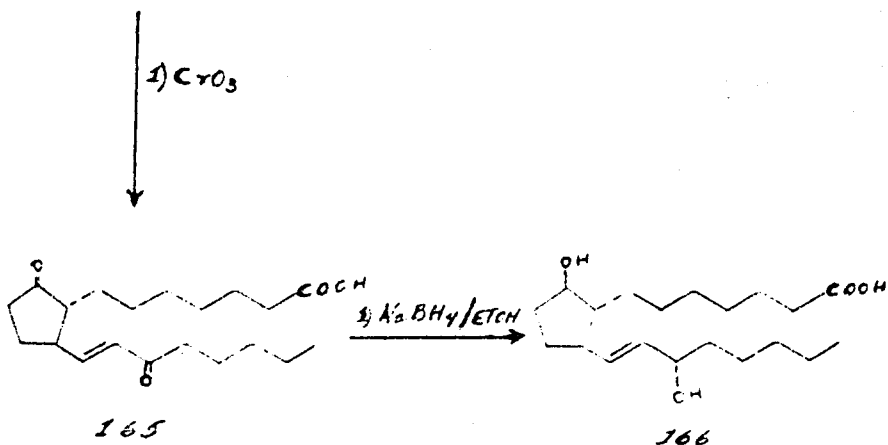
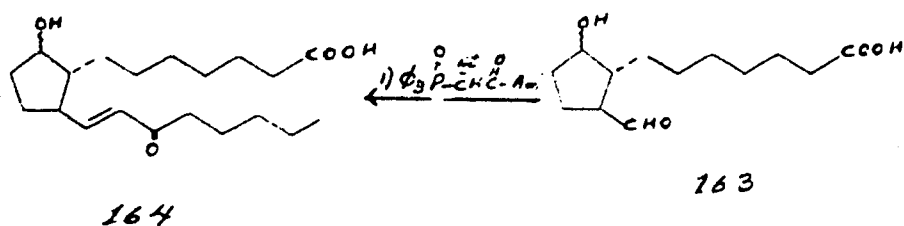
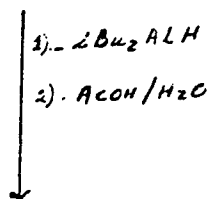
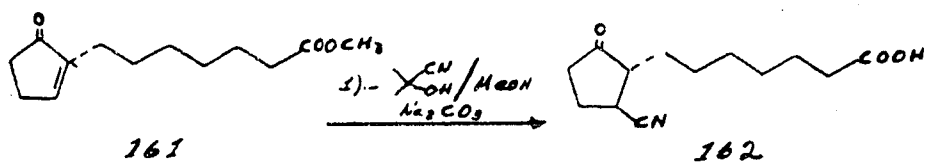
161

C

La secuencia que se sigue en la preparación de ($\pm$) 11-desoxi PGE₁ se caracteriza por su simplicidad, pues se evita el uso de grupos protectores.⁽⁵⁵⁾

Inicialmente se efectuó una reacción de la ciclopentenona 161 con la cianhidrina de la acetona en metanol acuoso en presencia de carbonato de sodio obteniéndose el nitrilo 162, que tratado con hidruro de diisobutil aluminio en éter-benceno a 10°C seguida de tratamiento con ácido acético acuoso dio el aldehído 163. La condensación de éste con el reactivo de Wittig apropiado originó 164, y por oxidación con trióxido de cromo a una temperatura de 15-25 °C se obtuvo la ($\pm$) 11-desoxi, 15-déhidro PGE₁ 165 la cual se purificó por cromatografía en sílica-gel.

Las prostaglandinas 11-desoxi de la familia F₁ 166 fue preparada a partir de 165 por reducción con borohidruro de sodio en etanol.



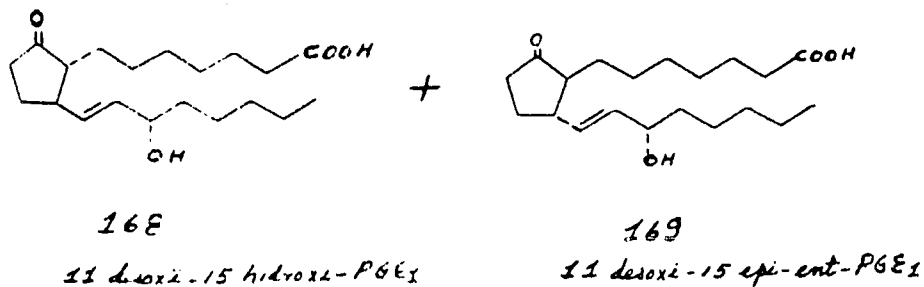
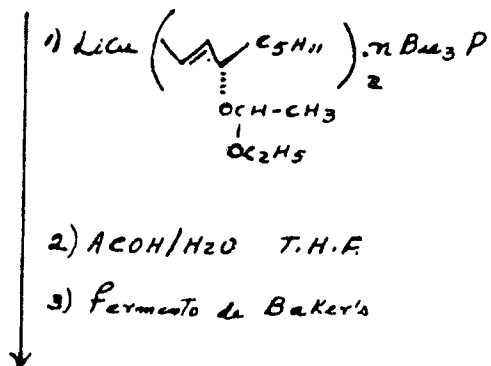
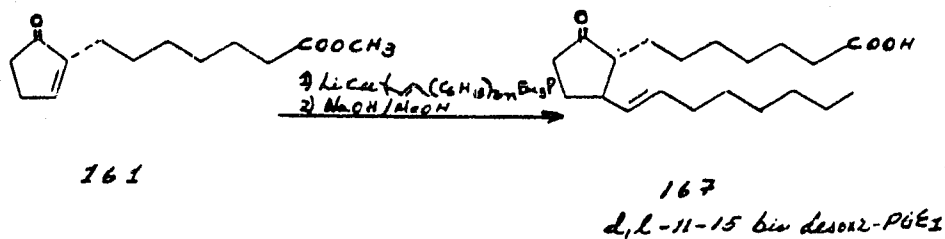
11 desci-15-dehidm PGE₁

11 desci-12-PGF₁₂

Las 11-desoxi prostaglandinas además de sus interesantes propiedades farmacológicas son importantes intermediarios porque es posible su conversión a prostaglandinas naturales vía hidroxilación microbiológica en C-11. El esquema 23 muestra la síntesis de las 11, 15 bis-desoxi PGE_1 en la cuál el paso único y principal en la elaboración del esqueleto del prostanoide se efectúa por adición conjugada de nucleófilos de ocho átomos de carbono.⁽⁵⁶⁾

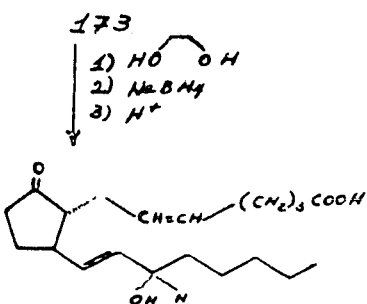
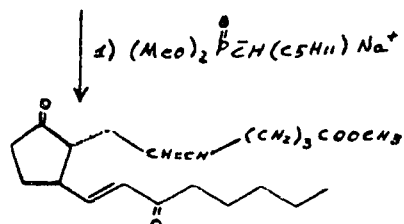
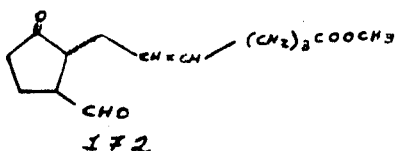
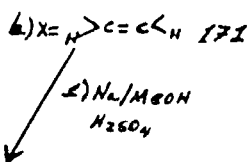
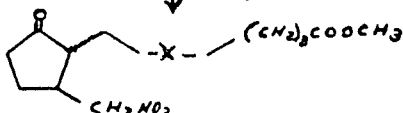
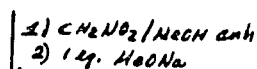
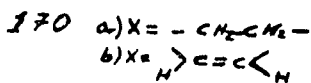
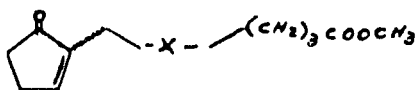
Por condensación de la ciclopentenona 161 con el dialquenil litio-cobre en presencia de tributil fosfino en éter a 0°C seguido por tratamiento con hidróxido de sodio en metanol se obtienen las 11, 15-bis-desoxi PGE_1 167 en 75% de rendimiento.

De manera semejante tratando la ciclopentenona 161 con el dialquenil litio-cobre, con la función oxigenada en C-15, en éter a 0°C seguida por hidrólisis del éter con ácido acético acuoso en T. H. F. y del ester por hidrólisis enzimática se obtuvo una mezcla de 11-desoxi-15-hidroxi PGE_1 168 y 11-desoxi-15-epi-ent- PGE_1 169.

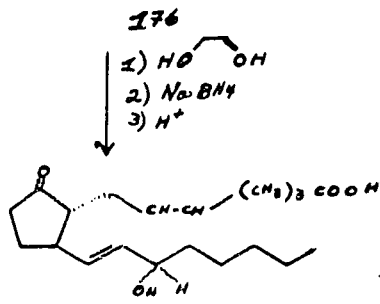
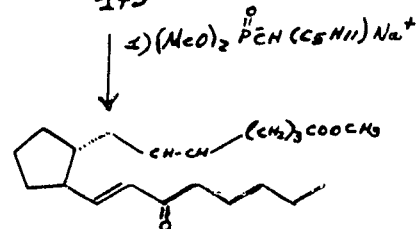
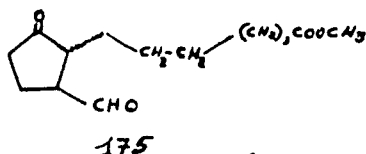
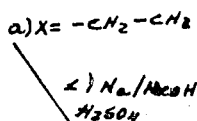


El siguiente esquema presenta la obtención de dl-11-desoxi PGE₂ y PGE₁ mostrando una forma diferente de adición 1,4 del grupo equivalente, del aldehído a partir del cual se construye la cadena de la forma usual.⁽⁵⁷⁾

Por reacción de la ciclopentenona 170 con nitrometano en metanol anhidro y un equivalente de metóxido de sodio se obtuvo el aducto 1,4 171 a y 171 b. El grupo nitro se transformó al aldehído 172b a través de la reacción de neff; posterior tratamiento con 2-oxo-heptil fosfonato de dimetilo dio como resultado la cetona insaturada 173 la cual por cetalización en C-9, reducción con borohidruro de sodio, seguida por tratamiento ácido condujo fácilmente a la dl-11-desoxi PGE₂ 174. Alternativamente la transformación de la nitrocetona 171 a con sodio en metanol y ácido sulfúrico condujo al aldehído 175 que por reacción Wittig con 2-oxo-heptil fosfonato de dimetilo se transformó a la dl-11-desoxi PGE₁ análoga 176; la cual tratada de igual manera que 173 originó finalmente la dl-11-desoxi PGE₁ 177.



174
d,l 11-desoxi PGE₂

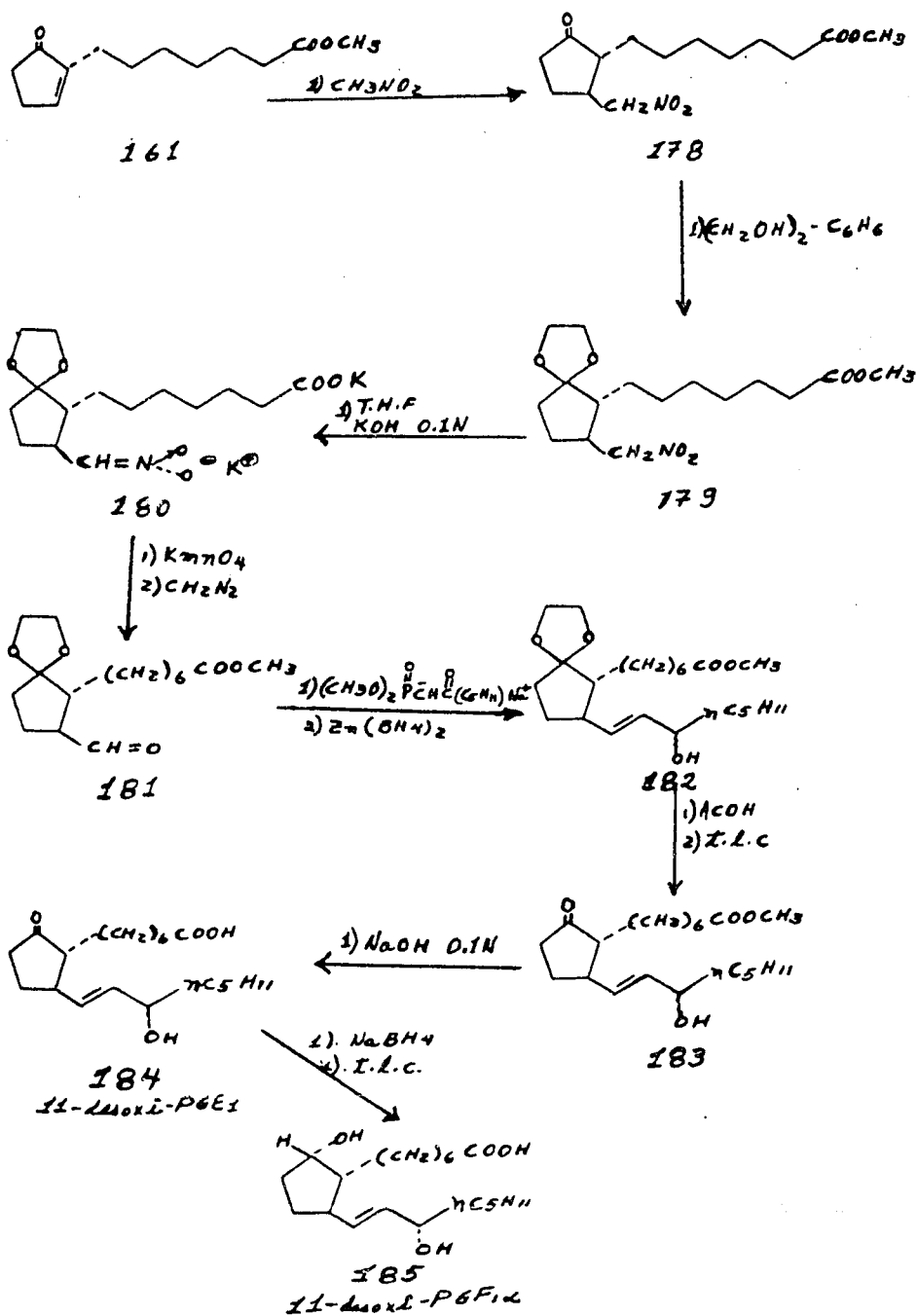


177
d,l 11-desoxi PGE₁

La preparación de 11-desoxi PGE_1 y $\text{PGF}_1\alpha$ se logró por medio de la secuencia sintética mostrada en el esquema, 25.⁽⁵⁸⁾

Por adición de Michael de nitrometano a la cetona 161 catalizada con tetrametilguanidina a temperatura ambiente se obtuvo la nitrocetona 178 en 84% de rendimiento, la transformación de este compuesto al ciclo etilen cetel 179 se logró por reacción con etilen glicol en solución de benceno y éste por tratamiento con una solución de tetrahidrofurano con hidróxido de potasio O.IN generó la sal potásica de nitronio 180; el solvente orgánico se eliminó bajo presión reducida, la solución restante se ajustó a un pH 7 con sulfato de magnesio, oxidación con una solución diluida de permanganato de potasio a una temperatura de $0-5^\circ\text{C}$ y posterior esterificación con diazometano originó el aldehído inestable 181.

Finalmente para llegar a la 11-desoxi PGE_1 184 y $\text{PGF}_1\alpha$ 185 se efectuó la secuencia usual descrita en las síntesis anteriores.

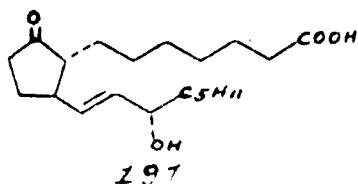
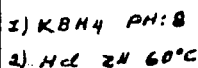
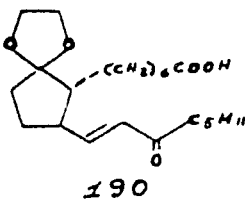
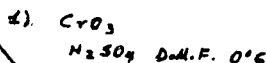
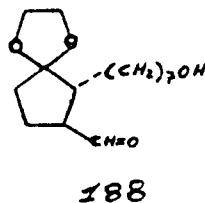
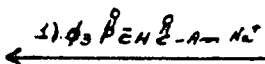
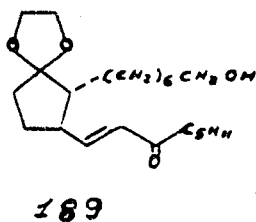
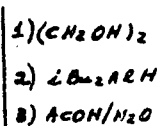
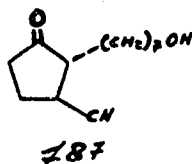
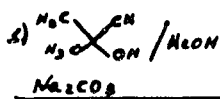
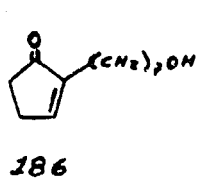


El esquema 26, describe la síntesis de (+) 11-desoxi-PGE₁ a través de una síntesis similar a la del esquema 22 solamente con pequeñas diferencias como son el paso del grupo ciano al aldehído.⁽⁵⁹⁾

Por reacción de la ciclopentenona 186 con la cianhidrina de la acetona disuelta en metanol acuoso en presencia de carbonato de sodio se obtuvo la cianhidrina 187, la cuál después de reaccionar con etilen glicol se trató con hidruro de diisobutil aluminio en éter benceno a 10-15°C y posterior acidulación con ácido acético acuoso dio 188 en 90% de rendimiento, la reacción de Wittig con hexanoilmetilen trifenil fosforano se transformó en 189; la oxidación de este compuesto con trióxido de cromo y ácido sulfúrico en dimetil formamida a 0°C originó 190 el cual por reducción con borohidruro de potasio a P: ^H 8 y subsecuente hidrólisis con H Cl 2N a 60°C dio una mezcla de (+) 11-desoxi-PGE₁-191 y su epímero 192.

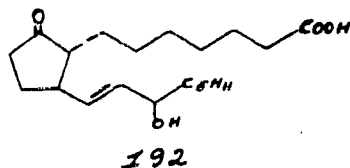


QUÍMICA



$\pm$ 11-deoxy-15-PGE₁

+



$\pm$ 11-deoxy-15-PGE₁

A través de la síntesis que se muestra en el esquema 27 se obtuvieron varias prostaglandinas análogas adicionando el grupo ciano por medio de la cianidrina de la acetona a la ciclopentenona ⁽⁶⁰⁾
195.

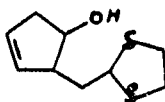
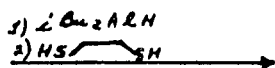
La conversión del ciano al aldehído y posterior condensación con diversos reactivos de Wittig seguidos por reducción, dio lugar a los alcoholes 198 a-g con el grupo aldehído potencial. La liberación de éste con yoduro de metilo en dimetil formamida y carbonato de calcio permitieron realizar la condensación de Wittig usual para completar la cadena carboxilica, y de esta manera obtener los derivados de la (+)-11-desoxi-PGE₂ 201 a-g.

ESQUEMA 27

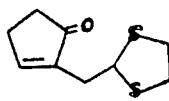
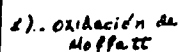
82.



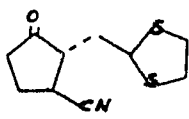
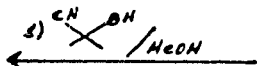
193



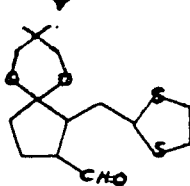
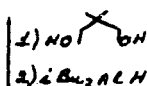
194



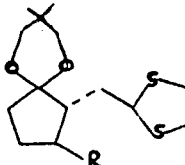
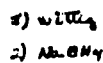
195



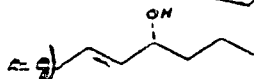
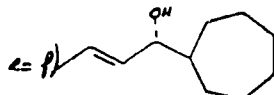
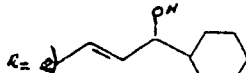
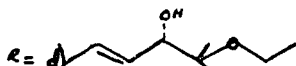
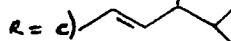
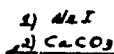
196



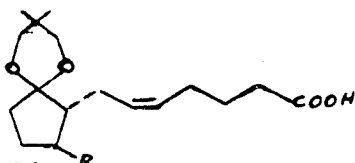
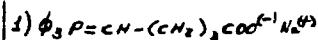
197



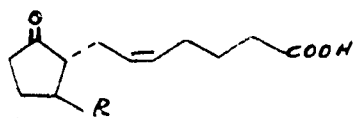
198



199



200



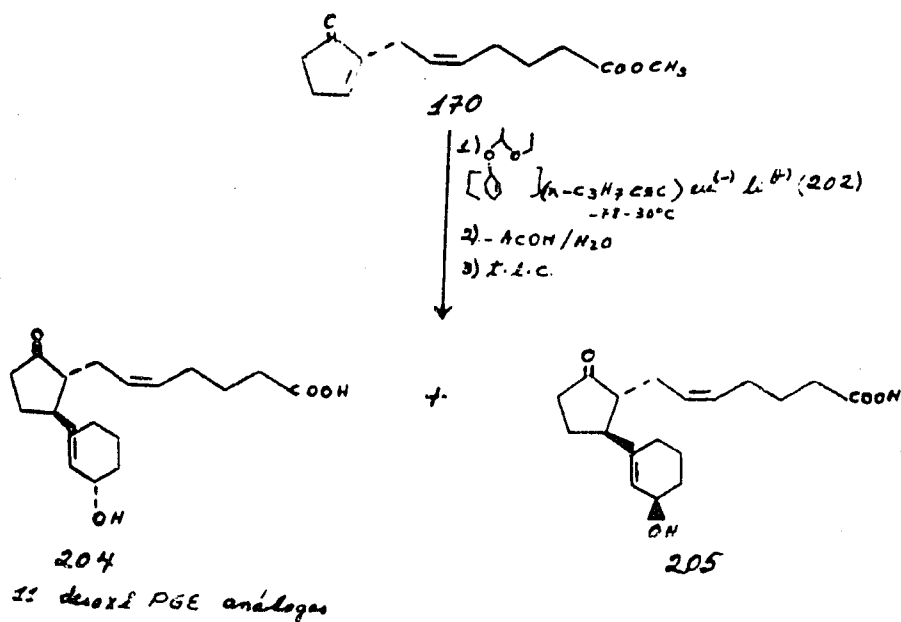
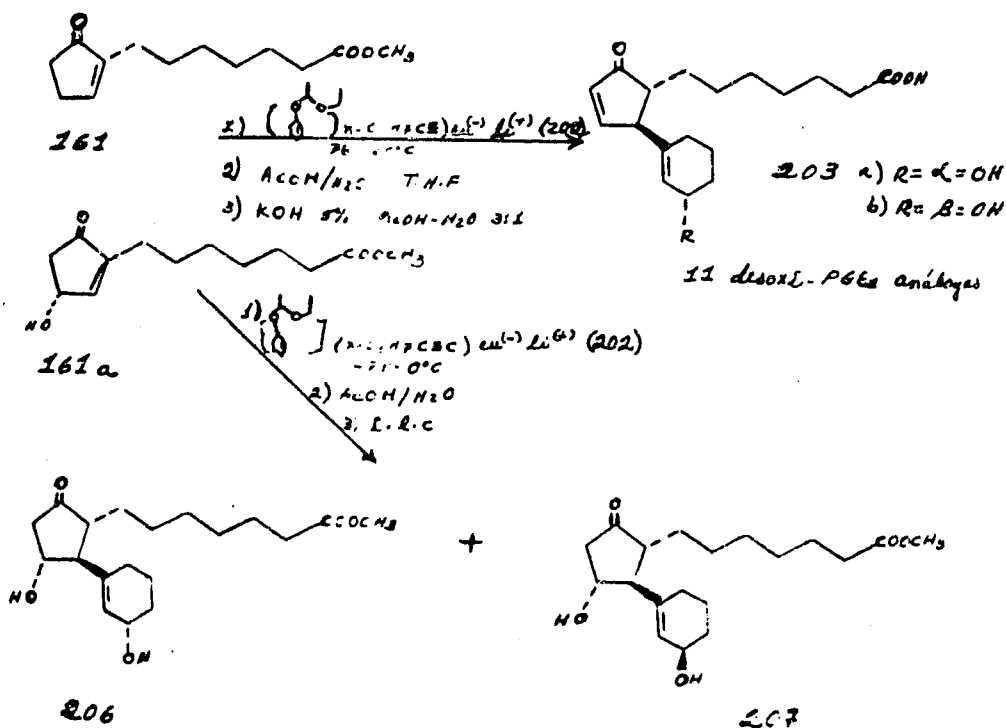
201

En el siguiente esquema se muestra la preparación de prostaglandinas, análogas introduciendo la unidad 3-hidroxi-1-ciclohexenilo en lugar de la cadena lateral Δ a través de adición conjugada del derivado de litio cobre mixto a las ciclopentenonas 161 y 170⁽⁶¹⁾

El tratamiento de la ciclopentenona 161 con un equivalente del compuesto órgano-metálico mixto 202 a una temperatura que varía desde 78-25°C, adición de ácido acético acuoso e hidróxido de potasio al 5% en metanol-agua dió como resultado una mezcla de las análogas de 11-desoxi PGE₁ 203 (a) y 203 (b) los cuales fueron separados por cromatografía en columna.

De manera similar por reacción del compuesto 202 con la ciclopentenona 161 a una temperatura de -78 a 0° seguida por hidrólisis de los grupos protectores y utilizando cromatografía para su separación se obtuvieron las análogas de las PGE metil ester. 206 y 207.

Finalmente la reacción del compuesto órgano-metálico 202 con la ciclopentenona 170 a una temperatura que varía de -78 a 30°C posterior hidrólisis de los grupos protectores y utilizando cromatografía para su separación se pudo obtener las análogas de 11-desoxi-PGE 204 y 205.

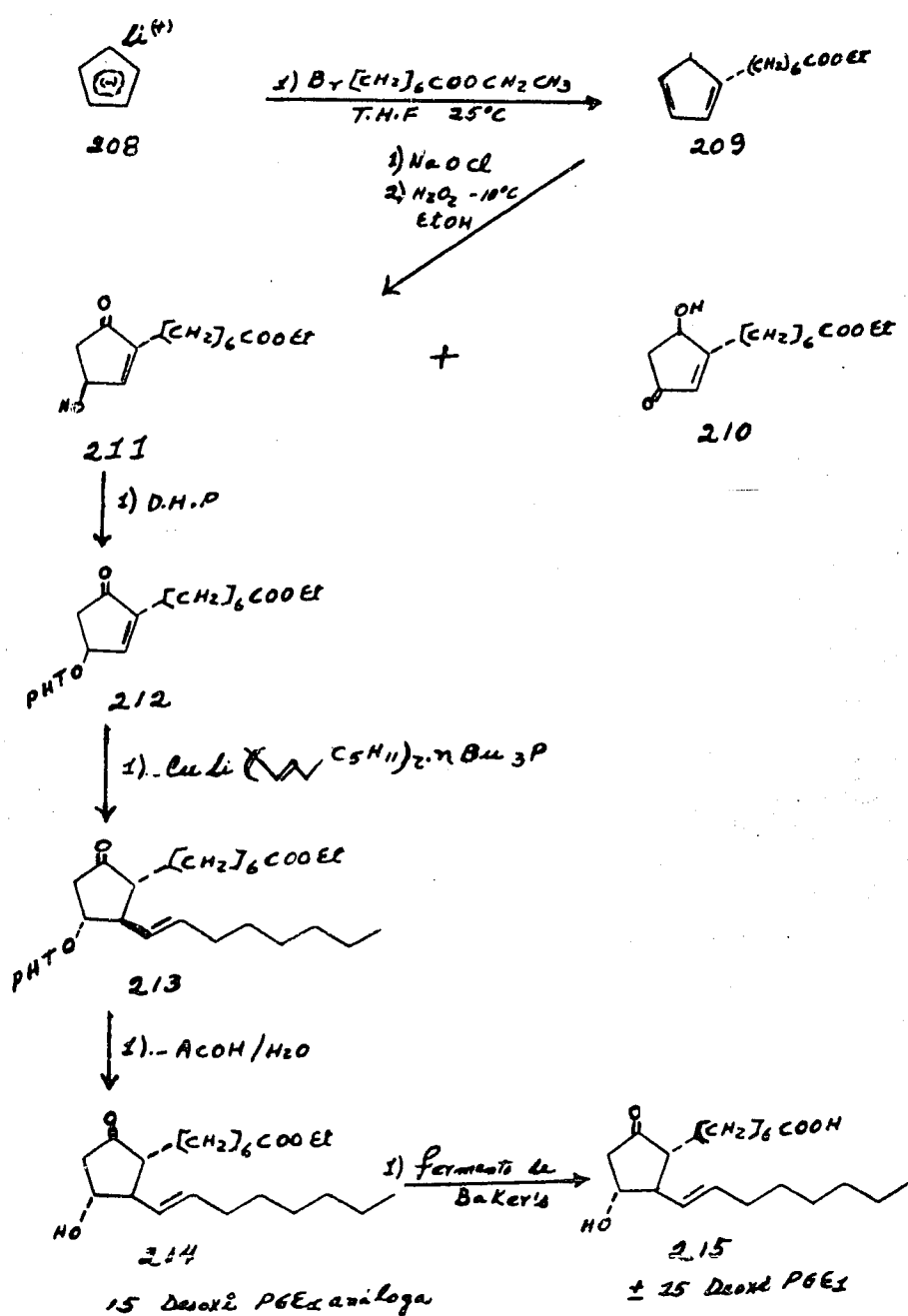


2. B.) Modificaciones en las Cadenas.

Usando la ruta de adición 1,4, también se lograron efectuar cambios en la cadena utilizando los reactivos de Wittig adecuados.

La ruta sintética que se muestra en el esquema 29 describe la primera preparación de $(+)$ -15 desoxi PGE₁; por medio de adición 1,4 a las hidroxí-ciclopentenonas 210 y 211.⁽⁶²⁾

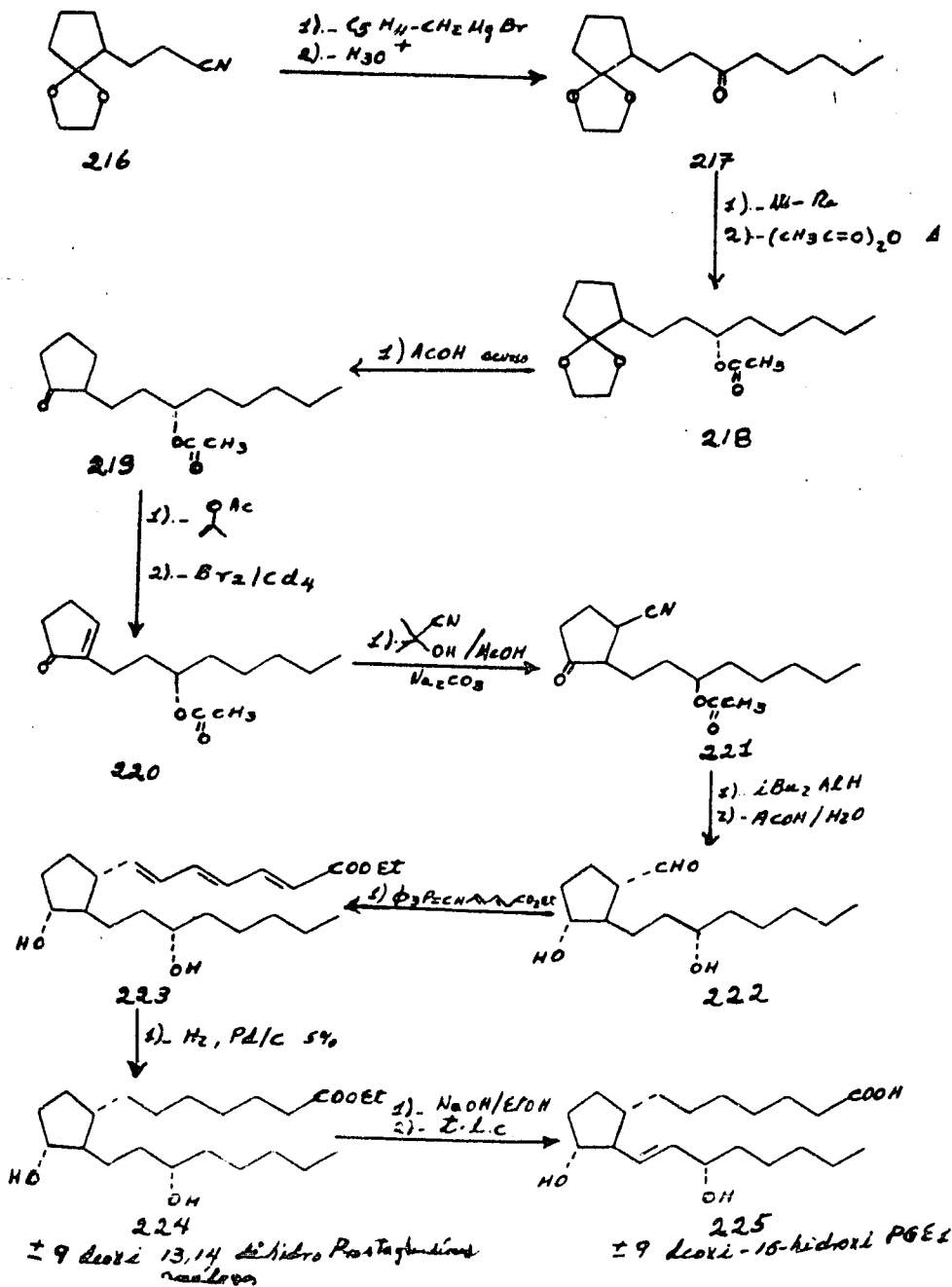
La alquilación del ciclopenta dienil litio 208 con 7 bromoheptenoato de etilo en T. H. F. a 25°C originó el ciclopentadieno alquilado 209; este dieno fue utilizado inmediatamente en una cicloadición 1,4 para introducir químicamente los grupos oxigenados a través de una reacción con hipoclorito de sodio y peróxido de hidrógeno a 10°C en etanol obteniendo una mezcla de hidroxíciclopentenonas 210 y 211, la protección del grupo alcohólico con D. H. P. y adición 1,4 del dialquenil litio-cobre originó después de la correspondiente desprotección la análoga 15 desoxi PGE₁ 214. La secuencia sintética se completó por exposición de esta prostaglandina con el fermento de Baker's, obteniendo finalmente las $(+)$ -15-desoxi prostaglandinas E₁ 215.



El esquema 30 ilustra la síntesis de ($\pm$) 9-deoxi-13,14 dihidro prostaglandinas obtenidas como una mezcla de diastereoisómeros; simultáneamente se muestra la primera síntesis que hace uso de una reacción de adición 1,4 para la elaboración de la cadena ω de las prostaglandinas modificadas.⁽⁶³⁾

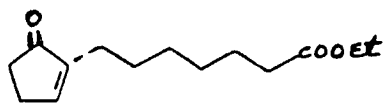
El etilen cetal de 2-ciano etil ciclopentenona 216 sometido a reacción de Grignard con bromuro de n-pentil magnesio generó la cetona 217 la cual se hidrogenó en presencia de nickel-Raney dando el alcohol correspondiente; quien por acetilación con anhídrido acético e hidrólisis posterior dió como resultado la cetona 219. La reacción con acetato de isopropenilo seguida de bromación con bromo en tetracloruro de carbono y metil amina llevó a la enona 220, la cual por reacción con la cianhidrina de la acetona en metanol acuoso en presencia de carbonato de sodio dió lugar al nitrilo 221; al reaccionar éste con hidruro de diisobutil aluminio en éter-benceno seguido por adición de ácido acético acuoso condujo al producto reducido y desacetilado 222.

La condensación de Wittig con 5-carboetoxi penta-2,4 -dienil trifenil fosforano en cloroformo a temperatura ambiente dió el dieno ester 223 el cual fue hidrogenado en presencia de Pd/C al 5%, para obtener 9-deoxi-13,14-dihidro prostaglandina 224 que por hidrólisis con hidróxido de sodio en etanol acuoso produjo una mezcla de diastereoisómeros de las 9-deoxi prostaglandinas 225 separados por cromatografía en placa fina.

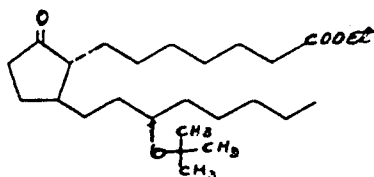
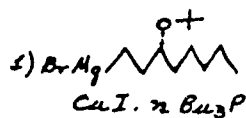


También se ha desarrollado otra síntesis que utiliza la adición 1,4 con el reactivo de Grignard en presencia de sales cuprosas sobre la ciclopentenona 161 como se muestra en el siguiente esquema.⁽⁶⁴⁾

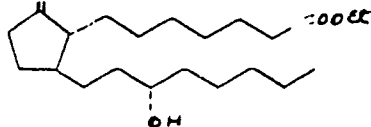
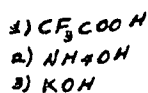
En presencia de yoduro cuproso y triibutil fosfino, la reacción de la ciclopentenona 161 con bromuro de 3-t-butoxi-1 octyl-magnesio dio lugar al compuesto 226 el cual tratado con ácido trifluoro acético y posteriormente con hidróxido de amonio e hidróxido de potasio originó 227; la reducción del grupo cetona con borohidruro de sodio, seguida por saponificación, dio como resultado una mezcla de 9α y 9β -11-deoxi-13,14 dihidro PGF₁ 228 y 229 respectivamente.



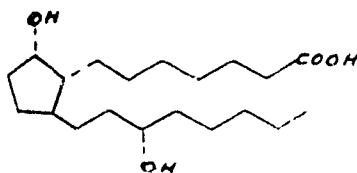
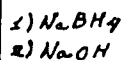
161



226

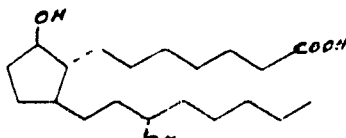


227



228

II-Deoxi-13,14-dihydro PGF_{1α}



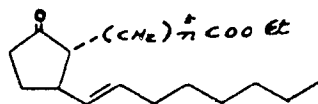
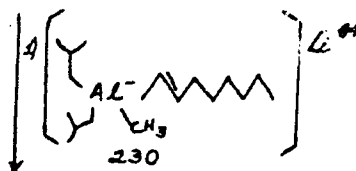
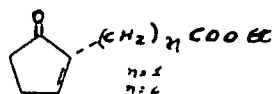
229

II-Deoxi-13,14-dihydro-PGF_{1α}

El siguiente esquema describe la síntesis de las análogas de 11,15-bis deoxi prostraglandinas E y F efectuada a través de la adición conjugada estereoespecífica del trans-1 alkenil alanato de litio ⁽⁶⁵⁾ 230.

Por reacción del órgano metálico con la ciclopentenona 161 (n=6) se obtuvo el prostanoide 231 n=6 en 76% en rendimiento el cuál por reducción con perhidro, (9, b) borafenil hidruro de litio produjo estereo selectivamente la 11,15-bis-deoxi-PGF_{1α} 232.

La 11,15-bis-deoxi-PGE₂ 234 se obtuvo a partir de la ciclopentenona 231 (n=1). Esta se protegió y el ester fue transformado al aldehído sobre el cuál se efectuó la reacción de Wittig para introducir la cadena.

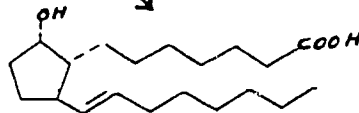
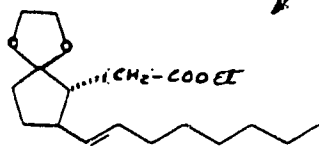


$\eta=1$

$\eta=6$

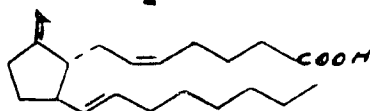
1) $(CH_3OH)_2$
PT. 50H-C₆H₆

2) Parbida 96
Dora fenil Aldrova
de LTrs



1) $i\text{-Bu}_2\text{ALH}$
2) VCl_4
3) TMF-Nal 0.1N

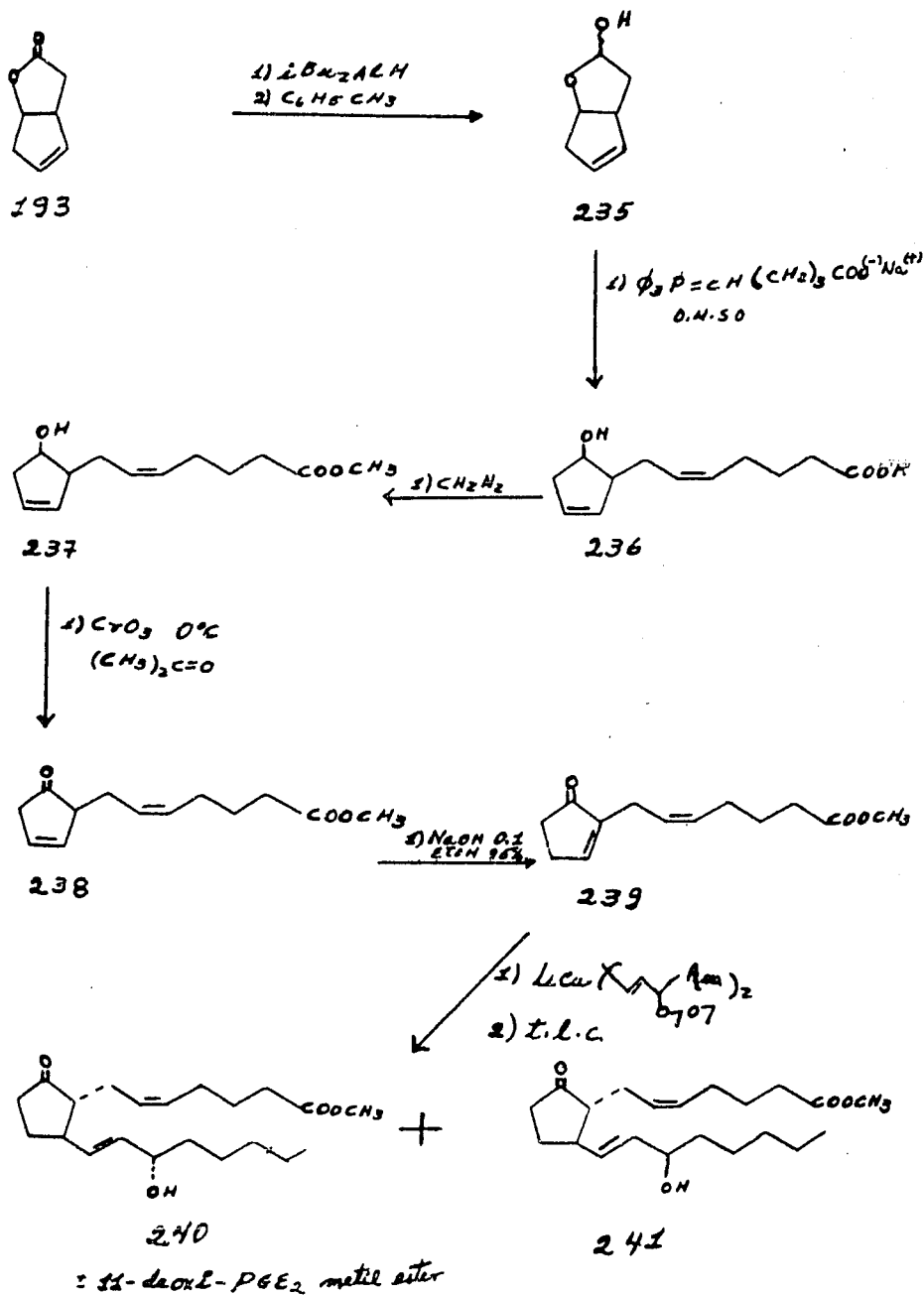
11,15-Du-duol-P6Fid



11,15-Du-duol-P6E2

P.A. Grieco también sintetizó la 11-desoxi PGE₂ metil ester por adición 1,4 a la ciclopentenona 236 la cual fue sintetizada a partir de la lactona bicíclica 193 como se ilustra en el esquema 33.⁽⁶⁶⁾

Una vez esterificada la ciclopentenona 237 se oxidó con trióxido de cromo en acetona a 0°C originando el compuesto 238 en 98% de rendimiento. La doble ligadura en el anillo se isomerizó con etanol al 95% e hidróxido de sodio 0.1N en proporción 1:1 a una temperatura de 35°C, originando 239 que por reacción con el cuprato de litio adecuado y utilizando cromatografía en placa fina para la separación final se obtuvo la 11-desoxi-PGE₂-metil ester 240 y su epímero 241.



3. SINTESIS PARCIALES A PARTIR DE PGA_2

La PGA_2 se obtiene con gran facilidad y en buen rendimiento a partir del coral plexaura homomalla, lo cuál ha motivado a desarrollar programas de investigación dirigidas a las síntesis parciales de prostaglandinas análogas utilizando las PGA_2 como material de partida.

Estas síntesis tienen la ventaja sobre las síntesis totales de proporcionar compuestos ópticamente activos y con la estereoquímica apropiada en los centros asimétricos.

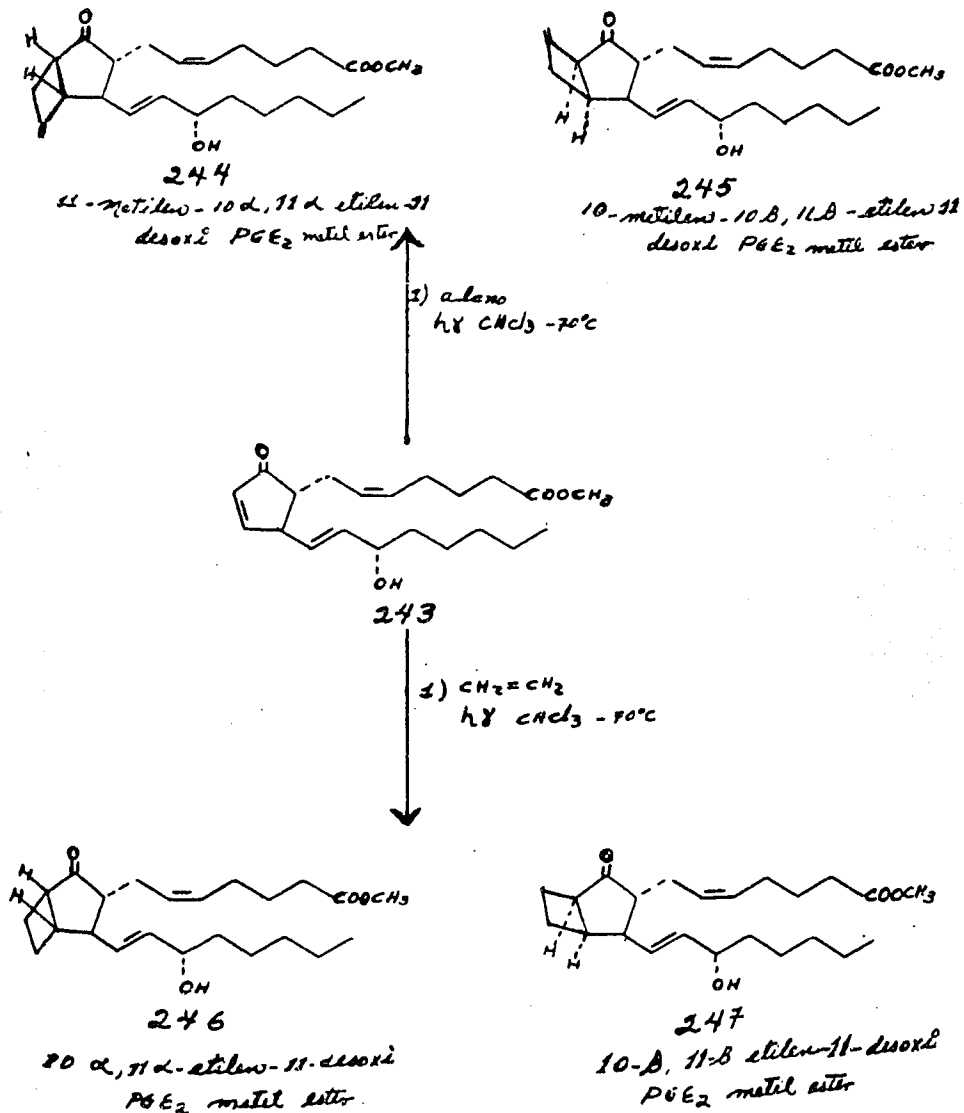
3.A.) Modificaciones en el Anillo.

Aprovechando el sistema cetónico α - β insaturado de la PGA_2 se han logrado obtener algunas prostaglandinas modificadas con cambios en el anillo.

El esquema 34 presenta la síntesis de las metilen-10 α 11 α -etilen-11-desoxi PGE₂ de una manera sumamente rápida ya que la estructura de la PGA₂ ofrece atractivas oportunidades para efectuar reacciones fotoquímicas aprovechando su sistema de cetona $\alpha\beta$ insaturada.⁽⁶⁷⁾

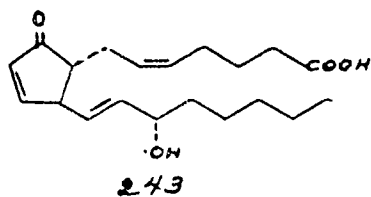
Por irradiación del ester metílico de la PGA₂ 243 con aleno en solución de cloroformo y luz ultravioleta utilizando un filtro pyrex a -70°C se obtuvo en buen rendimiento las 11-metilen-10 α , 11 α -etilen-11-desoxi PGE₂ metil ester 244 y las 10-metilen-10 β , 11 β -etilen-11-desoxi PGE₂ metil ester 245 las cuales fueron separadas por cromatografía.

Por otro lado la adición también fotoquímica al ester metílico de la PGA₂ de eteno produjo la 10 α , 11 α -etilen y la 10 β , 11 β -etilen-11-desoxi PGE₂ metil ester 246 y 247 en una proporción 1:1 separadas por cromatografía.

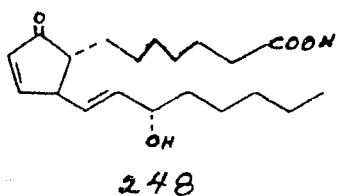


La preparación de 11-desoxi-PGE₁ y 11-desoxi-PGF₁ se obtuvo de una manera sumamente rápida y fácil. El paso clave en la síntesis consiste en la reducción del sistema ciclopentenona de la PGA₂ tal como se ilustra en el siguiente esquema.⁽⁶⁸⁾

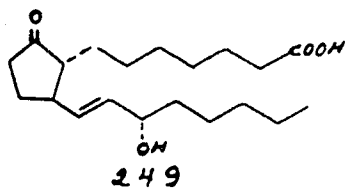
Por hidrogenación selectiva de la PGA₂ 243 se obtiene la PGA₁ 248, la 11-desoxi PGE₁ 249 y la 13,14-dihidro, 11-desoxi PGE₁ 250. Por reducción del grupo carbonilo en C-9 del compuesto 249 se obtuvo la 11-desoxi PGF₁ α y PGF₁ β 251 y 252 respectivamente.



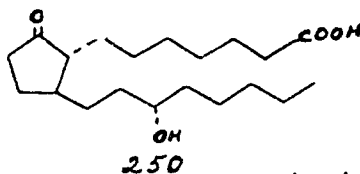
1) H_2 -Pt/c 5%



+

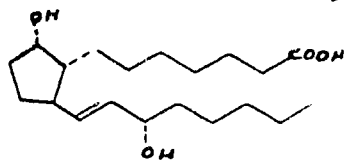


11-deoxy-PGE₁



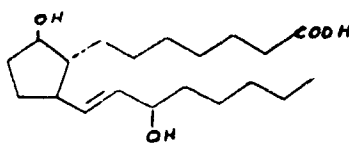
13,14-dihydro-11-deoxy-PGE₁

2) $NaBH_4$



11-deoxy-PGE₁α

+



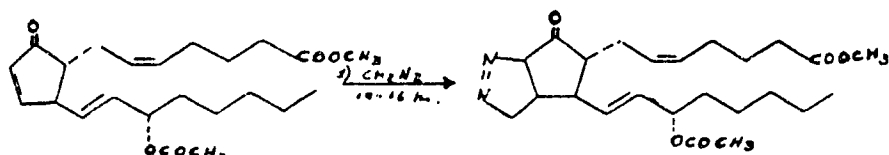
11-deoxy-PGE₁β

La obtención de 11-metil PGA_2 , descrita en el esquema 36 se logró aprovechando el sistema cetónico α, β insaturado de las PGA_2 al cual se adicionó diazometano⁽⁶⁹⁾

El diester 253 reaccionó con un exceso de diazometano durante 14-16 horas a 20° dando como producto la pirazolina 254 en un rendimiento de 75%. Por irradiación ($> 290 \text{ nm}$) de soluciones diluidas (0.1 - 0.2% en T. H. F.) y bajo atmósfera de argón a temperaturas de -50 a -70°C produjo una mezcla de los prostanoideos 255 y 256 en rendimiento de 22-37% y 25-33% respectivamente separados por cromatografía en placa fina.

La hidrólisis del diester 255 con carbonato de potasio en metanol conduce al compuesto 257 en 95% de rendimiento.

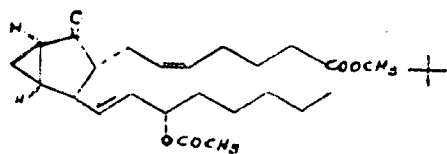
La prostaglandina 258 se obtuvo en 72% de rendimiento por hidrólisis del prostanoide 256 con lipasa a un p^{H} de 7.2 - 7.4



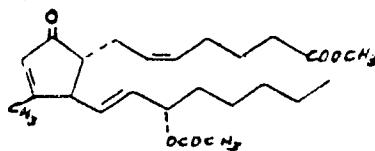
253

254

8). - Irradiación ($> 290 \text{ nm}$)
 ATm. T.H.F. y Argón.
 2). - L.L.C



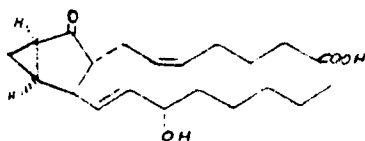
255



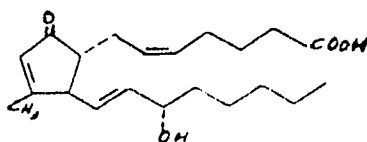
256

1) $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{MeOH}$

c). - Lipase
 PH 5.2-7.4



257



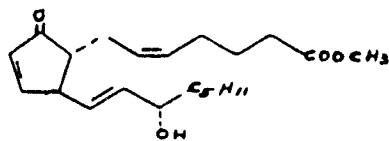
258

11-metil-PGA2

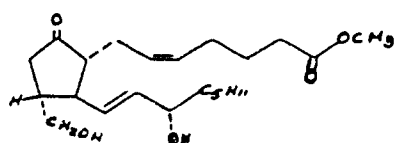
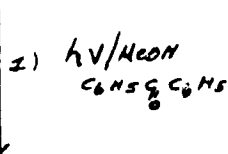
El siguiente esquema muestra la preparación de las 11 α y 11 β -hidroximetilen 11-desoxi PGE₂ utilizadas como punto de partida para la obtención de otras prostaglandinas modificadas.⁽⁷⁰⁾

Por fotoadición de metanol al ester metílico de la PGA₂ 243 y usando benzofenona como sensibilizador se obtuvieron los compuestos epiméricos 259 y 260 en 22% y 10% de rendimiento respectivamente; la estereoquímica del sustituyente en C-11 se determinó por la secuencia de reacciones descritas.

La reducción 259 con borohidruro de zinc dio una mezcla equimolar de las 9 α y 9 β alcoholes 261 a) y 261 b) las cuales por oxidación con D. D. Q. en benceno a 50° generaron las enonas epiméricas 263 a) y 263 b). Sin embargo la reducción de 260 con borohidruro de zinc dio solamente el alcohol 9 α 262 que por oxidación con D. D. Q. produjo el éter bicíclico 264 debido a la disposición cis del grupo hidroximetil a la enona intermediaria.

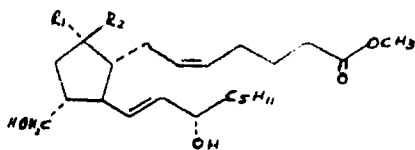
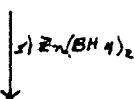


243

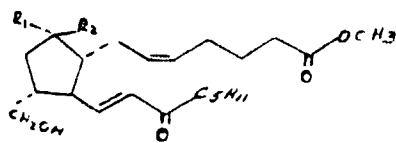
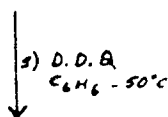


259

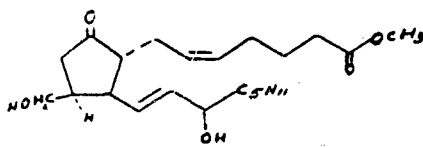
11- α -Nidolinsäure-11-Desoxy-PGE₂



261 a) $\text{R}_1 = \text{OH}$ $\text{R}_2 = \text{H}$
 b) $\text{R}_1 = \text{H}$ $\text{R}_2 = \text{OH}$

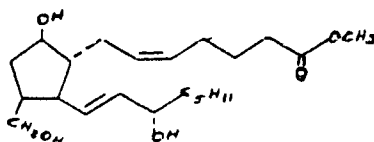
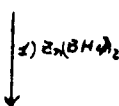


263 a) $\text{R}_1 = \text{OH}$ $\text{R}_2 = \text{H}$
 b) $\text{R}_1 = \text{H}$ $\text{R}_2 = \text{OH}$

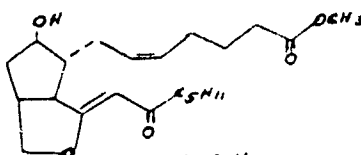
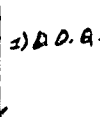


260

11- β -Nidolinsäure-11-Desoxy-PGE₂



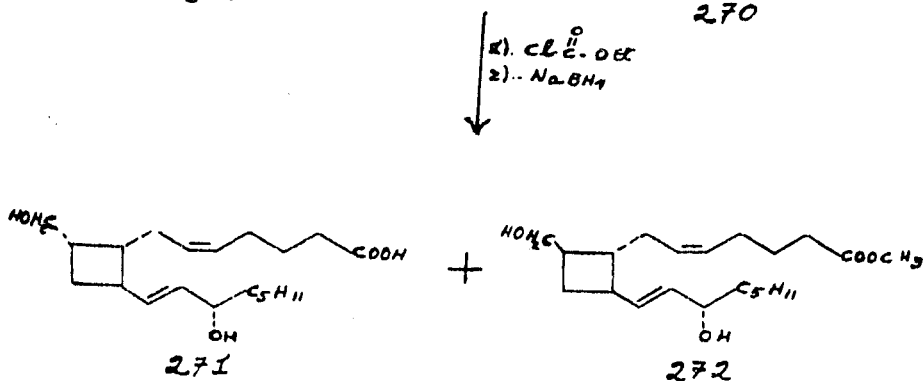
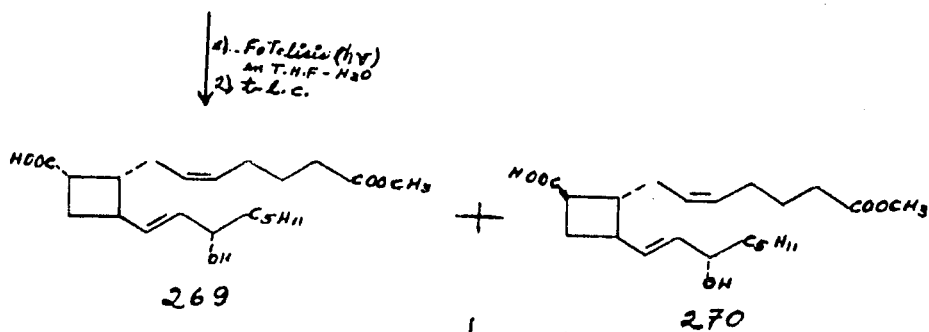
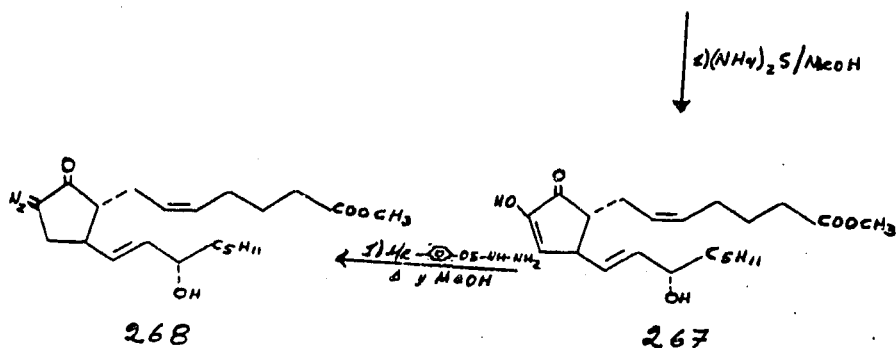
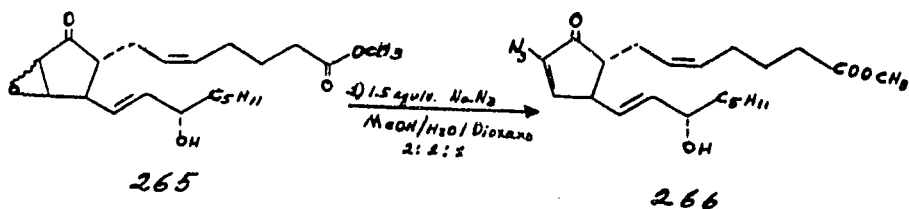
262



264

También se han obtenido análogos de prostaglandinas con anillo de cuatro miembros, a partir de PGA_2 , la síntesis que se muestra en el esquema 38 describe la preparación de ciclobutano prostaglandinas⁽⁷¹⁾

Por tratamiento del epóxido 265 con 1.5 equivalentes de azida de sodio en una solución de metanol-agua-dioxano (2:1:1) se obtuvo la azido-cetona 266, la cual fue transformada a la α -dicetona 267 por tratamiento con solución acuosa de sulfuro de amonio en metanol. Cantidades equimoleculares de este compuesto y p-toluen sulfonilhidrazina calentadas en solución de metanol a reflujo produjeron 268, que por tratamiento fotocítico en T.H.F. acuoso dió una mezcla equimolecular de los ácidos carboxílicos 269 y 270 en 50% de rendimiento; separados por cromatografía en placa fina. La reducción de los grupos carboxílicos se efectuó con borohidruro de sodio a través de anhídridos mixtos con ácido carbónico resultando finalmente las ciclobutano prostaglandinas 271 y 272.



Ciclobutano Prostaglandinas Analogo

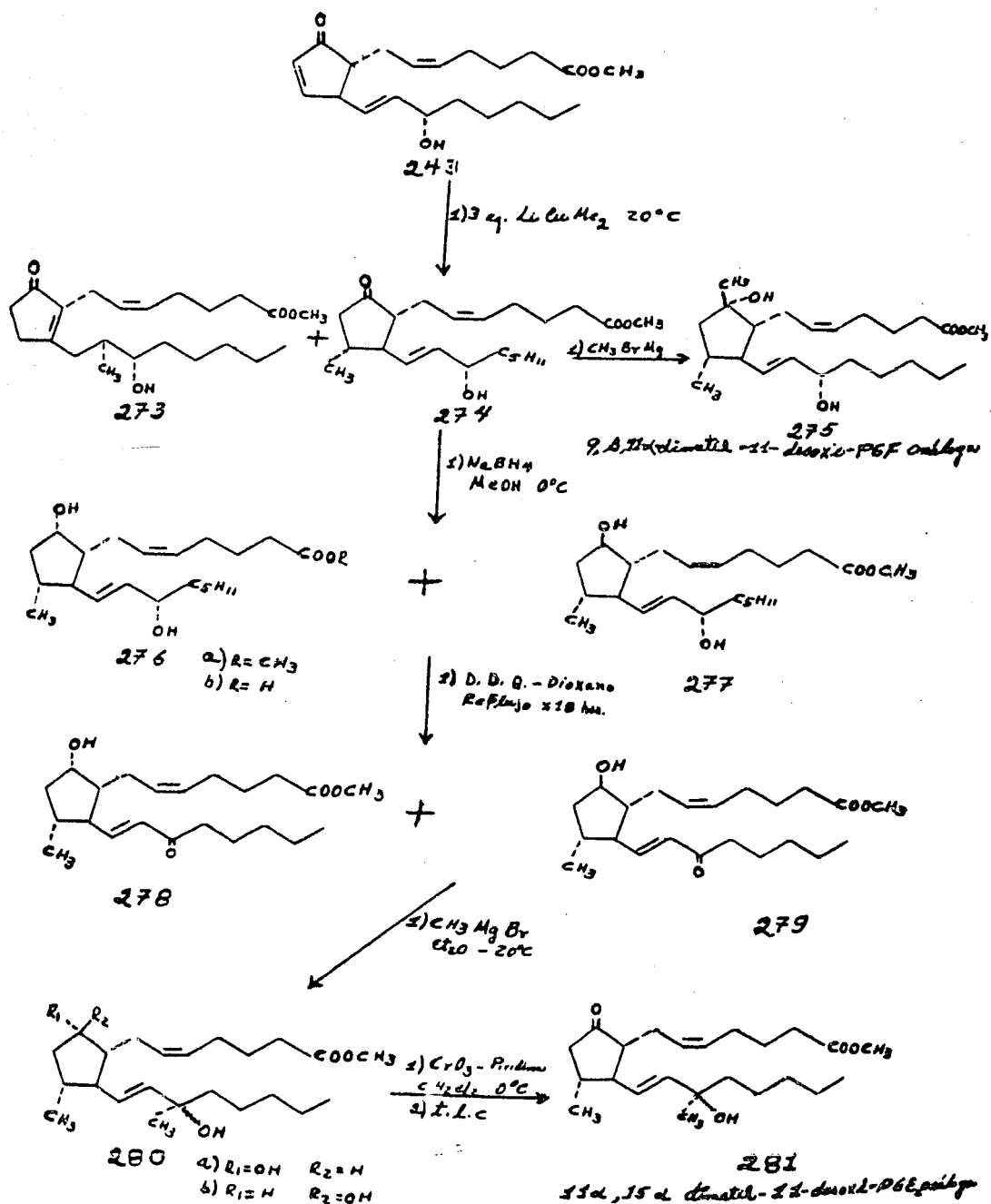
3.C.) Modificaciones en el Anillo y la Cadena.

También a través de esta ruta se han logrado obtener prostaglandinas análogas con cambios en anillo y cadena.

La adición conjugada de dimetil litio cobre al ester metílico de la PGA₂ seguida de reacciones con bromuro de metil magnesio dió como resultado la obtención de prostaglandinas metiladas en C-9 C-11 y C-15. El total de reacciones efectuadas en la preparación de estas prostaglandinas metiladas se muestra en el esquema 39⁽⁷²⁾

Por reacción del ester metílico 243 con 3 equivalentes de dimetil litio cobre en éter a 20° se obtuvo una mezcla 3:2 de la enona metilada en C-14 273 (posiblemente proveniente de contaminación con PGB₂ o transformación a ésta durante la reacción) y el ester metílico de la 11 α -metil-11-desoxi PGE₂ 274; por reacción de ésta última con bromuro metil magnesio se obtuvo casi exclusivamente el análogo del ester metílico de la 9 β -11 α -dimetil-11-desoxi PGF₂ α 275.

La reacción de 274 con borohidruro de sodio en metanol a 0°C originó una mezcla de alcoholes isoméricos en C-9 276 y 277. La oxidación alílica con D.D.Q. condujo a las enonas 278 y 279, que tratadas con bromuro de metil magnesio en éter a baja temperatura dieron los alcoholes terciarios correspondientes 280 a) y 280 b) y por posterior oxidación de Collins a 0° C se transformaron a las 9-ceto, derivados 281.



El esquema 40 muestra la preparación de una variedad de prostaglandinas 11-desoxi 11, 15 sustituidas a través de la adición conjugada al sistema enónico de la PGA_2 ⁽⁷³⁾.

El tratamiento del ester metílico de la 15-acetato PGA_2 253 con dos equivalentes de dimetil litio cobre en éter etílico a -20° por 15 minutos seguido por cromatografía en columna dio los esteres metílicos de 11 α -metil-15 acetoxi y 15 dimetil PGA_2 282 y 283 en 55 y 28% de rendimiento respectivamente.

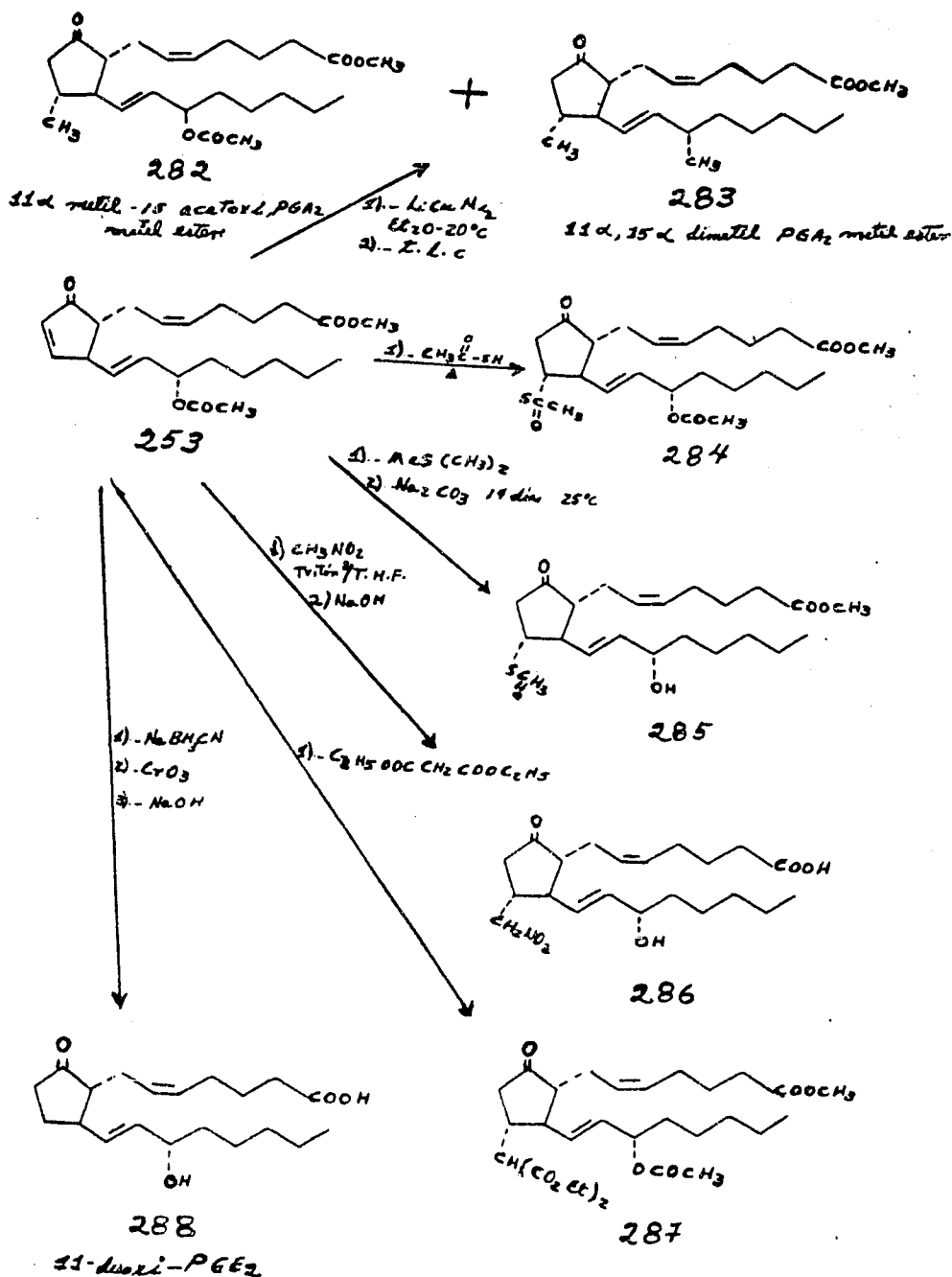
Por calentamiento de 253 con exceso de ácido tiolacético se obtuvo el derivado 11- α -tio-acetil 284 en 90% de rendimiento.

Por reacción de 253 con sulfuro de metilo en presencia de carbonato de sodio por 14 días y a 25°C originó el análogo 11 α -tio eter 285. La adición Michael de nitrometano sobre el diester 253 y posterior saponificación dio al compuesto 286 en 60% de rendimiento. En forma similar se obtuvo 287 usando malonato de dietilo.

La 11-deoxi PGE_2 288 se obtuvo por tratamiento de 253 con cianoborohidruro de sodio, seguido por oxidación y saponificación.

ESQUEMA 40

109.

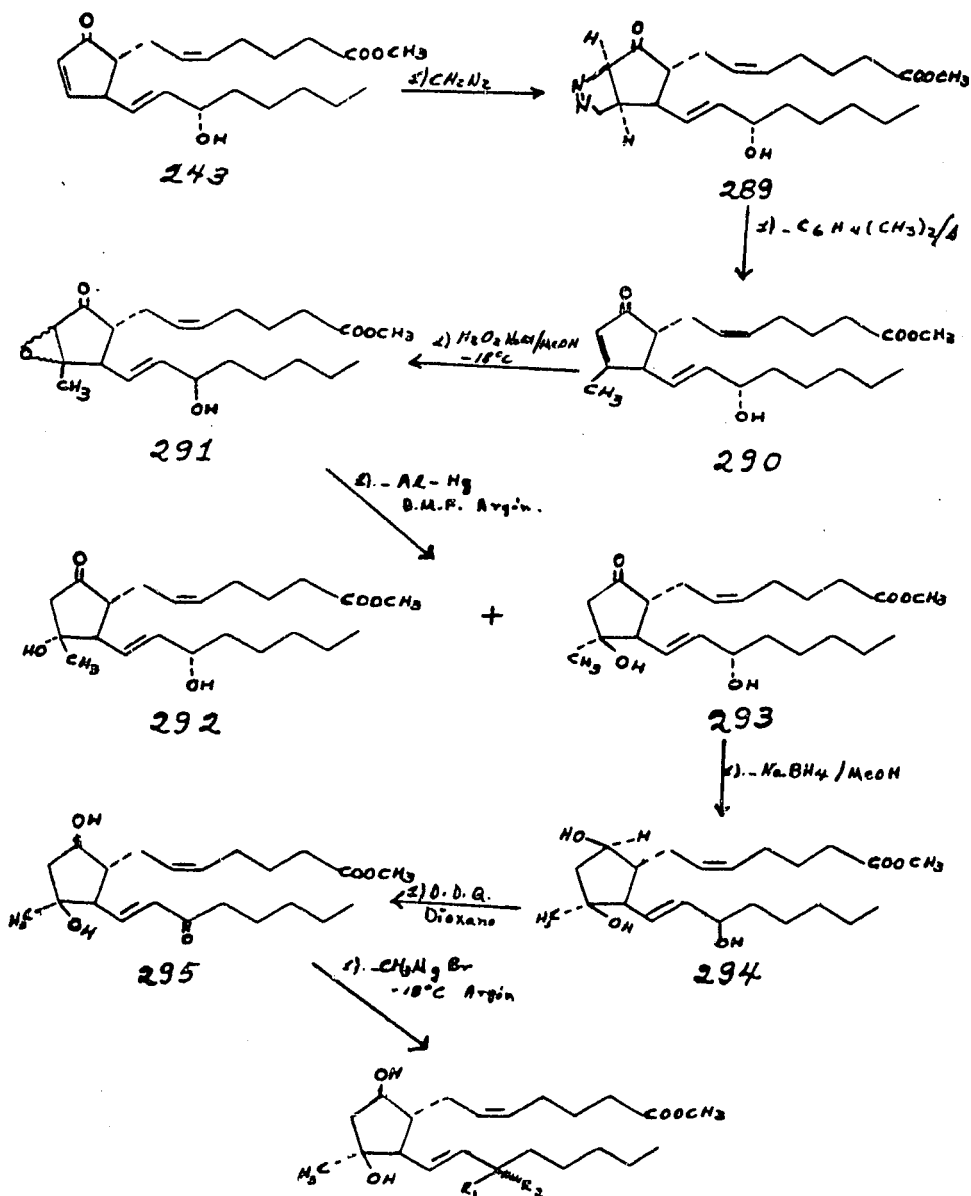


La secuencia de reacciones descritas en el esquema 41 presentan la síntesis de 11-hidroxi, 11,15 dimetil prostaglandinas.⁽⁷⁴⁾

Por pirólisis de la pirazolina 289 con xileno a reflujo se obtuvo el compuesto 290. La transformación a la familia E se efectuó por la secuencia ya conocida, obteniéndose los derivados 292 y 293. La reducción del carbonilo de 293 con borohidruro de sodio produjo solamente el 9º alcohol 294 que por oxidación alílica con D. D. Q. conduce a la enona 295 la cual es alquilada con bromuro de metil magnesio dando la mezcla de isómeros en C-15 296 a) y 296 b).

ESQUEMA 41

111.



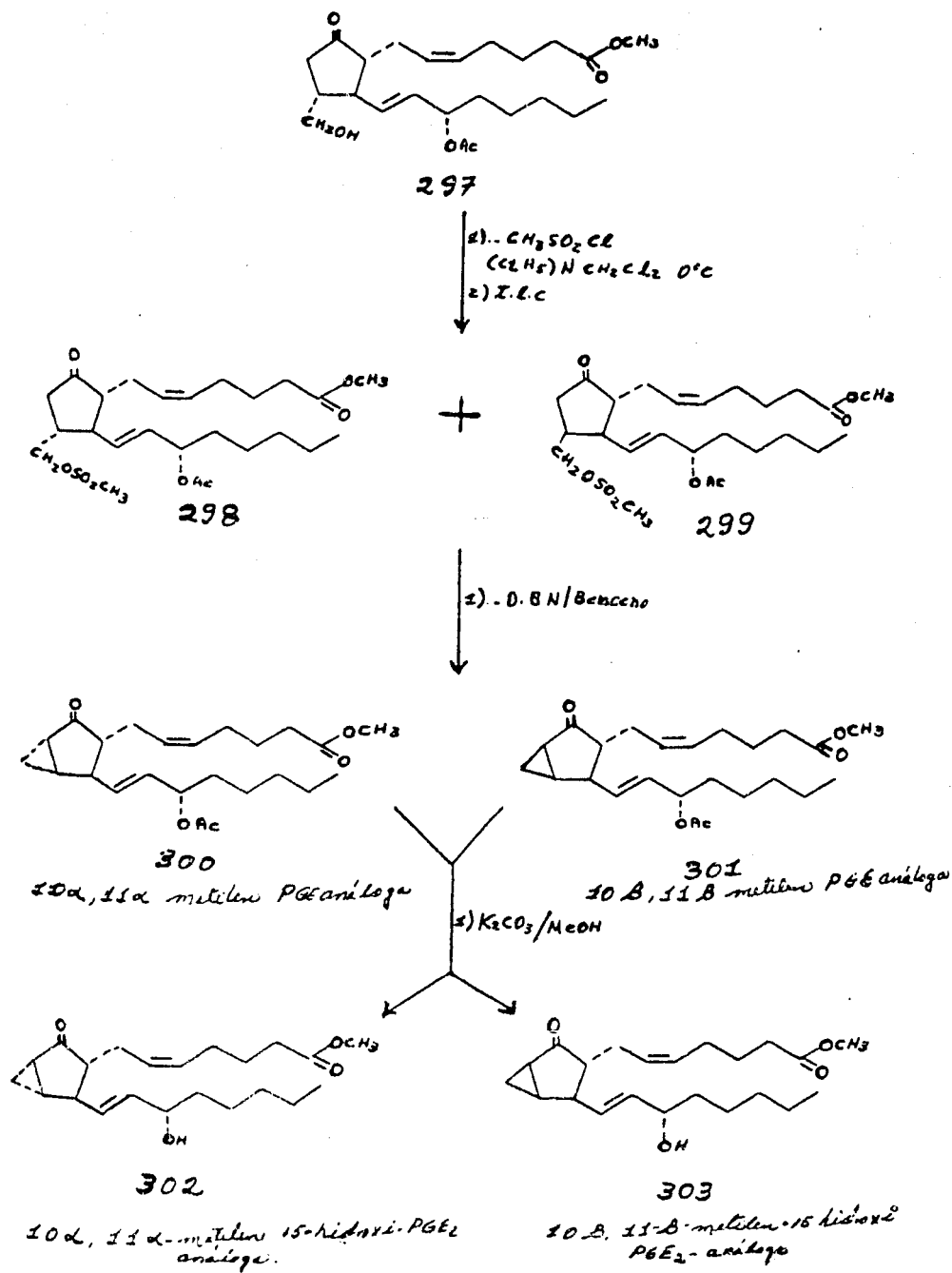
296 — a) $\text{R}_1=\text{OH}$ $\text{R}_2=\text{CH}_3$
b) $\text{R}_1=\text{CH}_3$ $\text{R}_2=\text{OH}$

11-Nidol, 11.15 dimetil PGF₂

En la ruta sintética del esquema 42 utilizada para la obtención de 10,11 metilen prostaglandinas se partió del intermediario 11-hidroxi metilen 11 desoxi - 15-acetato de PGA_2 obtenido inicialmente del ester metílico de la PGA_2 .⁽⁷⁵⁾

El compuesto 297 se trató con cloruro de metansulfonilo en piridina y cloruro de metileno a 0°C obteniéndose los compuestos 298 y 299 separados por cromatografía; el compuesto 298 reaccionó con un equivalente de 1,4 diazo biciclo, -(4.3.0) non 4-eno a reflujo en benceno resultando la 10 α -11 α -metilen prostaglandina 300 en un 25% de rendimiento. Esta se purificó por cromatografía en placa fina y por posterior hidrólisis con carbonato de potasio en metanol originó el alcohol correspondiente 302.

El 11 β metansulfonato 299 originó la 10 β , 11 β -metilen prostaglandina 301 la cual se convirtió en el 15-hidroxi derivada 303 también con carbonato de potasio en metanol.



RUTA 4**SINTESIS MISCELANEAS**

En este capítulo se incluyen todas las síntesis cuyo método de preparación es diferente a cualquiera de las anteriores.

4. A.) Modificaciones en el Anillo

A continuación se presentan algunas síntesis con modificaciones en el anillo utilizando diversas rutas sintéticas.

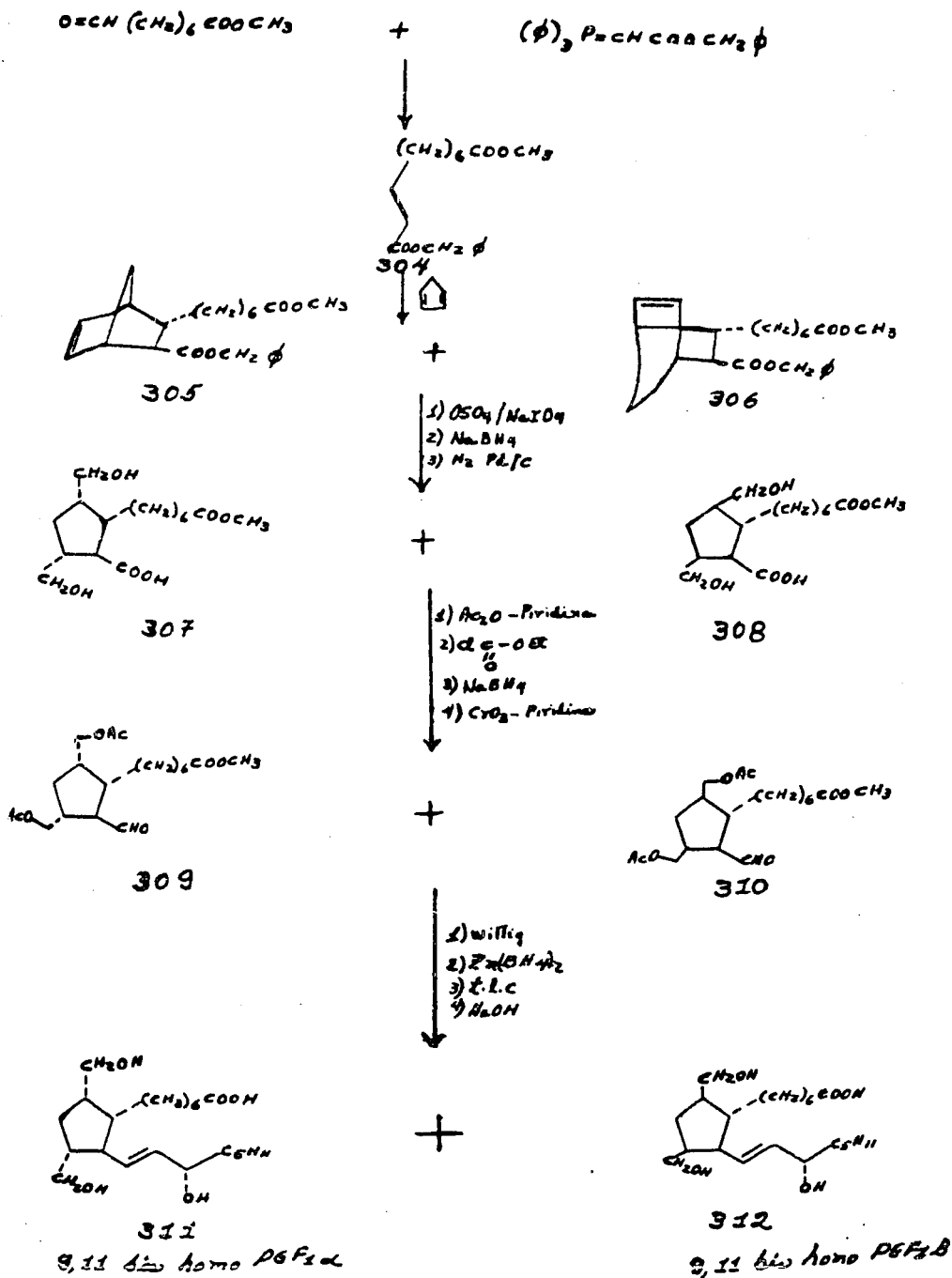
El sistema del norboreno se ha utilizado para la síntesis de prostaglandinas modificadas y en particular de la 9,11 - bis homo $\text{PGF}_1\alpha$ como se muestra en el esquema 43.⁽⁷⁶⁾

La reacción de 7-carboxi heptaldehído con carbobenziloxi metiliden trifeníl fosforano dio el diéster insaturado 304, el cual por una reacción Diels Alder con ciclopentadieno formó los esteres bicíclicos 305 y 306; esta mezcla se oxidó con tetróxido de osmio y peryodato de sodio en tetrahidrofurano acuoso para dar una mezcla de dialdehídos, los cuales fueron reducidos con borohidruro de sodio en metanol y separados por cromatografía en placa fina; la hidrogenólisis posterior del éster bencílico con Pd/C originó los ácidos respectivos 307 y 308.

Por acetilación de los alcoholes y reducción del ácido carboxílico a través de su anhídrido mixto con carbonato de etilo y borohidruro de sodio se obtuvo el alcohol correspondiente. Este por oxidación con el reactivo de Collins condujo a los aldehídos 309 y 310; sobre estos aldehídos se aplicaron las reacciones clásicas para la formación de la cadena β y finalmente se hidrolizaron los esteres obteniéndose las 9,11 bis-homo $\text{PGF}_1\alpha$ y $\text{PGF}_1\beta$ 311 y 312 respectivamente.

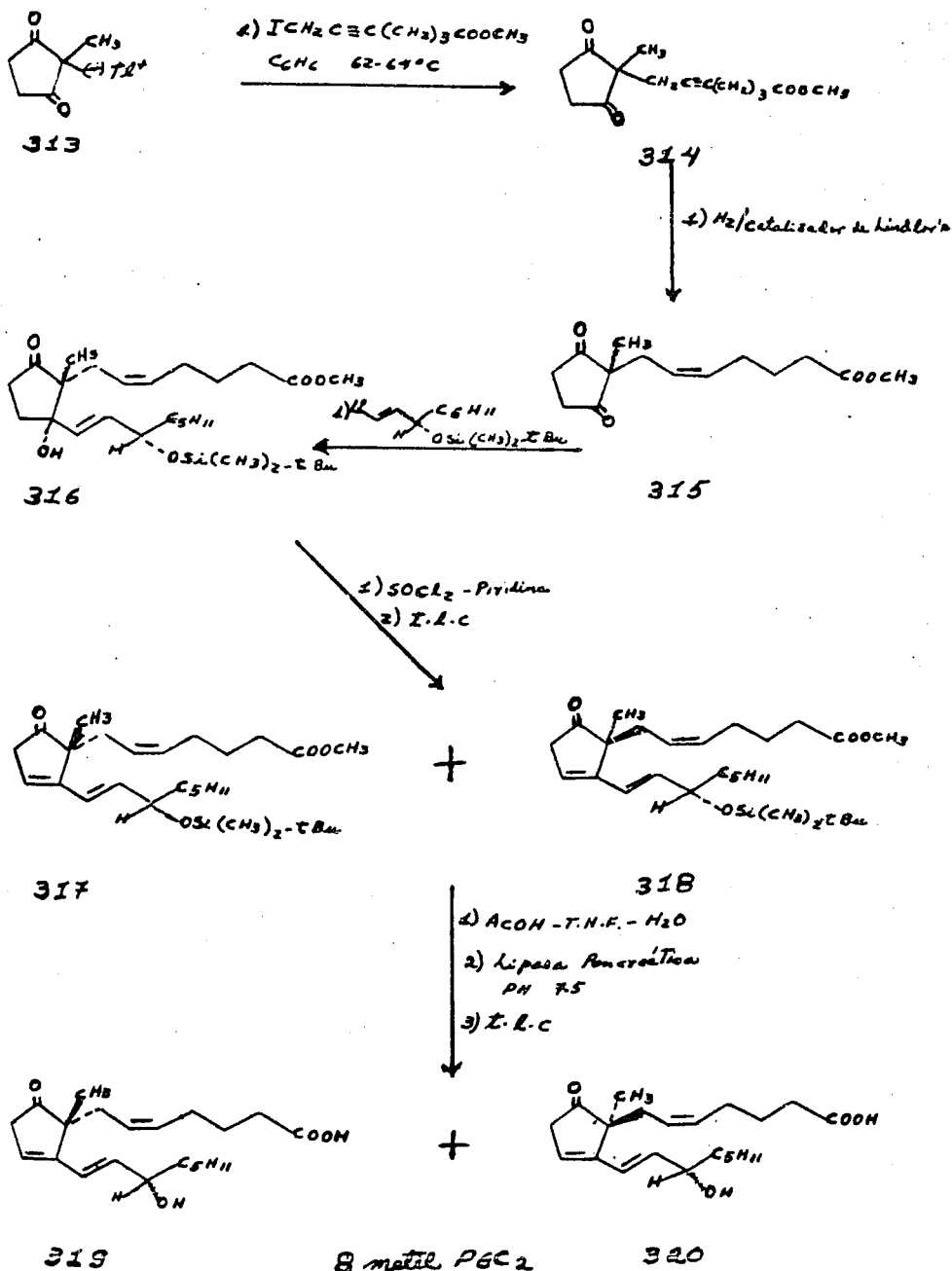
ESQUEMA 43

116.



El esquema 44 describe la preparación de las 8-metil PGC₂ a través de una ruta muy simple.⁽⁷⁷⁾

La reacción de la 2-metil ciclopentenona 313 con 7-Iodo-5 heptinoato de metilo en benceno a una temperatura de 62° - 64°C durante varios días produjo el compuesto de C alquilación 314 en 87% de rendimiento. Este compuesto por reducción con el catalizador de Lindlar dio la cis olefina 315 sobre la cual se adicionó la cadena β dando como resultado el compuesto 316. El tratamiento de este compuesto con 3 equivalentes de cloruro de tionilo y 7 equivalentes de piridina disueltos en cloruro de metileno a -30°C durante 12 horas, seguida de purificación por cromatografía condujo a los esteres isoméricos derivados de PGC₂ 317 y 318 en un rendimiento de 30%; la hidrólisis de estos compuestos usando ácido acético-T. H. F. -agua, seguida de la hidrólisis enzimática con lipasa pancreática en agua a un P. H. de 7.5 y temperatura ambiente, originó las 8-metil PGC₂ 319 y 320 separables por cromatografía. La actividad biológica del estereoisómero 320 fue de 10 a 30 veces más potente que la del estereoisómero 319 en pruebas contractiles de músculo liso en úteros de cerdos de guínea.

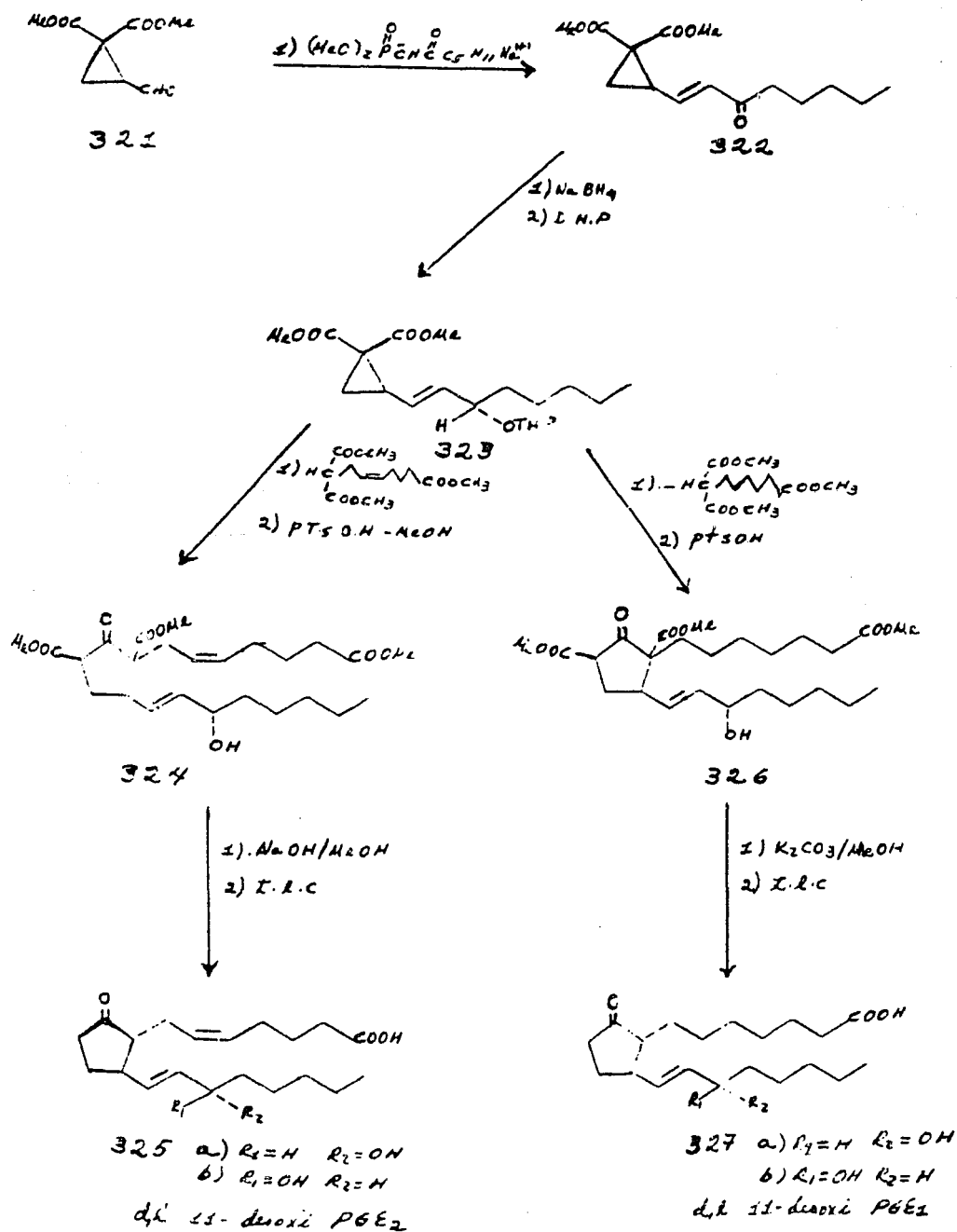


8 matil P6C2

La interesante síntesis de ciclopentenona desarrollada por Kierstead y colaboradores fue aplicada para la preparación de la síntesis de 11-desoxi PGE₂ y PGE₁ como lo muestra el siguiente esquema. La reacción clave está basada en la condensación 1-vinil ciclopropano-2,2-dietil dicarboxilato de dietilo y malonato de dietilo en presencia de sodio. (78) (79)

La reacción de 2-formil ciclopropano -1,1-dicarboxilato de dimetilo 321 con 2-oxo heptil fosfonato de dimetilo dio un 70% de la cetona α β insaturada 322 que por reducción con borohidruro de sodio originó la mezcla de alcoholes epiméricos 323 en rendimiento de 63% usando cantidades equimoleculares de estos alcoholes, protegidos como sus derivados tetrahidropiránlicos, y de cis-3 hepteno-1,1,7-tricarboxilato de trimetilo se obtuvo la ciclopentenona 324 como una mezcla de epímeros en C-15, después de la hidrólisis de los grupos protectores con ácido p-toluen sulfónico. El tratamiento alcalino de 324 con hidróxido de sodio en metanol dio una mezcla de d,l -11-desoxi PGE₂ 325 a) y d,l-15 epi 11-desoxi PGE₂ 325 b) las cuales se separaron por columna cromatográfica.

Siguiendo el mismo camino sintético se obtuvieron las d,l-11-desoxi PGE₁ 327 a) y d,l-15-epi-11 desoxi PGE₁ 327 b).



4. B.) Modificaciones con Heteroátomos en el Anillo.

Una de las modificaciones logradas, a través de esta ruta en el esqueleto de las prostaglandinas naturales es la substitución de átomos de carbono por heteroátomos.

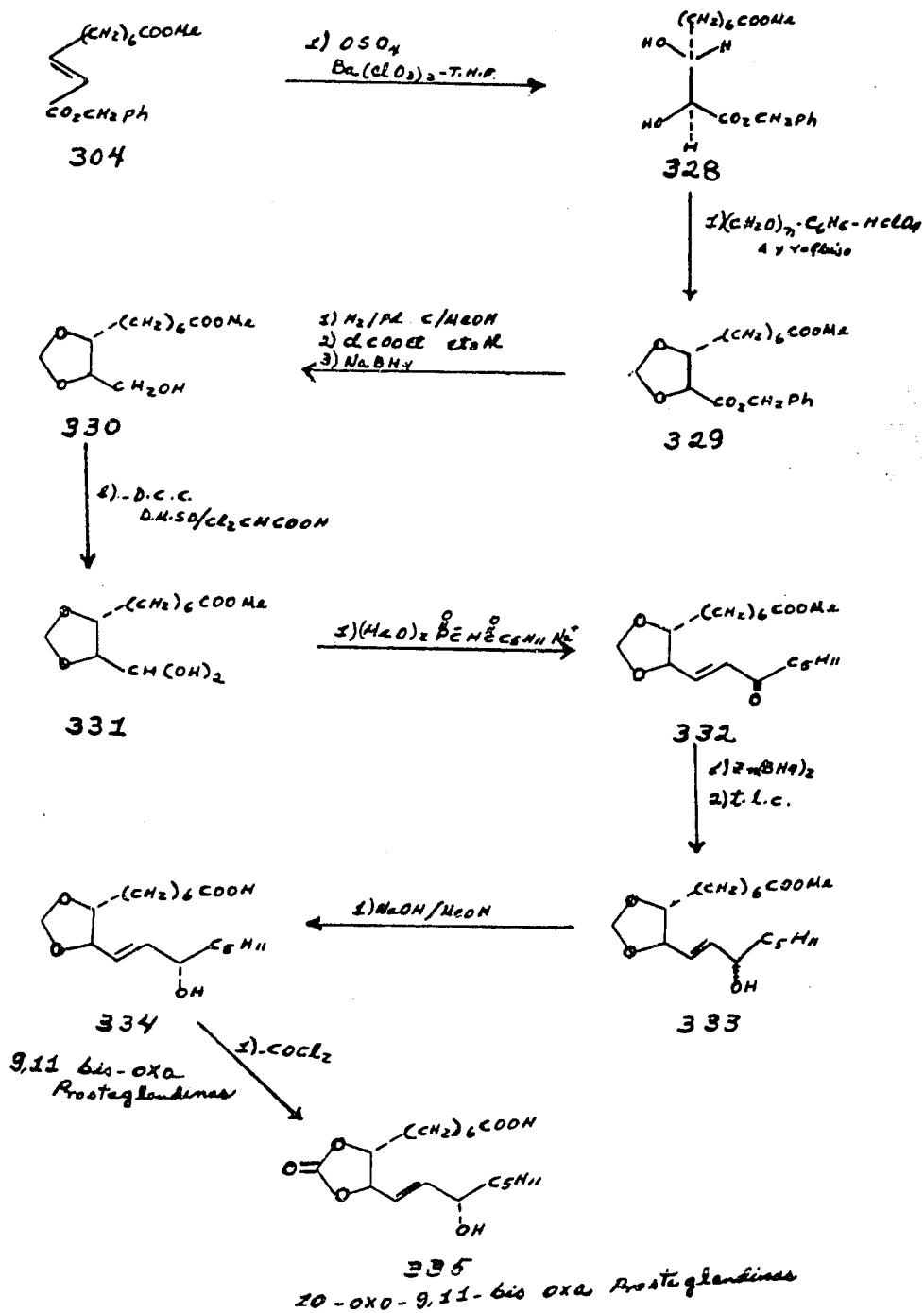
La síntesis que se describe en el esquema 46 muestra la introducción de 2 oxígenos como heteroátomos en el anillo para obtener 9,11-bis-oxa prostaglandinas.⁽⁸⁰⁾

El ester olefínico con geometría trans 304, se hidroxiló con tetraóxido de osmio en presencia de clorato de bario en T. H. F. acuoso originando el diol 328, que por calentamiento a reflujo con para formaldehído en benceno y ácido perclórico dio el acetal cíclico 329. Después de hidrogenolizar el ester bencílico con PD/C en metanol se formó el anhídrido mixto el cual se redujo con borohidruro de sodio, dando el compuesto 330. La oxidación con D. C. C. en D. M. S. O. y ácido dicloro acético dio 331 el cual por reacción de Wittig con el 2-oxo heptil fosfonato de dimetilo originó la bis-oxo-enona 332; La reducción de ésta con borohidruro de zinc dio como resultado una mezcla de alcoholes 15 epiméricos 333 separados por cromatografía en placa fina.

Posteriormente por hidrólisis de estos epímeros con solución de hidróxido de sodio en metanol al 80% se obtuvieron las 9,11-bis oxa prostaglandina 334, las cuales por reacción con fosgeno dieron finalmente las 10-oxo-9,11-bis oxa prostaglandinas 335.

ESQUEMA 46

122.

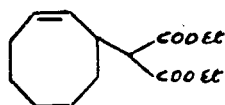


El esquema 47 muestra la síntesis de las nuevas 10-oxa-11-desoxi-PGE análogas las cuales presentaron potentes propiedades anti-fertilizantes.⁽⁸¹⁾

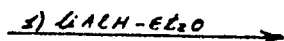
Efectuando una reducción del 2-(3-ciclo-octenil) malonato de dietilo 336 con hidruro de litio y aluminio en éter etílico se obtuvo el 2-(3-ciclo-octenil) - 1-3 propandiol 337 en 90% de rendimiento. La oxidación con ozono en metanol a 65 °C y tratamiento posterior con agua oxigenada y ácido fórmico a 100 °C originó el ácido 338 en un rendimiento de 100%. Por acetilación de este compuesto con anhídrido acético y piridina se obtuvo 339. La reducción selectiva con diborano en T. H. F. dio lugar al alcohol primario convertido al tosilato 340. El desplazamiento del grupo tosilo con cianuro de sodio en D. M. S. O. a 25 °C, condujo al nitrilo 341 el cual por hidrólisis ácida dio el alcohol ester 342. La oxidación del alcohol al aldehído 343 se efectuó con trióxido de cromo piridina en diclorometano, y siguiendo el procedimiento usual se elaboró la cadena α obteniéndose finalmente las 10-oxa, 11-desoxi PGE₁ 345; también se obtuvo la análoga de la 15 metil prostaglandina 346 por tratamiento de 344 con cloruro de metil magnesio.

ESQUEMA 47

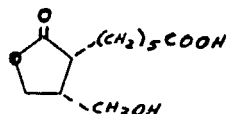
124.



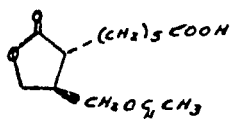
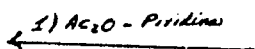
336



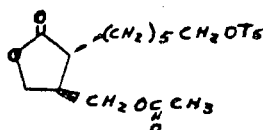
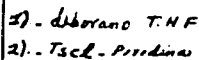
337



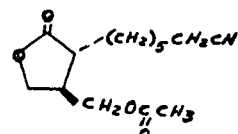
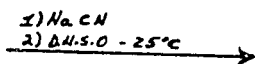
338



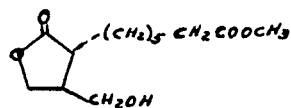
339



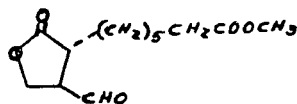
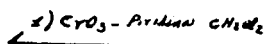
340



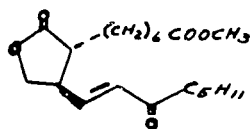
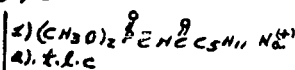
341



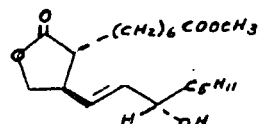
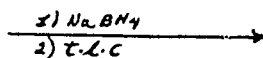
342



343

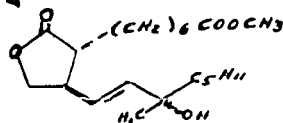
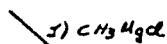


344



345

10-oxa-11 desoxi
P661



346 10-oxa-15 metil. 11 desoxi P661

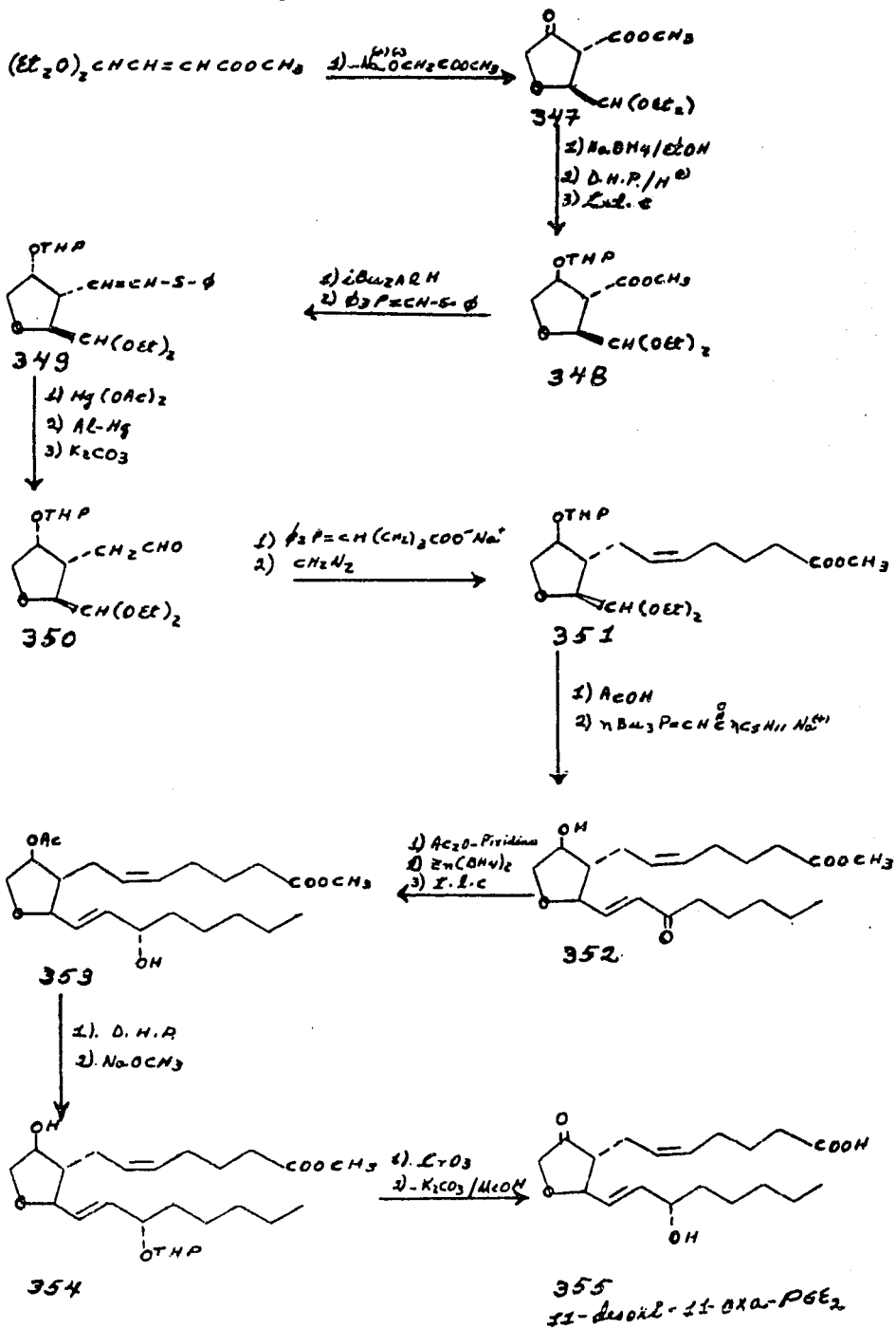
En el siguiente esquema se muestra la síntesis de la 11-desoxi-11-oxa PGE₂. La modificación efectuada en estas prostaglandinas análogas es la substitución del C-11 por un átomo de oxígeno.⁽⁸²⁾

La tetrahidrofuranona 347 quien fue preparada (por reacción del 4,4-dietoxi crotonato de metilo con metil glicolato de sodio), fue reducida con borohidruro de sodio en etanol a 70°C dando una mezcla de alcoholes epiméricos. El epímero β 348 obtenido en mayor proporción, fue protegido con D.H.P. y reducido al aldehído con hidruro de diisobutil aluminio, la homologación del aldehído a través del vinil litio eter a 70° llevó al compuesto 350 quien fue tratado con el reactivo de Wittig usual para preparar la cadena α . El ácido se esterificó con diazometano, originando el compuesto 351.

La hidrólisis del acetal con ácido acético y posterior reacción del hidroxí aldehído con 1-tributil fosforanilidene-2-heptanoato originó la enona 352 en 50% de rendimiento; la acetilación del alcohol con anhídrido acético en piridina seguida por reducción del carbonilo en C-15 con borohidruro de zinc dió los alcoholes epiméricos en C-15 353 los cuales fueron separados por cromatografía en placa fina.

Para concluir la síntesis, estos alcoholes se hicieron reaccionar con dihidropirano seguido por metanólisis del acetato en C-9 resultando 354. Finalmente la oxidación e hidrólisis del grupo ester con carbonato de potasio en metanol al 10% originó las 11-desoxi-11-oxa PGE₂ 355.

126.



Para la síntesis de las 11-oxa prostaglandinas como la que se describe en el esquema 49 se siguió una ruta muy semejante a la del esquema anterior.⁽⁸³⁾

La 4-t butoxi but-2-enoato de metilo 356 fue preparada por hidrogenación del ester acetilénico correspondiente y convertida a la tetrahydrofuranona por reacción con el anión de metil glicolato. El tratamiento de este β -ceto-ester con hidróxido de potasio en metanol dio la sal potásica cristalina, la cual fue alquilada con 7-Iodo heptanoato de metilo en D.M.S.O. que al descarboxilarse con Ioduro de litio en D.M.F. produjo el ceto ester 357. La reducción con borohidruro de sodio en metanol seguida por acetilación con anhídrido acético piridina en benceno y posterior eliminación del grupo terbutilo con ácido trifluoro acético dio el alcohol 358. Este por oxidación con diciclo hexil carbodimida en D.M.S.O. y ácido dicloro acético originó el aldehído hidratado 359. La cadena lateral restante fue construida por los métodos ya conocidos y mencionados anteriormente, obteniéndose la enona 360, la cual por reducción con borohidruro de zinc dio como resultado los 15 α y 15 β alcoholes 361. Después de proteger el grupo alcohol con eter etilvinílico se hidrolizó el acetato con metóxido de sodio en metanol y posteriormente se oxidó con el complejo de trióxido de cromo en piridina obteniendo la cetona 362. La hidrólisis del grupo etoxi etil con ácido acético acuoso originó los alcoholes 15 epiméricos 363 separados por cromatografía en sílica gel.

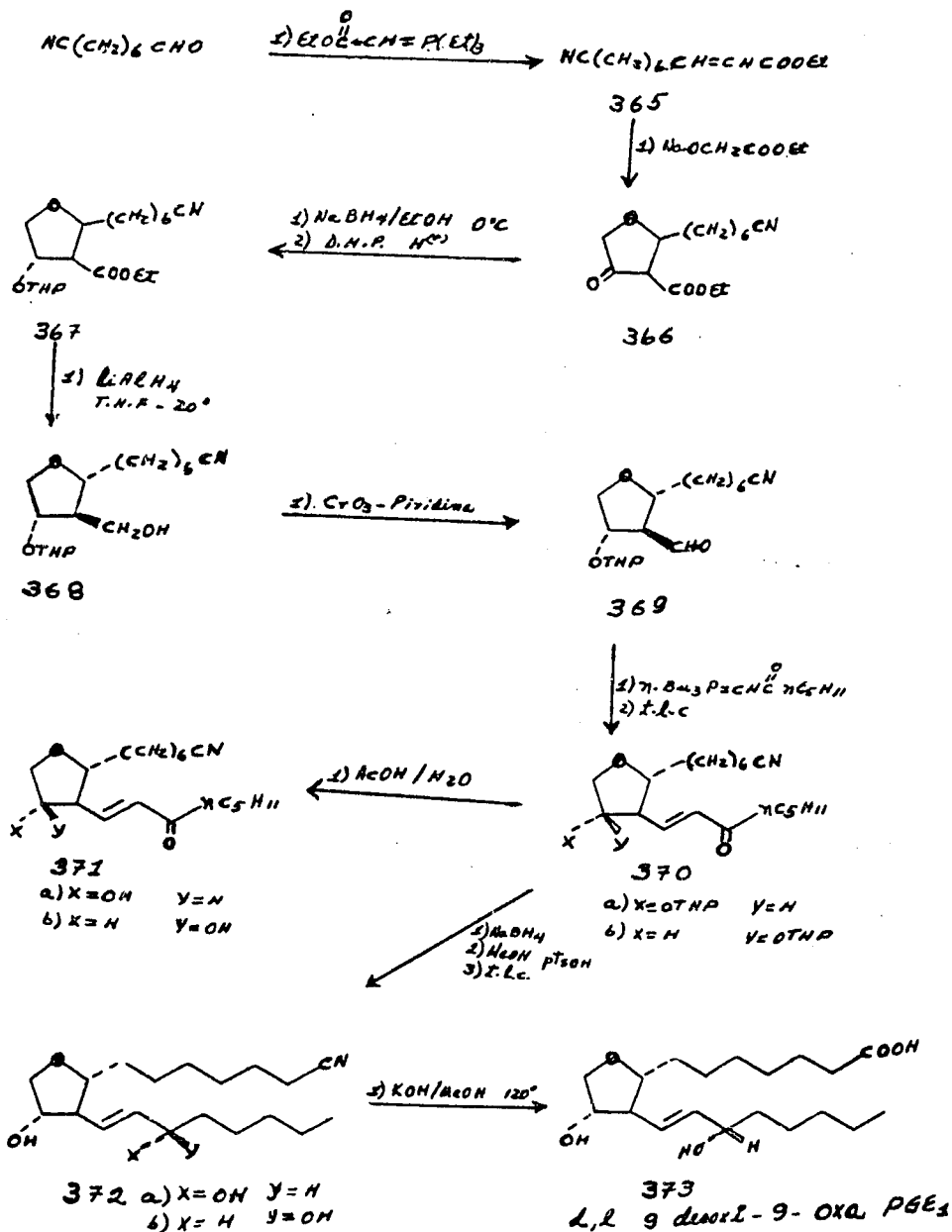
Finalmente por hidrólisis del metil ester 363, con carbonato de potasio en metanol acuoso se obtuvieron los ácidos 15-hidroxi-9-oxa-11-oxa prost -13-enoico 364.

De una manera similar a las anteriores, pero ahora usando el ciano ester 365, fue posible preparar la 9-oxa prostaglandina como se muestra en el siguiente esquema.⁽⁸⁴⁾

La reacción de 7-cianoheptanol con el reactivo de Wittig produjo el 9-ciano nonenato de etilo 365 en 85% de rendimiento el cual fue convertido a la tetrahidrofuranona 366 por reacción con etil glicolato de sodio. La reducción de 366 con borohidruro de sodio en etanol a 0°C dio una mezcla de los alcoholes epiméricos los cuales fueron convertidos al éter tetrahidropirranílico 367 quien por reducción del grupo ester con hidruro de litio y aluminio en T.H.F. a -20°C produjo el alcohol 368 el cual por oxidación con trióxido de cromo y piridina se convirtió en el aldehído 369.

Las enonas epiméricas 370 a) y 370 b) separadas por cromatografía en placa fina resultaron de la reacción de Wittig de 369 con tributil fosforoniliden - 3 - heptanona. La hidrólisis de las enonas epiméricas con ácido acético acuoso dio los alcoholes 371 a) y 371 b).

Finalmente la reducción del carbonilo de 370 con borohidruro de sodio en etanol seguida por la hidrólisis del grupo tetrahidropirranílico con metanol y ácido p- toluen-sulfónico dio una mezcla de alcoholes epiméricos en C-15 372 a) y 372 b) separables por cromatografía; la hidrólisis del grupo ciano con hidróxido de potasio y metanol a 120°C dio la d, l 9-desoxi -9-oxa prostaglandinas E₁.(373)



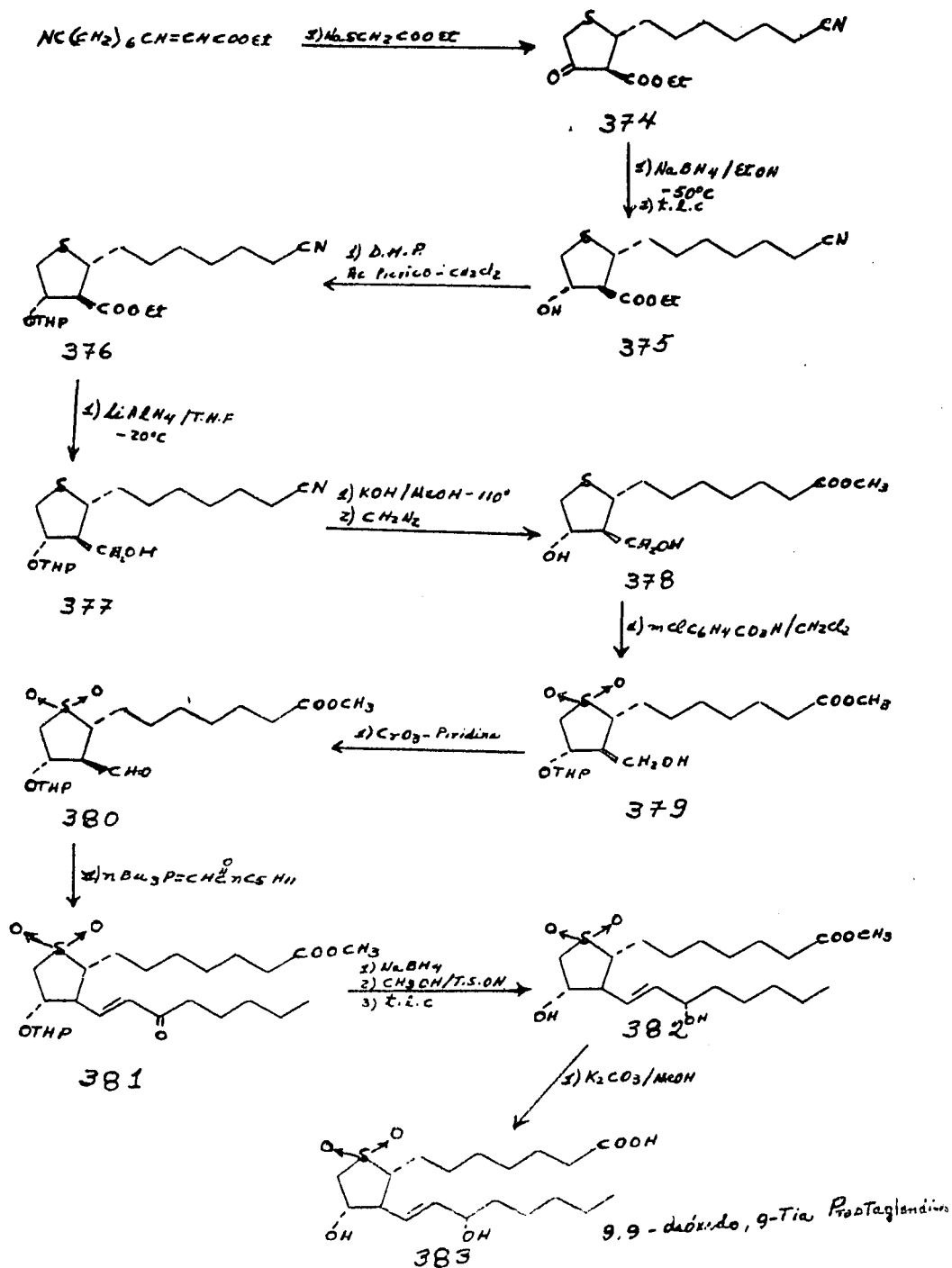
I. Vlatts ha usado caminos sintéticos, muy similares a los descritos para las síntesis de PGA_2 naturales, y para la obtención de prostaglandinas con heteroátomos en el anillo. Así en el siguiente esquema, se muestra una síntesis de tio prostaglandinas muy similar al esquema anterior pero ahora usando el tioglicolato de etilo.⁽⁸⁵⁾

Por reacción del 9-ciano-2-nonenoato de etilo con tioglicolato de etilo se obtuvo el compuesto 374 el cual por reducción con borohidruro de sodio en etanol a -50° dio una mezcla de alcoholes epiméricos 375 separables por cromatografía en placa fina y protegidos con D.H.P. y ácido pícrico en diclorometano. La reducción de 376 con hidruro de litio y aluminio en T.H.F. a -20° dio el compuesto 377 el cual por tratamiento con hidróxido de potasio en metanol a 110° por 48 horas, seguido por esterificación del grupo carboxilo con diazometano produjo el metil ester 378.

El tratamiento del sulfuro con ácido m-cloro benzoico permitió la obtención de la sulfona 379 quien por oxidación con trióxido de cromo en piridina condujo al aldehído correspondiente 380; la adición de la cadena lateral se efectuó por medio de las reacciones usuales como se muestra en el esquema, para finalmente dar las 9,9 -dióxido, 9-tia prostaglandinas 383.

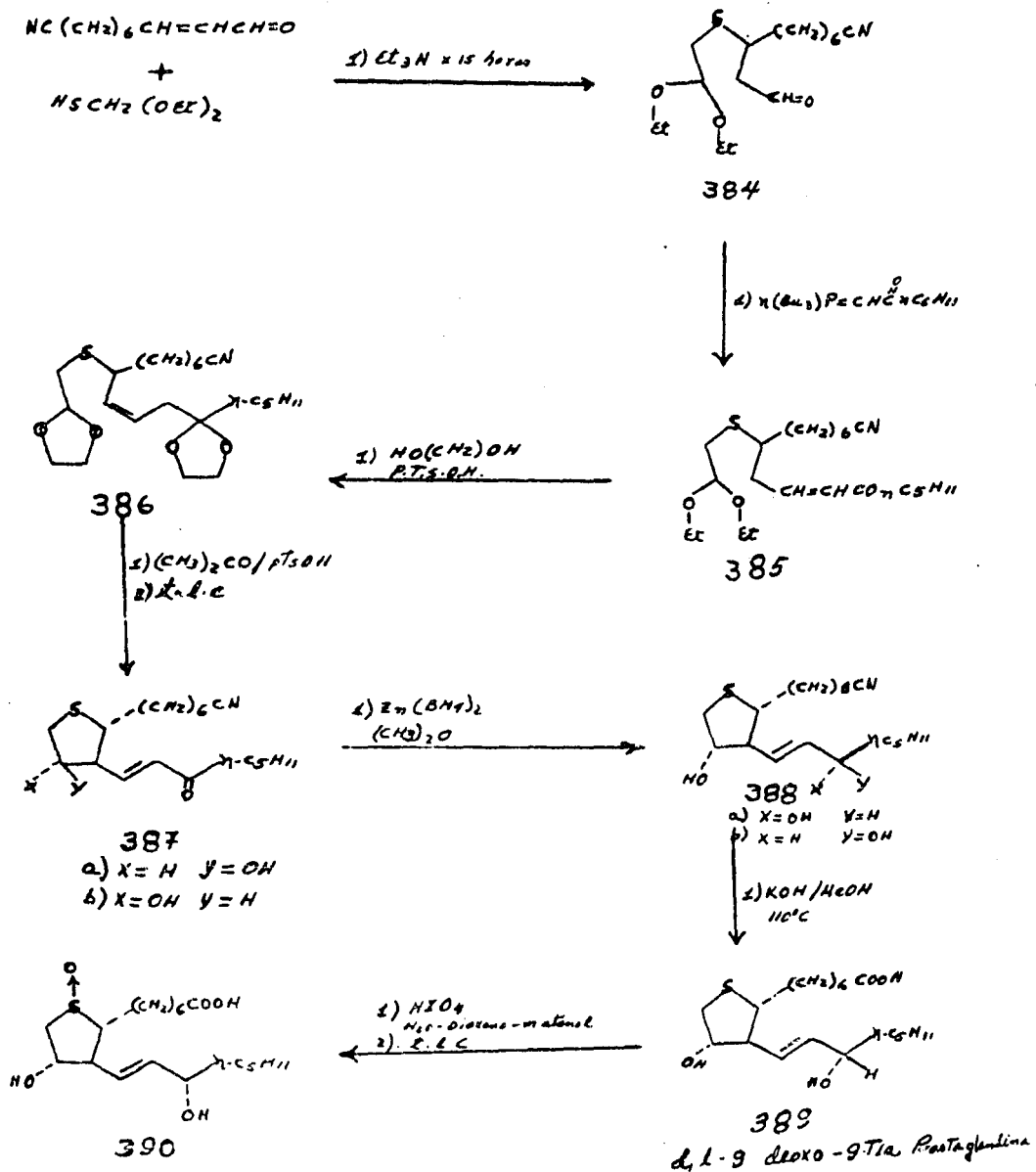
ESQUEMA 51

133.



La síntesis de prostaglandinas conteniendo azufre como heteroátomo descrita en el esquema 52 se llevó a cabo a través de una secuencia casi idéntica a la reportada por Corey en 1968⁽⁸⁶⁾

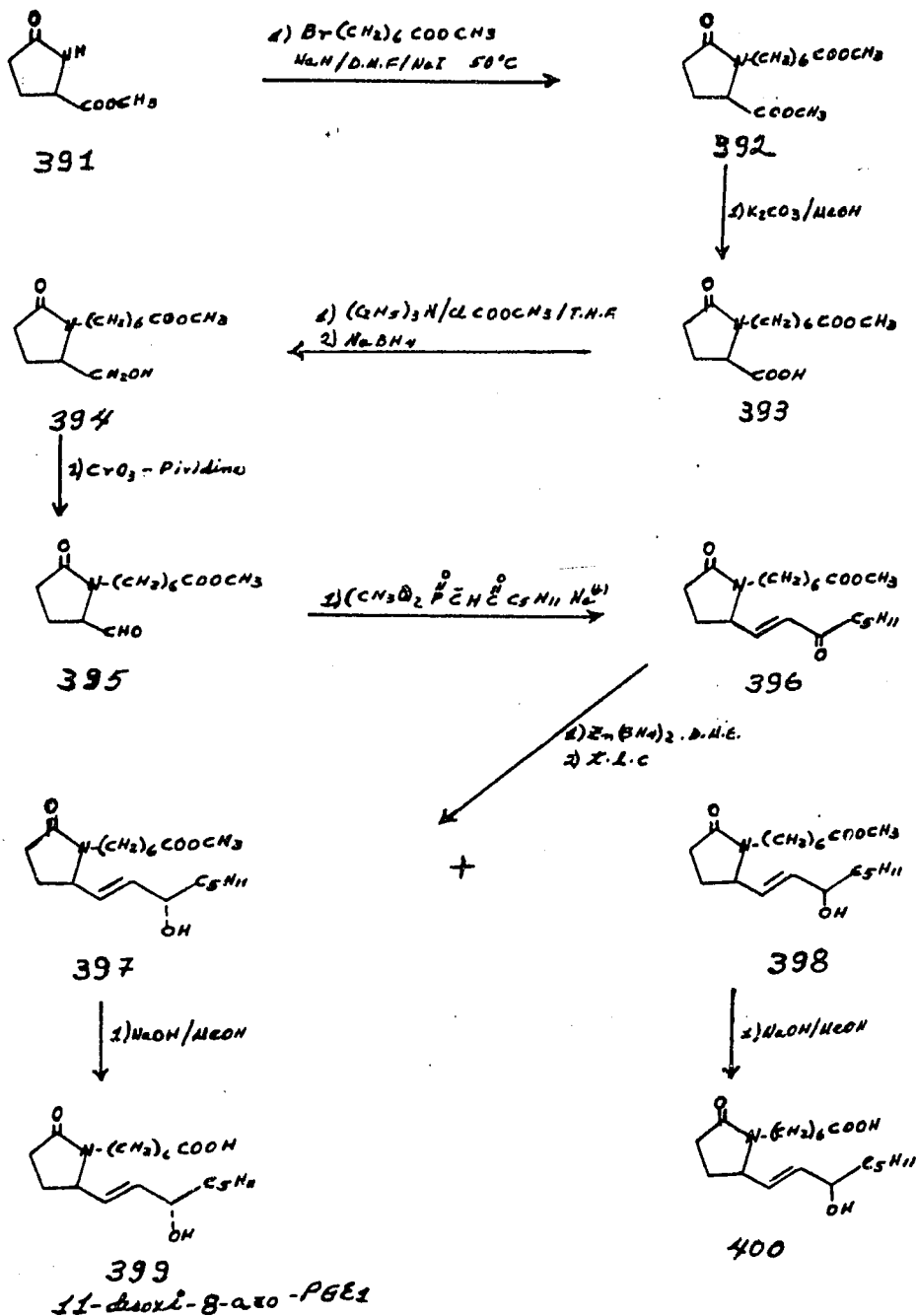
El 9-ciano - nonenal se hizo reaccionar con el dietil acetal del mercapto acetaldehído a temperatura ambiente para dar el aducto de Michael 384, este intermediario al reaccionar con la sal de sodio del 2-oxo heptil tributil fosforano en éter a temperatura ambiente durante 15 horas produjo la enona conjugada 385 con 2 equivalentes de etilen glicol en benceno a reflujo proporcionó el bis dioxolano 386 que por reacción con acetona y cantidades catalíticas de ácido p-toluen sulfónico por 48 horas a temperatura ambiente provocó la condensación aldólica deseada para producir la mezcla de epímeros 387 a) y 387 b) separados por cromatografía en placa fina. La reducción de 387 b) con borohidruro de zinc en éter dio una mezcla de los dioles epiméricos en C-15 388 a) y 388 b) quien por hidrólisis con hidróxido de potasio acuoso en metanol a reflujo por 48 horas originaron las (d,l) 9 deoxo -9 tia prostaglandinas 389. Finalmente la oxidación con Peryodato de sodio en una mezcla agua-dioxano-metanol produjo los sulfóxidos epiméricos 390 los cuales fueron parcialmente separados por cromatografía en placa fina.



El esquema 53 presenta la preparación de prostaglandinas con nitrógeno como heteroátomo en el anillo. (87)

La sal de sodio del α (+) metil piroglutamato de metilo 391 fue alquilado con 7- bromo, heptanoato de metilo resultando el diester racémico 392 que por hidrólisis selectiva con carbonato de potasio en metanol produjo 393. Este ácido fue transformado al anhidrido mixto metil carbónico el cual se redujo con borohidruro de sodio acuoso obteniéndose el alcohol primario 394 en 70% de rendimiento por oxidación de este alcohol con trióxido de cromo y piridina se obtuvo el aldehído 395, el cuál se condensó con la sal de sodio del dimetil 2 - oxo - heptil fosfonato dando la enona 396. La reducción conocida con borohidruro de zinc en dimetoxi etano originó una mezcla de alcoholes epiméricos en C-15 397 y 398 separados por cromatografía en placa fina.

Finalmente los esteres fueron saponificados con un equivalente de hidróxido de sodio en metanol acuoso resultando las 11 - desoxi - 8 - azo PGE_1 399 y su β epímero 400.



PARTE FARMACOLOGICA

F A R M A C O L O G I A

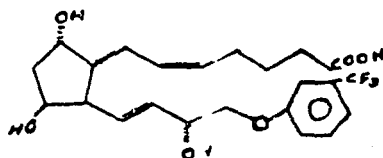
Conceptos Generales

La Farmacología es hoy en día una ciencia de vanguardia en la medicina ya que estudia la acción de fármacos sobre los seres vivos, constituyendo así el fundamento científico y racional de la terapéutica, y gracias a esta ciencia se han podido realizar grandes adelantos en los últimos años, como el descubrimiento de la penicilina, la estreptomycinina y los nuevos fármacos sintéticos antituberculosos y antipalúdicos, siendo todos ellos avances de esta disciplina que está en plena evolución, y no es de extrañar pues que en los países más adelantados del mundo, la farmacología haya cobrado un gran auge tanto en las Universidades como en los laboratorios industriales, existiendo grandes instalaciones, aparatos y gran número de personas dedicadas a la investigación farmacológica.

III. Acción Comparativa de Algunas Prostaglandinas Modificadas con las naturales.

En esta parte de la Tesis se muestra la investigación farmacológica de algunas Prostaglandinas Modificadas con la finalidad de demostrar las ventajas terapéuticas que éstas tienen sobre las Prostaglandinas Naturales.

Efecto de 16 ariloxi PGF_{2α} en la Interrupción del embarazo.



Estudios que se han efectuado en diversas especies de animales con 16 ariloxi PGF_{2α} han mostrado que estas sustancias ejercen efectos luteolíticos y provocan aborto a dosis más bajas que las prostaglandinas naturales, presentando menor número de efectos colaterales y mayor efectividad en la función luteolítica.

Una de las investigaciones más completas se efectuó en el Departamento de Ginecología y Obstetricia de la Escuela de Medicina en la Universidad de Washington, donde se obtuvieron resultados muy satisfactorios en comparación con las prostaglandinas naturales.⁽⁸⁸⁾

Parte Experimental

Material y Métodos

En el estudio se utilizaron 378 ratas gestantes de ($\pm$) 218 g:

En todos los animales se verificó el embarazo antes del tratamiento; a los tres días de su iniciación el peso de las ratas gestantes tuvo una pequeña variación de $(218 \pm 5 \text{ g.})$ aumentando ligeramente durante todo el período experimental.

Las dosis de 16 ariloxi prostaglandina siempre fueron constantes independientemente del tiempo gestacional de los animales, se administraron en forma de inyecciones utilizando como vehículos, agua destilada.

Las rutas de administración utilizadas fueron:

- a) Intramuscular (i.m.)
- b) Subcutánea (s.c.)
- c) Pervaginal (p.v.)

Los animales se observaron dos veces al día y su peso se verificó cada dos días, dentro de las 48 horas después de la administración de la 16 ariloxi prostaglandina, el sangrado vaginal y los cambios registrados en el peso indicaron aborto.

Cerca del término del embarazo se observaron no solamente los abortos totales sino también los abortos incompletos y por consiguiente, el efecto de los diferentes tratamientos podía ser mejor determinado.

Los contenidos uterinos fueron cuidadosamente examinados y pesados registrándose el número de abortos completos e incompletos. El aborto fué considerado "completo" cuando el útero era desalojado totalmente, e "incompleto" cuando quedaban retenidos - unidades fetoplacentarias en el útero.

Por los resultados obtenidos se observó que los abortos incompletos fueron poco frecuentes y solamente ocurrieron cuando el tratamiento se efectuaba con más de doce días de gestación, registrándose que del total de animales experimentados [†] el 3% de ellos presentó aborto incompleto, lo cual demuestra que el tratamiento con 1 a 16 ariloxi prostaglandina causa muerte prematura del feto provocando el aborto.

A continuación se muestran tres gráficas en las cuales se -- describen los resultados obtenidos con respecto a la eficacia abortiva de la ariloxi prostaglandina utilizando diferentes dosis y vías - de administración.

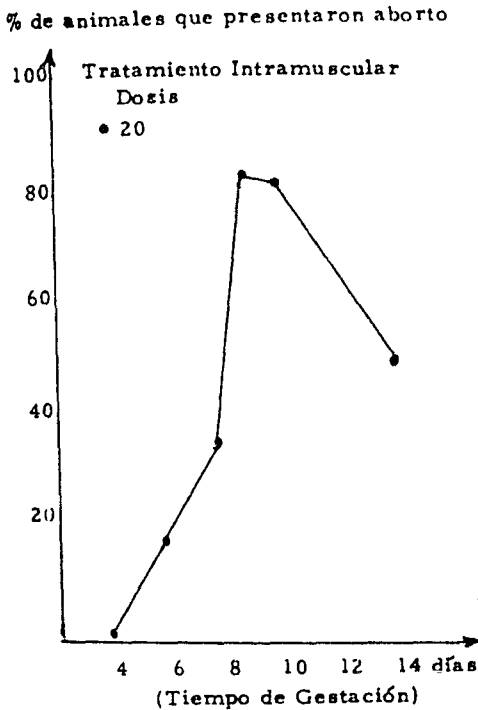


Fig. 1A % de animales que presentaron aborto.

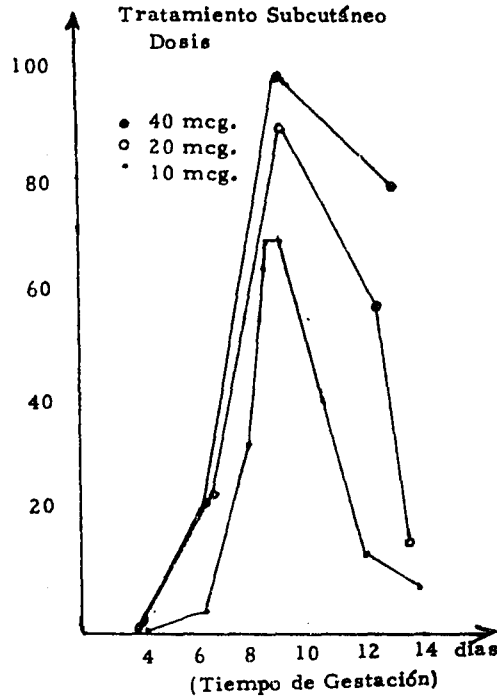


Fig. 1B

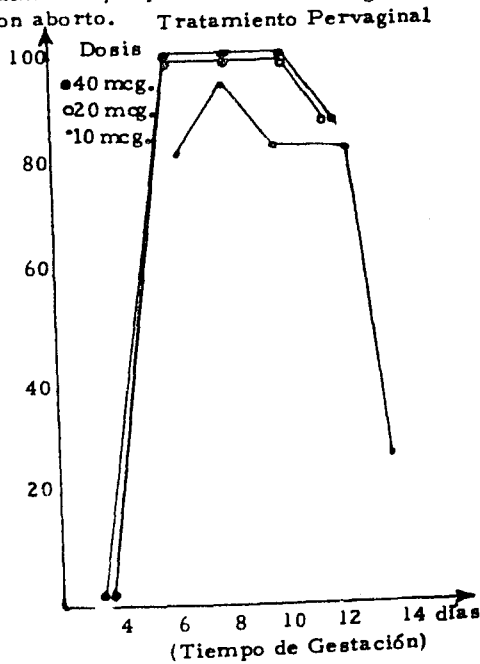


Fig. 1C

La gráfica (1 A) ilustra la efectividad abortiva administrando 20 mcg. de 16 ariloxi prostaglaninas por vía i.m. durante diferentes períodos de gestación. Es evidente observar que administrando dosis de 20 mcg., la actividad abortiva fue nula a los tres días de gestación y ligeramente efectiva a los seis y ocho días de gestación; sin embargo, en los límites gestacionales de 9-10 días su efectividad abortiva fue de 84%, valor que disminuyó a 40% en el lapso de 12-14 días de gestación.

Tomando en consideración qu en este tratamiento no se obtuvo efectividad abortiva en un 100% a ningún estado de gestación, el tratamiento fue considerado moderadamente efectivo.

La figura (1 B) muestra los resultados obtenidos, al administrar dosis de 10, 20 y 40 mcg. de 16 ariloxi prostaglandina por vía s.c. en diferentes períodos de gestación.

En general, la efectividad abortiva fue menor que la obtenida al utilizar la vía i.m. pues al administrar dosis de 10, 20 y 40 mcg. a los tres días de gestación no se obtuvieron resultados satisfactorios

ya que únicamente se logró un ligero efecto a los seis días y solamente se obtuvo una efectividad de 88% entre los límites de 9-10 días de gestación disminuyendo a 56% y 15% después de los doce días. También se muestra que hubo una declinación en la relación dosis-respuesta al disminuir la dosis a 10 mcg., mientras que aumentándola a 40 mcg. aumentó su efectividad en cualquiera de los periodos gestacionales.

Debido a que el incremento en dosis no fue 100% efectivo en todos los límites gestacionales, este tratamiento se consideró también moderadamente efectivo; no obstante mostraron ser más efectivas que las prostaglandinas E_2 y F_2 naturales administradas a los diez días de gestación, ya que con dosis de 10 mcg. se obtuvo una efectividad de 71%, con 20 mcg. una efectividad de 92% y con 40 mcg. una efectividad de 100% y en contraste con las PGE_2 y PGF_2 naturales, se obtuvo una efectividad de 2% con 250 mcg. de PGF_2 y una efectividad de 10% con 50 mcg. de PGE_2 ; aún al aumentar la dosis a porcentajes que no difieren mucho de los valores controles de 200 mcg. de PGF_2 y 500 mcg. de PGE_2 no se logró efectividad abortiva en un 100%.

En la figura (1 C) se observa que al administrar dosis de 10, 20 y 40 mcg. de 16 ariloxi prostaglandina por vía p.v., se obtuvieron resultados más satisfactorios que con los tratamientos anteriores, administrando las tres diferentes dosis; a los tres días de gestación no

se logró efectividad aceptable, sin embargo, estas dosis a los seis días de gestación dieron un porcentaje de abortos del 100% manteniéndose así hasta el límite de diez días y solamente disminuyó en un 86% a los doce días de gestación, por lo que se considera un tratamiento muy aceptable y digno de tomarse en consideración para futuras aplicaciones clínicas de 16 ariloxi prostaglandina.

Mecanismo de Acción:

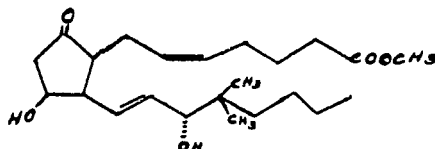
Por los efectos observados en los diferentes estudios de 16 ariloxi prostaglandina se deduce que el mecanismo de acción por el cual se efectúa el aborto es a través de una reducción en la circulación uterina con supresión de progesterona y actividad uterina; considerándose como paso crítico inicial la disminución de la microcirculación uterina.

Conclusiones:

La actividad abortiva de la 16 ariloxi prostaglandina mostró ser mucho más efectiva utilizando la vía pervaginal ya que se logró un 100% de abortos completos al administrar dosis únicas de 20 - mcg. en un amplio límite gestacional de 6-10 días de embarazo.

Esta alta efectividad de las 16 ariloxi prostaglandina por vía p.v. sin aparentes efectos colaterales es una promesa terapéutica como abortivo, ya que crea posibilidades de resolver el problema de autoadministración, lo que se puede considerar como clave para tener un control efectivo de fertilidad a escala global.

Efecto del Ester Metílico de 16,16 Dimetil PGE₂ en el Embarazo.



Las propiedades ocitóticas del ester metílico de 16,16 dimetil PGE₂ se estudiaron en humanos durante el segundo trimestre del embarazo.⁽⁸⁹⁾

Parte Experimental:

Material y Métodos:

El estudio se llevó a cabo en 22 pacientes hospitalizados, de 12 a 21 semanas de gestación y solo una paciente con 30 semanas de gestación. Se contó con el consentimiento de cada uno de los pacientes. En 18 de los casos se introdujo a través del abdomen un catéter de polietileno a la cavidad amniótica y en dos casos a través del cérvix en el espacio extraamniótico, conectándose un registrador para detectar la actividad uterina basal 30 minutos antes de la administración de las prostaglandinas.

Las vías utilizadas para su administración fueron: intravenosa (i.v.), intramuscular (i.m.) e intraamniótica (i.a.).

A) Administración Intravenosa del Ester Metílico de 16,16 Dimetil PGE₂:

A dosis de 25 mcg el ester metílico de las 16,16 Dimetil PGE₂ provocaron contracciones de 80-120 con una frecuencia

de una contracción cada 60 segundos, el efecto de duración con una sola dosis fue de 6 horas aproximadamente efectuándose abortos en 6 de cada 8 pacientes; en caso de no lograrse el aborto, la dosis máxima administrada para lograrlo fue de 46 mcg., observándose un intervalo promedio de tiempo para efectuarse los abortos de 10 horas, 15 minutos. Después de las dosis administradas, una paciente presentó diarrea, otra vómito en dos ocasiones y hubo 10 que presentaron escalofrío y elevación de temperatura de 1.6°C ; en 4 pacientes se elevó la temperatura a más de 38.5°C ; habiéndose encontrado otros efectos menores como dolor torácico (3 casos); dolor de cabeza (1 caso), mastalgia (1 caso) y faringitis (1 caso), todos los efectos mencionados fueron transitorios.

Los resultados obtenidos durante su administración se resumen en la tabla 1.

TABLA 1

Administración Intravenosa de 16,16 Dimetil PGE ₂ Metil Ester								
					Efectos Colaterales.			
Caso No.	Gestación en semanas	Dosis	Dosis Total	Aborto	Elevación de Temp.	Calambres	Vómito	Diarrea.
1	14	25 mcg.	25 mcg.	Completo 7hrs. 37'	+0.8°C	-	-	-
2	14	25 mcg. (6hrs. *)	50 mcg.	-	+1.4°C	2	-	-
3	16	25 mcg. x3 (5 hrs.)	75 mcg.	Completo 10hrs. 22'	+2.4°C	3	2	-
4	13	25mcg.	25 mcg.	Completo 7 hrs.	+1°C	-	-	-
5	18	25mcg. x2 (4 hrs.)	50 mcg.	Completo 9hrs. 55'	+2.3°C	2	-	-
6	30	25mcg. x3 (6 hrs.)	75 mcg.	-	+1.9°C	3	1	1
7	14	25mcg.	25 mcg.	Completo 6hrs. 15'	+1.6°C	1	-	-
8	18	25mcg. x3 (6 hrs.)	75 mcg.	Completo 20hrs. 25'	+1.9°C	3	-	1
9	18	25mcg. x5 (6 hrs.)	125 mcg.	-	+1.3°C	2	-	-

* Intervalo entre cada dosis.

B) Administración Intramuscular del Ester Metílico de 16,16 Dimetil

PGE₂.

Administrando dosis de 25 mcg. por vía intramuscular durante 4 a 8 horas se logró aborto en 2 pacientes uno después de 27 horas 40 minutos, y otro, a 59 horas 25 minutos respectivamente; aumentando la dosis a 50 mcg. durante 6-8 horas no se obtuvieron mejores resultados y se observaron efectos colaterales como vómito (2 casos) escalofrío (1 caso) y 1 paciente presentó elevación de temperatura a 38.4° C. (Tabla II).

TABLA II

Administración Intramuscular de 16,16 Dimetil PGE ₂ Metil Ester.								
Caso No.	Gesta- ción en semanas	Dosis	Dosis Total	Aborto	Elevación de Temp.	Ca- lam- bres	Vómi to	Dia- rrea
10	18	25 mcg.x4 (8 hrs.)*	100 mcg.	Completo 27 hrs. 40'	+0.3° C.	-	2	-
11	20	25mcg.x9 (8 hrs.)*	275 mcg.	Incomple- to 59hrs.25'	+2.9° C.	1	-	-
12	18	50mcg.x4 (8 hrs.)*	200mcg.		+0.8° C.	1	-	-
13	17	50mcg.x6 (8 hrs.)*	300mcg.	-	+2° C	-	-	-

* Intervalo entre cada dosis.

C) Administración Intraamniótica del Ester Metílico de 16,16 Dimetil
PGE₂.

A 5 mujeres en el segundo trimestre de embarazo se administraron dosis de 100-800 mcg. por vía intraamniótica y se observó que con dosis promedio de 100-400 mcg. se produce un aumento en la actividad uterina sin provocar aborto, siendo necesario administrar dosis de 800 mcg. A otra paciente se le administraron dosis de 800 mcg. en un período de 12 horas, sin lograrse el aborto.

No se registraron efectos colaterales a excepción de elevación de temperatura en 1°C (Tabla III).

TABLA III

Administración Intraamniótica de 16,16 Dimetil PGE ₂ Metil Ester								
Caso No.	Gesta- ción en semanas	Dosis	Dosis Total	Aborto	Elevación de Temp.	Ca- lam- bres.	Vómi- to	Dia- rrea.
14	21	100mcg. x 3 12 hrs. *	0.3mg.	-	+0.2°C	-	-	-
15	16	200mcg. x 2 (12 hrs.)*	0.4mg.	-	+1.0°C	-	-	-
16	20	400mcg. x 4 (12 hrs.)*	1.6mg.	-	+0.2°C	-	-	-
17	18	800 mcg.	0.8mg.	Completo 14hrs. 5'	+0.2°C	-	-	-
18	18	800mcg. x 2 (12 hrs.)	1.6mg.	-	+1.0°C	-	-	-

* Intervalo entre cada dosis.

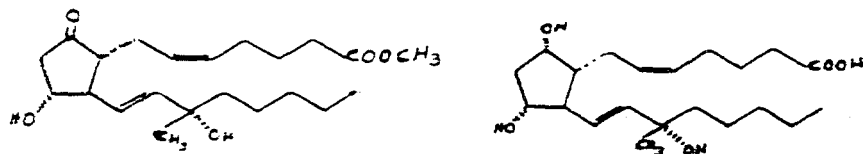
Comentarios:

El ester metílico de la 16,16 dimetil PGE₂ administrados por vía intravenosa e intramuscular mostraron resultados no muy satisfactorios pues el porcentaje de efectividad fue solamente de 66%; además la presencia de efectos colaterales como (Pirrexia, escalofrío, vómito y diarrea) hacen poco recomendable su empleo para este fin; cuando se administraron por vía intraamniótica tampoco presentaron efectos muy favorables, pues aunque no se observaron efectos colaterales indeseables se requirieron dosis mayores para lograr el aborto, y como dicha substancia al administrarse por esta vía llega directamente a la cavidad amniótica su rápida absorción podría causar reacciones sistémicas de importancia.

Conclusiones:

Aunque los resultados obtenidos no son muy satisfactorios por las razones mencionadas anteriormente, es posible que mediante investigaciones futuras, se logre mejorar sus efectos ocitócicos, exentos de efectos colaterales.

Interrupción del embarazo en el segundo trimestre con el éster metílico de 15(S) 15 Metil PGE₂ y 15 (S) 15 metil PGF₂ α



La actividad estimulante en músculo liso uterino por prostaglandinas naturales E₂ y F₂α naturales se ha aprovechado para estimular el útero humano preñado e interrumpir el embarazo en cualquier estado de gestación.⁽⁹⁰⁾ al utilizar diferentes vías de administración como: intravenosa, intravaginal⁽⁹¹⁾ intrauterina^{(92) (93)} e intraamniótica⁽⁹⁴⁾. Presentaron algunas desventajas asociadas con la vía de administración, como son la alta incidencia de abortos incompletos, una serie de efectos colaterales indeseables, así como un efecto mínimo de duración debido a que son rápidamente metabolizadas e inactivadas después de su administración^{(95) (96)} pues en su metabolismo ocurren algunos cambios como:

- 1) Dehidrogenación en el C15;
- 2) Oxidación del ácido carboxílico en la cadena lateral;
- 3) Una reducción de la doble ligadura en C13;
- 4) Una oxidación del grupo alcohol en la cadena lateral;

Estos cambios ocurren muy rápidamente modificando la estructura original y las resultantes ceto prostaglandinas reducen gran-

demente su actividad biológica.⁽⁹⁷⁾

Con la finalidad de evitar esta desactivación se han sintetizado 15 metil prostaglandinas introduciendo un grupo metilo en C15 evitando de esta manera la degradación enzimática efectuada por la enzima 15-OH dehidrogenasa. La adición del grupo metilo en C15 aumenta marcadamente la actividad estimulante del músculo liso uterino mostrando ser agentes abortivos muy efectivos y con mayor actividad estimulante en potencia y duración que las PGE_2 y $PGF_{2\alpha}$ naturales.

A) Parte Experimental:

Material y Métodos:

Lo anterior se demostró llevando a cabo un estudio en 44 mujeres con embarazo entre 13 y 22 semanas, la actividad uterina se registró continuamente en cada uno de los casos utilizando un catéter epidural calibre 18 insertada transabdominalmente dentro del saco amniótico. Se administraron soluciones salinas de 100 mcg/ml del ester metílico de 15(S)15- metil PGE_2 y soluciones de 500 mcg/ml de 15(S) 15 metil $PGF_{2\alpha}$ diluidas en etanol acuoso al 25%.

Administración de 15(S) 15 metil $PGF_{2\alpha}$

Se administraron dosis de 500 mcg. diluidas en etanol acuoso al 25%. Las vías de administración utilizadas fueron: intravaginal, intraamniótica e intramuscular; Los pacientes permanecieron bajo es-

tricta observación durante el procedimiento registrándose a intervalos regulares presión arterial, pulso y temperatura. Cuando las prostaglandinas se administraron por vía intravaginal e intramuscular tuvieron un aumento en el efecto inicial del tono de 10-20 mm Hg permaneciendo así de 20-40 minutos continuándose por contracciones regulares de 80-120 de presión a intervalos de 1 a 2 minutos; el efecto estimulante uterino permaneció aproximadamente por 8 horas. Si el efecto abortivo no ocurría dentro de las primeras 8 horas se administraba una segunda dosis; el número de dosis requerida para lograr los abortos fue de 1 a 3.

El efecto en cada dosis permaneció aproximadamente 12 horas la segunda dosis se administraba cuando el aborto no se efectuaba, el intervalo de efecto abortivo con la administración de la primera dosis varió entre 8 y 32 horas.

Efectos colaterales: la mayoría de las pacientes que recibieron las 15(S) metil PGF_{2α} por las rutas intramuscular e intravaginal presentaron diarrea variando el número de evacuaciones de 3 a 5 veces, algunas de las mujeres también presentaron vómito; sin embargo, administrando las prostaglandinas por vía intraamniótica no se presentó ni vómito ni diarrea.

Administración del ester metílico de 15(S) 15 metil PGE₂

Estas prostaglandinas mostraron ser 10 veces más potentes

en su actividad estimulante uterina que las 15(S) me $\text{PGF}_2\alpha$ utilizando la vía intraamniótica. El efecto abortivo se experimentó en 15 mujeres administrándose dosis de 100 mcg/ml por vía intraamniótica, intravaginal e intramuscular. La acción uterina que se observó fue similar a la producida por 15(S) 15 metil PGE_2 cuando se administró por la vía intramuscular e intravaginal, repitiendo la s dosis cada 8 horas hasta lograr el efecto abortivo.

Efectos colaterales: cuando se administró el ester metílico de las 15(S) 15 me PGE_2 por vía intraamniótica no se registraron efectos colaterales, excepto pirexia de 1°C en una mujer.

Al utilizar la vía intramuscular e intravaginal 4 de cada 9 mujeres presentaron escalofrío durante 15 a 60 minutos una hora después de ser administradas las prostaglandinas; también en 2 mujeres se registró pirexia de 2°C y otras dos presentaron náuseas y vómito.

Comentarios:

El aumento en la actividad biológica de las 15 metil prostaglandinas depende de la ruta de administración, pues las 15(S) metil $\text{PGF}_2\alpha$ son 100 veces más potentes que las $\text{PGF}_2\alpha$ naturales cuando se administran por vía intravaginal e intraamniótica.

De manera similar el ester metílico de las 15 (S) 15 metil PGE_2 son 100 veces más activas que las PGE_2 naturales por las vías intramuscular e intraamniótica y 400 veces más activas por la

vía intravaginal, prolongándose por lo menos 3 veces más su tiempo de acción en comparación con las prostaglandinas naturales.

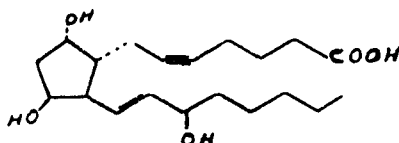
Mecanismo de Acción:

Cuando se administran intraamnióticamente las 15(S) metil prostaglandinas, están libres de cualquier efecto colateral debido a que se difunden lentamente a través de las membranas fetales al útero produciendo una acción estimulante local.

Conclusiones:

El ester metílico de las 15(S) metil PGE_2 y 15(S) 15 metil $PGF_{2\alpha}$ administradas por vía intraamniótica mostraron ser agentes abortivos muy eficientes y su actividad en músculo uterino humano comparada con las PGE_2 y $PGF_{2\alpha}$ naturales fue mayor en potencia y duración, mostrando además otras ventajas ya que presentaron menor número de efectos colaterales y una mayor especificidad en su actividad biológica siendo necesarias dosis menores para lograr los efectos deseados.

Efectos Luteolíticos de las $\text{PGF}_{2\alpha}$ Acetilénicas



Las propiedades luteolíticas de las $\text{PGF}_{2\alpha}$ naturales y algunas de sus análogas sintéticas como las $\text{PGF}_{2\alpha}$ acetilénicas fueron estudiadas en terneras con ovarios autotransplantados.⁽⁹⁸⁾

Parte Experimental:

Material y Métodos:

Las prostaglandinas sintéticas $\text{PGF}_{2\alpha}$ acetilénicas se estudiaron en relación a su actividad luteolítica, administrándose por vía intramuscular en solución salina 0.9% en 7 vaquillas causando una marcada disminución de progesterona en plasma con 6 horas de tratamiento, elevándose el 17β estradiol entre las 70-100 horas después de la administración.

Resultados:

Las prostaglandinas acetilénicas presentaron alta actividad luteolítica cuando se administraron en dosis de 10 mcg, mientras que las $\text{PGF}_{2\alpha}$ naturales a las mismas dosis no presentaron efecto luteolítico, los resultados se muestran en el siguiente cuadro:

Prostaglandina	Dosis	Vía de Administración	Resultados
PGF ₂ Acetilénicas	10 mcg.	1. m	Presentó marcados efectos luteolíticos
PGF ₂ Naturales	10 mcg.	1. m	No presentó efecto luteolítico.

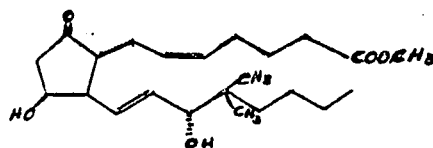
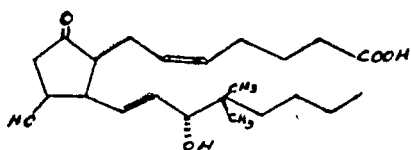
Comentarios:

Las prostaglandinas PGF₂ α acetilénicas presentaron resistencia a la enzima 15-OH dehidrogenasa causante de su inactividad biológica ejerciendo efectos luteolíticos más rápidos y precisos a dosis más bajas que las prostaglandinas PGF₂ α naturales.

Conclusión:

Estos resultados crean la posibilidad de desarrollar agentes anticonceptivos luteolíticos de gran selectividad con aplicación en el campo de la veterinaria.

Acción abortiva de 16,16 dimetil PGE₂ y el ester metílico de 16,16 dimetil PGE₂ administradas por vía oral.



La eficacia de estas nuevas prostaglandinas ha sido evidente al administrarlas por vía oral, sin embargo han mostrado desventaja con respecto a otras prostaglandinas modificadas debido a su poca tolerancia y a los efectos colaterales que presentan durante su administración.⁽⁹⁹⁾

Parte Experimental:

Material y Métodos:

El estudio se efectuó en 20 mujeres embarazadas, de las cuales 18 se encontraban en el segundo trimestre del embarazo y las 2 restantes con embarazo de 30 a 34 semanas de duración. En 8 pacientes se introdujo un catéter de polietileno a través del abdomen hasta la cavidad uterina, conectándose a un registrador para estar observando la presión sanguínea materna.

Las prostaglandinas análogas se diluyeron en soluciones de etanolacuoso al 25% hasta tener concentraciones de 500 mcg/ml.

El equivalente a 100 mcg. de estas sustancias (0.2 ml.) se acondicionaron en cápsulas de gelatina y de esta manera se administraron por vía oral. Durante el procedimiento experimental se estuvo

registrando además de la presión sanguínea materna, la frecuencia cardíaca, temperatura y la presencia de efectos colaterales (náusea, vómito y diarrea).

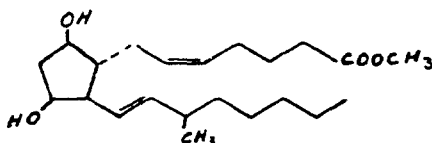
Administración de 16,16 dimetil PGE₂ (a dosis 100 mcg.)

Con dosis orales de 100 mcg. a intervalos de 2 horas se obtuvieron abortos en 10 mujeres en el segundo trimestre de embarazo y 2 más con 39 y 34 semanas de embarazo. En las 8 mujeres restantes no se efectuó el aborto debido a que algunas veces no se lograba la estimulación de las contracciones uterinas necesarias o porque fue necesario suspender el tratamiento debido a la persistencia de efectos colaterales.

Comentarios y Conclusiones:

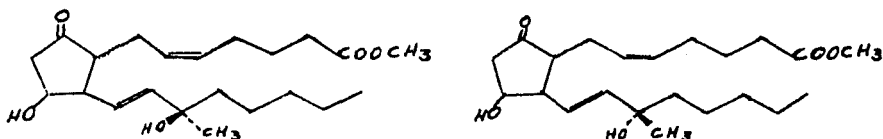
Desafortunadamente la incidencia relativa de efectos colaterales gastrointestinales (náusea, vómito y diarrea) observados durante su administración tienden a limitar su empleo. Sin embargo existe la posibilidad de que con estudios posteriores se logren mejores resultados, pues como en el caso de vómito la causa se debe al contacto directo de las prostaglandinas con la mucosa gástrica, esto se puede evitar administrando las prostaglandinas en grageas con capa entérica para que pasen sin disolverse en el estómago y de esta manera evitar el vómito.

Efectos vasopresores y antifertilizantes del ester metílico de 15
metil PGF_{2α}



Estas nuevas PGF_{2α} análogas administradas por vía intravenosa en rata, mostraron efectos similares a las prostaglandinas naturales como vasopresores y estimulantes de colon. Sin embargo, cuando se administraron por vía subcutánea en hamsters hembras, el ester metílico de las 15 metil PGF_{2α} fueron de 2 a 3 veces más potentes como antifertilizantes que las PGF_{2α} naturales.⁽¹⁰⁰⁾

Efecto del Ester Metílico 15(R) 15 metil PGE₂ y su isómero 15(S) 15 metil PGE₂ en la inhibición de secreción de jugo gástrico.



Algunos investigadores^{(101) (102) (103)} han reportado la inhibición de secreción de ácido gástrico por la administración intravenosa de prostaglandinas naturales PGE₁, PGE₂ y PGA₁ en ratas anestesiadas⁽¹⁰⁴⁾ y en preparaciones aisladas de mucosa de rana,⁽¹⁰⁵⁾ por otro lado, Horton⁽¹⁰⁶⁾ encontró que la PGE₁ natural administrada en el hombre por vía oral no produce efecto sobre la inhibición en la secreción basal de ácido gástrico.

Una explicación para la carencia de efecto sobre la secreción de ácido gástrico por las PGE naturales administradas por vía oral es su metabolismo y rápida inactivación producida por la enzima 15-OH dehidrogenasa la cual ataca al C-15 efectuando una dehidrogenación. Este metabolismo ocurre muy rápidamente y las prostaglandinas resultantes poseen muy poca actividad biológica.

El ester metílico de las 15 metil PGE₂ son prostaglandinas derivada de las naturales con adición de un grupo metilo en el C-15 para prevenir la degradación enzimática provocada por la 15-OH dehidrogenasa y mantener su actividad biológica.

El efecto inhibitorio de ácido gástrico observado en respuesta a la administración oral del ester metílico de 15(R) 15 Metil PGE₂ y el ester metílico de 15(S) 15 metil PGE₂ con dosis de 50, 100 y 200 mcg fue muy notable, con respecto a las prostaglandinas naturales.

Parte Experimental:

Material y Métodos:

Lo anterior se demostró al llevar a cabo 26 pruebas en personas sanas del sexo masculino. En 7 pruebas la PGE₂ natural se administró por vía oral, en 16 pruebas la 15(R) análoga se administró también oralmente y en otras 3 pruebas restantes las 15(S) análogas fueron administradas en forma similar; en 19 de las pruebas se utilizaron pruebas controles con los mismos individuos en las cuales el vehículo carecía de prostaglandinas.

Después de 12 horas de administración las prostaglandinas se colocó un tubo nasogástrico hasta el estómago del paciente para extraer la secreción gástrica manteniéndolo así durante toda la noche; la extracción gástrica matutina se desechó y la posición del tubo se ajustó para permitir la inmediata administración gota a gota de 20 ml. de agua. Debido a que la extracción de ácido fue continua la posición del tubo se aseguró inyectando aire periódicamente.

Las muestras de jugo gástrico se tomaron cada 15 minutos y se midieron en términos de volumen (ml), P^H , concentración ácida (mEq/l) y producción de ácido gástrico (mEq/l). Las valoraciones se efectuaron hasta llegar a un punto de acidez neutral $P^H:7$ usando un electrodo de vidrio y soluciones de NaOH 0.05N.

Después de dos muestras con períodos basales de 15 minutos las PGE_2 naturales se administraron gota a gota a través del tubo nasogástrico en 10 ml. de agua. Las extracciones se suspendieron por 30 minutos para permitir contacto con la mucosa gástrica.

Las pruebas control se administraron de igual manera y se diferenciaron solamente en que carecían de prostaglandinas.

Posteriormente los pacientes se interrogaron individualmente para saber que tipo de molestias habían sentido y se les pidió que reportaran cualquier alteración presentada en las 24 horas siguientes a la administración.

Los resultados se presentan en la siguiente tabla en la cual se compara el efecto inhibitorio de secreción gástrica observado al administrar las prostaglandinas naturales y el ester metílico de las 15(R) y 15(S) PGE_2 utilizando diferentes dosis.

TABLA DE RESULTADOS

Efectos de Prostaglandinas en la Producción de Acido Gástricos (mEq/hr)				
Dosis de Prostaglandinas	1a. Hora	2a. Hora	3a. Hora	Efecto promedio de las prostaglandinas en la secreción de jugo gástrico en 3 hrs.
2.5 mg (1 prueba)	<u>PGE₂ N a t u r a l e s</u>			
Prostaglandina	4.98* (108)*	2.98 (51)	2.60 (92)	10.56 (251)
Prueba control	2.41 (126)	3.41 (99)	2.08 (100)	7.70 (325)
4.0 mg (3 pruebas)				
Prostaglandina	2.99 (128)	2.83 (91)	2.83 (60)	8.66 (279)
Prueba control	2.28 (92)	1.83 (69)	1.57 (70)	5.68 (231)
100 mcg (3 pruebas)	<u>Ester metílico de 15(R)Metil PGE₂</u>			
Prostaglandina	2.17 (96)	1.95 (65)	2.48 (53)	6.50 (214)
Prueba control	3.38 (113)	2.02 (62)	3.31 (63)	7.70 (238)
150 mcg (2 pruebas)				
Prostaglandina	0.67 (59)	0.42 (49)	1.02 (49)	2.11 (176)
Prueba control	4.06 (96)	1.99 (77)	1.52 (53)	7.57 (226)
200 mcg (5 pruebas)				
Prostaglandina	0.63 (104)	0.44 (98)	0.65 (81)	1.71 (283)
Prueba control	3.08 (99)	2.24 (85)	2.73 (75)	8.09 (259)
25 mcg (2 pruebas)	<u>Ester metílico de 15 (S) Metil PGE₂</u>			
Prostaglandina	0.70 (68)	1.63 (86)	1.94 (78)	4.27 (232)
Prueba control	4.06 (96)	1.94 (77)	1.51 (54)	7.57 (226)
50 mcg (2 pruebas)				
Prostaglandina	0.40 (90)	0.01 (66)	1.06 (70)	1.47 (225)
Prueba control	5.32 (95)	1.28 (35)	1.52 (42)	8.12 (172)

- * Producción promedio de ácido gástrico en una hora (mEq/hr)
- Volumen promedio de ácido segregado en una hora (ml)

Resultados:

Administración de las PGE₂ Naturales

De las siete pruebas efectuadas con las PGE₂ naturales, 3 fueron realizadas usando dosis de 2.5 mg y 4 con una dosis de 4 mg, administradas por vía oral. Por los efectos colaterales (náuseas, vómito y diarrea) que presentaron se juzgó inconveniente utilizar dosis más altas y además de las pruebas realizadas en ninguna de ellas se obtuvo inhibición ni aún transitoria en la secreción de ácido gástrico.

Administración del Ester Metílico de 15(R) 15 Metil PGE₂

Dosis: 100 mcg.

Se efectuaron 3 pruebas administrando dosis de 100 mcg de estas sustancias la producción de ácido en mEq/hr. bajó en todos los casos después de su administración; en 2 pacientes la reducción fue marcada y se sostuvo durante la prueba mientras que en un caso la producción de ácido se elevó después de una hora de volver a aspirar; esta prueba se repitió individualmente observando efectos semejantes.

La inhibición de ácido en todos los casos se comprobó más bien por una reducción en la acidez y no por el volumen de secreción extraído.

Dosis: 150 mcg.

En las 2 pruebas efectuadas con dosis de 150 mcg. se observó inhibición en la secreción de ácido gástrico, el efecto se valoró principalmente por una reducción en la concentración de ácido y se reflejó por una elevación sostenida.

nida en el P^H . En los 2 casos la extracción permaneció alcalina por 90 minutos después de la administración.

Dosis: 200 mcg.

Se efectuaron 7 pruebas en 5 de las cuales se administró 200 mcg de las PGS análogas, se observó una reducción marcada en la producción de ácido, permaneciendo alcalina la aspiración por lo menos 120 minutos. En los otros 2 casos también se observó una marcada inhibición en la secreción de ácido pero el P^H no subió a 7 en ningún caso. La reducción promedio en secreción de ácido que se obtuvo en 3 horas se comprobó por una caída en la concentración de ácido ya que el volumen extraído no se modificó.

No se observaron efectos colaterales indeseables en ninguna de las pruebas, después de 24 horas de ser administradas las prostaglandinas análogas.

Dosis: 25 mcg.

Se efectuaron 2 pruebas administrándose dosis de 25 mcg en ambas pruebas se observó una fugaz caída en la producción de ácido y aunque la aspiración permaneció alcalina por 45 minutos en un caso, en la otra prueba el P^H no subió arriba de 4; la variación observada se comprobó también por la acidez de la concentración más bien que por el volumen de ácido extraído.

Dosis: 50 mcg.

Se efectuaron 2 pruebas, en ambas se obtuvo una inhibición completa en la producción de ácido gástrico, la cual se sostuvo por 90 minutos elevándose el P^H por arriba de 7 sin mostrar fluctuación en el volumen, no se reportaron efectos adversos con esta dosis pero después de 50 mcg. uno de los sujetos se quejó de náuseas durante la prueba.

Mecanismo de acción:

Se ha sugerido que la inhibición de secreción gástrica producida por prostaglandinas se debe a una reducción en el flujo sanguíneo de las mucosas y a cambios en las concentraciones del A.M.P. cíclico,⁽¹⁰⁷⁾ siendo también posible que exista una acción directa sobre las células parietales, éste último mecanismo se basa en que las prostaglandinas son capaces de suprimir la secreción inducida por histamina, pentagastrina y excitación vagal.^{(108) (109)}

Comentarios:

La actividad inhibitoria en la producción de ácido gástrico que se observó en respuesta a la administración oral de estas prostaglandinas análogos fue muy marcada y se sostuvo después de 200 mcg., disminuyendo su efecto con dosis de 100 y 150 mcg.

La disminución de jugo gástrico se valoró principalmente por una disminución en la concentración ácida pues no se obtuvo alteración cons-

tante en el volumen de ácido extraído, también se observó que la viscosidad del mucus gástrico aumentó después de ser administradas las prostaglandinas siendo posible que el efecto inhibitorio de la producción de ácido no se extendiera a los componentes no parietales de secreción gástrica.

Conclusión:

Las 15 metil derivadas fueron de 100 a 500 veces más activas y su duración de acción fue mayor comparadas con las prostaglandinas naturales.

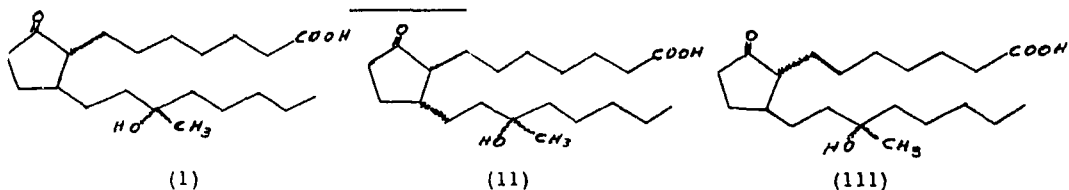
De las 2 prostaglandinas 15 metil análogas la 15(R) mostró ser de mayor promesa en el tratamiento de úlceras pépticas y gastrointestinales ya que su efecto en la inhibición de ácido gástrico están libres de efectos colaterales.

Aplicación Terapéutica.

La administración oral de 15 metil PGE análogas presentan ventajas obvias si se utilizan con fines terapéuticos en problemas de ulceración péptica pues se han obtenido resultados satisfactorios administrándolos en cápsulas orales utilizando como vehículo 10 ml. de agua para asegurar un adecuado contacto con la mucosa gástrica.

Inhibición de Acido Gástrico en Ratas por Administración Oral de -
los enantiomorfos de la 11-Deoxi-15-hidroxi-15 metil PGE

Sintética.



Las prostaglandinas naturales ejercen efectos inhibitorios en la producción de ácido gástrico pero presentan el inconveniente de causar diarrea durante su administración lo cual ha limitado su uso.

Investigaciones efectuadas con las prostaglandinas 15-metil análogos y sus enantiomorfos demostraron que estos también inhiben la secreción de ácido gástrico con la ventaja de presentar una marcada disminución en la incidencia de diarrea (II) (III).

Parte Experimental.

En el estudio se utilizaron ratas albinas hembras a las cuales se les administraron por vía oral dosis de $4.3 \text{ mg} \times \text{kg}^{-1}$ se registró efectos en la producción de jugo gástrico valorados por mEq/4 hrs. y se determinó la presencia de diarrea 60 minutos después de la administración de las prostaglandinas análogas.

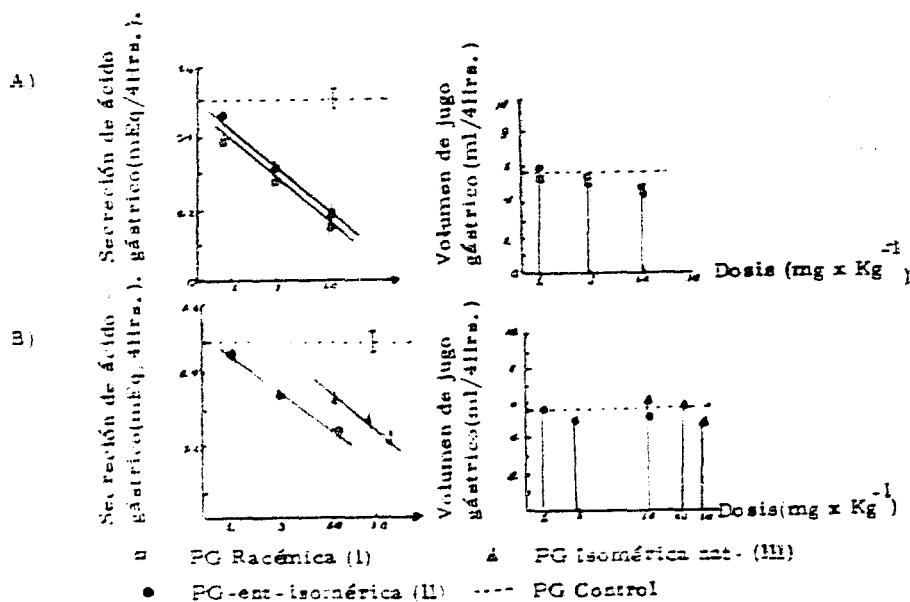
Resultados:

La Prostaglandina racémica (I) mostró efectos satisfactorios en la inhibición basal de ácido gástrico.

La prostaglandina ent-isomérica (II) tuvo una actividad semejante presentando una curva paralela de dosis -respuesta muy similar.

La prostaglandina isomérica-nat (III) fue 2-8 veces menos efectiva que (II) presentando una curva paralela de dosis respuesta diferente (Fig. 1 A-B)

Fig. 1 Inhibición de ácido gástrico producida por los enantiomorfos de la 15 metil PGE Sintética.



La presencia de diarrea se observó solamente cuando se administró dosis relativamente altas de $240 \text{ mg} \times \text{kg}^{-1}$

Comentarios:

La actividad antisecretoria de estas prostaglandinas parece deberse más bien a su acción en la concentración del ácido gástrico ya que su volumen generalmente no mostró alteración.

Conclusión:

Los efectos inhibitorios en la producción de ácido gástrico y la baja incidencia de diarrea que muestran los enantiomorfos de las 15 metil PGE crean la posibilidad de utilizarlos como potentes agentes preventivos y terapéuticos en el tratamiento de hipersecreción gástrica y formación de úlceras pépticas.

IV. APLICACIONES TERAPEUTICAS DE LAS PROSTAGLANDINAS

Las prostaglandinas naturales y modificadas son útiles para tratar, prevenir, controlar y aliviar una gran variedad de enfermedades y funciones fisiológicas indeseables en humanos y en diversos animales como aves, maníferos, etc.⁽¹¹²⁾

Las prostaglandinas naturales principalmente como las de la Familia E, son útiles como descongestionantes nasales en forma farmacéutica adecuadas (aerosoles y sprays, en concentraciones de 10 mcg/ml.)

Se utilizan también para reducir y controlar la excesiva secreción gástrica, evitando la formación de úlceras gastrointestinales. Para este propósito los compuestos son inyectados por vía intramuscular, intravenosa o subcutánea en un rango de dosis de 0.1-500 mcg/kg. de peso o en una dosis total por día de 20 - mcg/kg., dependiendo de la edad y condición del paciente o animal y la vía de administración que se utilice.

Las prostaglandinas de la Familia E y F, son útiles en el tratamiento y prevención de infartos al miocardio, trombosis post-operatoria para promover la disgregación de coágulos vasculares después de cirugía y para tratar arterioesclerosis, defectos en la coagulación de la sangre, y otras condiciones clínicas en las cuales la etiología fundamental está asociada con desequilibrio de grasas o hiperlipidemia. Para estos fines los compuestos son administrados por vía intravenosa, subcutánea e intramuscular en formas farmacéuticas estériles de acción prolongada. Para efectos rápidos especialmente en casos de emergencia se prefiere la vía intravenosa en rango de dosis de 0.005-20 mcg/kg. de peso por día.

La PGE y PGF son especialmente útiles como aditivos de la sangre, substituyentes sanguíneos y en otros tipos de fluidos los cuales se usan en circulación artificial extracorpórea y trasplante de cuerpos aislados a miembros y órganos, los cuales se unen al cuerpo original desprendido y se preparan para unirlos a un nuevo cuerpo. Durante este tipo de transfusiones y trasplante las plaquetas agregadas, tienden a bloquear los vasos sanguíneos y porciones circulatorias de los aparatos, estos bloqueamientos son evitados por las prostaglandinas. Para este fin, las prostaglandinas se añaden gradualmente en dosis únicas o repetidas a la sangre circulante del animal donador a la porción -----

del cuerpo trasplantado, en una dosis total que varía 0.001-10 mcg/Lt. del fluido circulante. Esto se experimentó únicamente en animales de laboratorio como: gatos, perros, conejos, monos y ratas. Sin embargo, para estos propósitos están por desarrollarse nuevos métodos y técnicas para trasplantes de miembros y órganos.

Las prostaglandinas de la Familia E, son compuestos extremadamente potentes en la estimulación de músculos liso y sumamente activos en la potenciación de otros estimuladores de músculos lisos por ejemplo: Ocitocina, varios alcaloides derivados y análogos, etc. Las PGE por ejemplo, se usan en lugar de o en combinación y en menores cantidades usuales que algunos agentes estimulantes del músculo liso por ejemplo para aliviar síntomas de parálisis de ileón o para controlar o prevenir la atonicidad uterina después del aborto, para ayudar a la expulsión de la placenta y durante el puerperio. Para estos fines la PGE se administra por vía intravenosa inmediatamente después del aborto en dosis que varían de 0.01-50 mcg/kg. por minuto hasta obtener la respuesta deseada, dosis subsecuentes se dan por vía subcutánea o intramuscular, dependiendo la dosis exacta de la edad peso y condición de la paciente o animal.

Las PGE se utilizan como agentes hipotensores para reducir la presión sanguínea en mamíferos incluyendo al hombre. Para este fin

se administra en dosis intravenosa de 0.01 a 50 mcg/kg. de peso por minuto o en dosis únicas o repetidas de 25-500 mcg de peso total por día.

Las PGE y PGF son útiles en lugar de ocitocina para inducir contracciones uterinas en animales como vacas, terneras y cerdos.

Para este fin se administran por vía intravenosa en dosis de 0.01 a 50 mcg/kg. de peso por minuto hasta lograr el segundo grado de contracciones y expulsión del feto. Estas sustancias son especialmente útiles cuando la hembra tiene 1 o 2 semanas de embarazo.

La PGE y PGF son útiles para controlar el ciclo reproductivo en hembras ovulantes incluyendo a la mujer y animales como ratón, monos, conejos, perros, ganado vacuno, etc. Para este propósito las prostaglandinas se administran sistemáticamente a una dosis de 0.01-20 mcg/kg. de peso en la hembra durante un período de tiempo inicial, aproximadamente en el tiempo de ovulación y terminado el tiempo de la menopausia. Las rutas de administración utilizadas son intravaginal o intrauterina; además la expulsión del embrión o feto, se logra por una administración similar del compuesto durante el primer trimestre de gestación.

Las PGE son potentes antagonistas de epinefrina produciendo movilización de grasas libres. Por esta razón son útiles en investigaciones para estudiar in vivo e in vitro metabolismo de grasas con la finalidad de utilizarlos como efectivos agentes preventivos y terapéuticos en enfermedades vasculares diabetes mellitus e hipertiroidismo.

Las PGE promueven y aceleran el crecimiento de células epidérmicas y keratínicas en animales incluyendo humanos y diferentes tipos de animales. Por esta razón esos compuestos son útiles para promover y acelerar la cicatrización de piel lesionada por ejemplo; por heridas, quemaduras o abrasiones y cirugía; son también útiles para promover y acelerar adherencias y crecimientos de piel injertada. Para este fin las prostaglandinas se administran preferentemente por vía tópica o cerca del sitio donde se desea el crecimiento celular y la formación de queratina. Para facilitar su aplicación se administra como líquido, aerosol o polvo micronizado en aspersión, como una solución isotónica acuosa.

En el caso de heridas húmedas se usa como loción, crema o aceite en combinación con los diluentes farmacéuticos usualmente aceptados.

La administración sistémica es ventajosa por ejemplo por inyección intravenosa separada o en combinación; y las transfusiones usuales de sangre, plasma o substitutos. Otras rutas para su administración son: subcutáneas, intramuscular, sublingual, bucal, rectal, vaginal, oral, etc. La dosis exacta como ya se mencionó depende de factores tales como la ruta de administración, la edad, peso y condición del sujeto.

Para ilustrar su aplicación por ejemplo, en el caso de una herida húmeda de 25 cm. y con quemadura de 2° y 3° grados, es recomendable utilizar una solución isotónica acuosa que contenga de 5 a 1000 mcg/ml especialmente con antibióticos como gentamicina, neomicina, polimixina-B, bacitracina, espectinomycin, oxitetraciclina y con otras sustancias antibacterianas por ejemplo: clorhidrato de mafenida, sulfadiazina, nitrofurazona y con cortico esteroides como hidrocortisona, prednisolona, metil prednisolona y fluprednisolona, utilizados cada uno de ellos en combinaciones y concentraciones usuales adecuadas.

V. CONCLUSIONES

Las prostaglandinas naturales son todas muy potentes causando respuestas biológicas múltiples como ya se ha mencionado, sin embargo -- para muchas aplicaciones, las prostaglandinas naturales presentan inconvenientes tales como poca especificidad, una corta duración en su actividad -- biológica y además efectos colaterales indeseables.

En contraste algunas de las prostaglandinas modificadas son -- más específicas en relación a su potencia para causar las respuestas deseadas, tienen una actividad biológica más prolongada y presentan además menor incidencia de efectos colaterales.

De esta manera algunas de las nuevas prostaglandinas son -- más útiles que las prostaglandinas naturales para el logro de los propósitos farmacológicos ya mencionados.

Otra ventaja de las prostaglandinas análogas comparadas con -- las prostaglandinas naturales es que estos nuevos compuestos son administrados efectivamente por vía oral sublingual, intravaginal, bucal o rectal, además de las vías usuales intramuscular y subcutánea.

Para administrarse por inyección se prefieren soluciones isotónicas estériles ya que se incrementa la solubilidad en el agua cuando

do es hidrógeno o un catión farmacológicamente aceptable, por vía subcutánea y por vía oral se utilizan soluciones o suspensiones estériles en forma de ácido, sal o ésteres, tabletas, cápsulas y preparaciones líquidas como jalea, elixires y soluciones simples con los vehículos farmacológicos usuales; para administración oral o sublingual y para administración rectal o vaginal se usan supositorios; todas estas cualidades son ventajosas porque ellas facilitan el sostén de niveles uniformes de esos compuestos en el organismo con menores dosis, haciendo factible su aplicación en diferentes campos de la medicina.

- 15) S. Bergstrom., L.A. Carlson y Oro
Acta Physiol. Scand., 67, 141 (1966)
- 16) S. Bergstrom y B. Samuelsson
Almqvist and Wiksell Stockholm 173, interscience New York (1967)
- 17) J. B. Lee
Circul Res., 17, 57 (1965)
- 18) P. W. Romwell
The Prostaglandins. 1
New York Plenum Press (1973)
- 19) D. Steinderg, M. Vaughan, S. Bergstrom y B. Samuelsson
Almqvist and Wiksell Stockholm, 109 Interscience New York (1967)
- 20) F. Coceani y L. S. Wolfe
J. Physiol. Pharmacol., 43, 445 (1965)
- 21) N. Ambache
Biochem. Pharmacol., 12, 421 (1963)
- 22) T. O. Oesterling
Am. Journal of Hospital Pharmacy., 31, 355 (1974)
- 23) J. R. Bedwani
Q. Reviews (1974)
- 24) A. Bennet
Gastroenterol., 2, 133 (1970)
- 25) E.W. Horton
Physiol. Rev., 122 (1969)
- 26) C. S. Van y C. M. Pascha
Nature, 218, 361 (1968)
- 27) N. Ambache, H. C. Brummer y J.G. Rose
J. Physiol. Lond., 185, 77 (1966)
- 28) D.A. Dorp. y G.H. Jouvenaz
Biochem Biophys. Acta, 137, 396 (1967)
- 29) N. Ambache
J. Physiol. London, 160, 3 (1961)

- 30) N. Ambache L. J. Kavanagh, y J. Whiting
Journal Physiol. London, 176, 378 (1965)
- 31) P. Mantegazza y Norton
Prostaglandins., Peptides and Amines
Academic Press London and New York (1969)
- 32) P. J. Peper y J. R. Vane
Nature London, 223, 29 (1969)
- 33) E. J. Corey, S. M. Albonico, V. Koelliker, T. K. Schaff y R. K. Varma
J. Am. Chem. Soc., 93, 1491 (1971) y ref. ahí citadas
- 34) C. J. Sih, J. B. Healthier, G. P. Peruzzoti y P. Price
J. Am. Chem. Soc., 95, 1676 (1973) y ref. ahí citadas
- 35) J. Fried, C. Linc, J. C. Sih, P. Dalven y G. F. Cooper
J. Am. Chem. Soc., 94, 4343 (1972) y ref. ahí citadas
- 36) W. P. Schneider, V. Axen F. H. Lincoln, J. E. Pike y J. L. Thompson
J. Am. Chem. Soc., 91, 5372 (1969) y ref. ahí citadas
- 37) P. Crabbé H. Carpio y A. Guzmán
Intrascience Chem. Rep., 6, 55 (1972)
- 38) P. Crabbé, G. A. García y C. Rius
Tetrahedron Letters, 2951 (1972)
- 39) P. Crabbé, A. Cervantes y M. C. Meana
Journal Chemical Society Comm., 119 (1973)
- 40) P. Crabbé, A. Guzmán y M. Vera
Tetrahedron Letters, 3021 (1973)
- 41) P. Crabbé y A. Cervantes
Tetrahedron Letters, 1319 (1973)
- 42) J. M. Muchowski y E. Velarde
Prostaglandins. 10, 297 (1975)
- 43) A. Guzmán y P. Crabbé
Chemistry Letters, 1073 (1973)
- 44) P. Crabbé y H. Carpio
J. C. S. Chem. Comm., 904 (1972)

- 30) N. Ambache L. J. Kavanagh, y J. Whiting
Journal Physiol. London, 176, 378 (1965)
- 31) P. Mantegazza y Norton
Prostaglandins., Peptides and Amines
Academic Press London and New York (1969)
- 32) P. J. Peper y J. R. Vane
Nature London, 223, 29 (1969)
- 33) E. J. Corey, S. M. Albonico, V. Koelliker, T.K. Schaff y R.K. Varma
J. Am. Chem. Soc., 93, 1491 (1971) y ref. ahí citadas
- 34) C.J. Sih, J. B. Healthier, G.P. Peruzzotti y P. Price
J. Am. Chem. Soc., 95, 1676 (1973) y ref. ahí citadas
- 35) J. Fried, C. Linc, J.C. Sih, P. Dalven y G.F. Cooper
J. Am. Chem. Soc., 94, 4343 (1972) y ref. ahí citadas
- 36) W.P. Schneider, V. Axen F. H. Lincoln, J. E. Pike y J. L. Thompson
J. Am. Chem. Soc., 91, 5372 (1969) y ref. ahí citadas
- 37) P. Crabbé H. Carpio y A. Guzmán
Intrascience Chem. Rep., 6, 55 (1972)
- 38) P. Crabbé, G.A. García y C. Rius
Tetrahedron Letters, 2951 (1972)
- 39) P. Crabbé, A. Cervantes y M.C. Meana
Journal Chemical Society Comm., 119 (1973)
- 40) P. Crabbé, A. Guzmán y M. Vera
Tetrahedron Letters, 3021 (1973)
- 41) P. Crabbé y A. Cervantes
Tetrahedron Letters, 1319 (1973)
- 42) J.M. Muchowski y E. Velarde
Prostaglandins. 10, 297 (1975)
- 43) A. Guzmán y P. Crabbé
Chemistry Letters, 1073 (1973)
- 44) P. Crabbé y H. Carpio
J. C. S. Chem. Comm., 904 (1972)

- 45) C. Gandolfi, G. Doria y P. Gaio.
Pharmac., 27, 1125 (1971)
- 46) H. Miyake y M. Hayaschi
Prostaglandins. 4, 577 (1973)
- 47) M. Hayaschi, H. Miyake, T. Tanouchi y S. Iguchi
J. Org. Chem., 38, 1251 (1973)
- 48) B.J. Majerlein, D.W. Ducharme y W.E. Mage
Prostaglandins. 4, 143 (1973)
- 49) D. Binder, J. Bowler, D.F. Brown, N.S. Crossley y J. Hutton
Prostaglandins. 6, 87 (1974)
- 50) G.A. Youngdale y F.H. Lincoln
Prostaglandins. 6, 207 (1974)
- 51) J. E. Pike y F. H. Lincoln
J. Org. Chem., 38, 2115 (1973)
- 52) S. Iguchi, F. Tanouchi, K. Kimura y M. Hayaschi
Prostaglandins. 4, 535 (1973)
- 53) D. M. Floyd, G.A. Crosby y N.M. Weinschenker
Tetrahedron Letters, 3265 (1972)
- 54) C. Gandolfi, C. Doria y P. Gaio
Tetrahedron Letters, 4303 (1972)
- 55) M. P. L. Caton, E. C. J. Coffee y G. L. Watkins
Tetrahedron Letters, 773 (1972)
- 56) C.J. Sih, R.G. Salomon, P. Price, R. Sood y G. Peruzzotti
Tetrahedron Letters, 2435 (1972)
- 57) J. F. Bagli y T. Bogri
Tetrahedron Letters, 3815 (1972)
- 58) F. S. Alvarez y D. Wren
Tetrahedron Letters, 569 (1973)
- 59) M.P.L. Caton, E. C.J. Coffee y G. L. Watkins
Tetrahedron Letters, 585 (1974)

- 60) W. Bartmann G. Beck y U. Lerch
Tetrahedron Letters, 2441 (1974)
- 61) H.C.Arndt, W.G.Biddlecam G.Peruzzote y D.W.Warren
Prostaglandins. 9, 521 (1975)
- 62) A. Inmerzi y C. Fugante
J.C.S. Chem. Comm., 170, (1972)
- 63) M.P.L.Caton, T. Parker y G.L.Watkins
Tetrahedron Letters, 3341 (1972)
- 64) R.E. Schaub y M.J. Weiss
Tetrahedron Letrers, 129 (1971)
- 65) K.F.Bernady y M. J. Weiss
Tetrahedron Letters, 4083 (1972)
- 66) P.A.Grieco y J.R. Jones
J. Org. Chem., 38, 3413 (1973)
- 67) P. Crabbé, G.A. García y C. Rius
J. Chem. Soc., Perkin Transactions I, 810 (1973)
- 68) F. H.Lincoln, W.P. Schneider Y J.E. Pike
J. Org. Chem., 38, 951 (1973)
- 69) P. Vogel y P. Crabbé
Verlag Helvetica Chemica Acta, 56, 556 (1973)
- 70) A. Guzmán y J.M. Muchowski
Tetrahedron Letters, 2053 (1975)
- 71) A. Guzmán, J. M. Muchowski y M. A. Vera
Tetrahedron Letters, 88 (1975)
- 72) A. Guzmán y P. Crabbé
Chem. & Industry, 635 (1973)
- 73) C.V. Grudzinskas y M. J. Weiss
Tetrahedron Letters, 141 (1973)
- 74) A. Guzmán, M. Vera y P. Crabbé
Prostaglandins. 8, 85 (1974)
- 75) A. Guzmán y J. M. Muchowski
Chem. & Industry, 884 (1975)

- 76) I. T. Harrison, R. Grayshan, A. Semenovaki y J. H. Fried
Tetrahedron Letters, 5151 (1972)
- 77) E. J. Corey y H. S. Sachdev
J. Am. Chem. Soc., 95, 8483 (1973)
- 78) N. A. Abraham
Tetrahedron Letters, 451 (1973)
- 79) N. A. Abraham
Tetrahedron Letters, 1393 (1974)
- 80) I. T. Harrison y U. R. Fletcher
Tetrahedron Letters, 2729 (1974)
- 81) F. M. Hauser y R. C. Huffman
Tetrahedron Letters, 905 (1974)
- 82) I. Vlattas y A. Ong Lee
Tetrahedron Letters, 4451 (1974)
- 83) I. T. Harrison, U. R. Fletcher y J. H. Fried
Tetrahedron Letters, 2783 (1974)
- 84) I. Vlattas y L. Della Vecchia
Tetrahedron Letters, 4455 (1974)
- 85) I. Vlattas y L. Della Vecchia
Tetrahedron Letters, 4267 (1974)
- 86) I. Vlattas y L. Della Vecchia
Tetrahedron Letters, 4459 (1974)
- 87) G. Bolliger y J. M. Muchowski
Tetrahedron Letters, 2931 (1975)
- 88) Arpod I. Csapo
Prostaglandins., 7, 141 (1974)
- 89) S. M. M. Karim y J. J. Amy
Prostaglandins., 4, 581 (1973)
- 90) S. M. M. Karim y S. D. Sharma
The Journal of Obstetrics and Gynecology of the
British Common Wealth, 79, 737 (1972)

- 91) S. M. M. Karim y S. D. Sharma
Journal of Obst. and Gynaec. of. the British Comm Wealth, 78, 194 (1972)
- 92) S. M. M. Karim
Journal of Reproduction and Fertility, 16, 105 (1972)
- 93) M. P. Embrey y K. Hillier
British Medical Journal 1, 588 (1971)
- 94) S. M. M. Karim y S. D. Sharma
Lancet, 2, 47 (1971)
- 95) J. R. Vane
British Journal of Pharmacology, 35, 209 (1969)
- 96) B. Samuelsson, E. Granstrom K. Green y M. Hamberg
Annals. of The New York Academy of Sciences, 180, 138 (1971)
- 97) G. Bundy, F. Lincoln, N. Nelson J. Pike y W. Schneider
Annals. of The New York, Academic Sciences, 180, 76 (1971)
- 98) C. H. Lin., J. Fried y J. C. Carlson
Journal Steroid Biochemical, 400 (1974)
- 99) S. M. M. Karim, R. Sivasamboo y S. S. Ratnamal
Prostaglandins., 6, 349 (1974)
- 100) G. A. Youngdale y F. H. Lincoln
Prostaglandins., 6, 207 (1974)
- 101) M. Clossen., H. Koch, P. Deyhli, P., Weidenhiller, y L. Demling
Klimiseche Wochens Chrft, 48, 867 (1970)
- 102) T. Wada y M. Ischizawa
Japanese Journal of Clinical Medicine, 28, 2464 (1970)
- 103) D. E. Wilson C. Phillips y R. A. Levine
Gastroenterology, 61, 201 (1971)
- 104) P. Ramwell y J. E. Shaw
Journal of Phisiology, 195, 34 (1968)
- 105) L. Way y R. P. Durbin
Nature, 221, 874 (1969)
- 106) E. N. Horton, I. H. Main, C. J. Thompson y P. M. Wright
Gut., 9, 655 (1968)

- 107) S. M. M. Karim, D.C. Carter, D. Bhana, P.A. Daikon
British Medical Journal, 1, 143 (1973)
- 108) K. T. Kirton y A. D. Forbes
Prostaglandins., 1, 319 (1972)
- 109) A. Robert, J.P. Phillips y J. E. Nezamis
Gastroenterology, 54, 1263 (1968)
- 110) W. Lippmann
Experientia, 29, 121 (1973)
- 111) U. Shay, D. C. Sun y M. Gruenstein
Gastroenterol., 26, 906 (1954)
- 112) F. H. Lincoln
United States Patent Office 3781, 325 (1975)