

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

(18) ES	(19) NUMERO	(19) AI
(21)	477.216/4.	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	
	26-1-79	

**PATENTE DE INVENCION** Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

(29) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
9652/1978	31-1-78	Japón
104434/1978	29-8-78	Japón

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(63) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C	

(24) TITULO DE LA INVENCION  
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UN NUEVO DERIVADO DE PROS-TAGLANDINA.

(71) SOLICITANTE (S)  
KUREHA KAGAKU KOGYO KABUSHIKI KAISHA.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE  
No. 8, 1-chome, Nihonbashi Horidome-cho, Chuo-ku, Tokyo, Japón

(72) INVENTORES  
Satoru Enomoto; Kiro Asano; Humio Tamura y Hiromitsu Tanaka, todos de nacionalidad japonesa.

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE  
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1

RESUMEN DE LA INVENCION

Los derivados de prostaglandina están constituidos por una prostaglandina y una hormona esteroide, con o sin un grupo enlazante.

5

Los derivados de prostaglandina presentan efectos secundarios extraordinariamente reducidos y una actividad fisiológica superior, especialmente un efecto de aborto, en comparación con los de las prostaglandinas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10

Esta invención se refiere a nuevos derivados de prostaglandina que reducen extraordinariamente los efectos secundarios, manteniendo una actividad fisiológica superior y a la preparación y aplicaciones de los mismos.

15

Como es sabido, las prostaglandinas se encuentran en el cuerpo humano y son importantes compuestos fisiológicamente activos que ejercen efectos hipotónicos, efectos inhibidores de la secreción de jugos gástricos, efectos bronquiectáticos y efectos inhibidores o promotores de la aglutinación de las plaquetas de la sangre.

20

En lo que sigue nos referiremos a las prostaglandinas con la abreviatura PG. La PGE y PGF son muy conocidas y ejercen algunas actividades fisiológicas especiales tales como degeneración del histerotrimus y del cuerpo lúteo y son útiles para inducir el parto, el aborto en las fases iniciales o centrales del embarazo y la rotura de la placenta después del parto y para controlar los trastornos menstruales (Brit. Med.J., 4, 618 (1968); Brit. Med.J., 4, 621 (1968), Amer.N.Y. Acad.Sci., 180, 456 (1970)). También es posible esperar el control del ciclo sexual de las hembras de los mamíferos, el aborto y la anticoncepción.

25

30

1 Sin embargo, las prostaglandinas útiles, cuando se  
administran como medicina, producen náuseas, vómitos y  
diarreas y también bruscas variaciones de la presión sangui-  
nea, del pulso y de la respiración. A pesar de que las pros-  
5 taglandinas se han esperado como medicinas útiles, han que-  
dado limitadas solamente a terapias especiales debido a sus  
graves efectos secundarios.

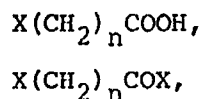
Los inventores han estudiado la puesta a punto de nuevos  
derivados de prostaglandina con efectos secundarios extraor-  
10 dinariamente reducidos.

COMPENDIO DE LA INVENCION

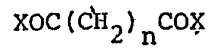
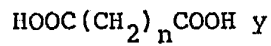
Un objeto de esta invención es proporcionar nuevos de-  
rivados de prostaglandina, que son útiles en mayor grado en  
las aplicaciones de las prostaglandinas ya que reducen ex-  
15 traordinariamente sus efectos secundarios.

Otro objeto de esta invención es proporcionar un pro-  
cedimiento para la producción de nuevas prostaglandinas.

Los nuevos derivados de prostaglandina, son conjugados  
de prostaglandina y hormona esteroide, con un grupo hidroxilo,  
20 lo, acetoxi, propioniloxi, benzoiloxi u oxo en la posición 3.  
El conjugado de prostaglandina-hormona esteroide puede ser  
producido haciendo reaccionar una prostaglandina o una pros-  
taglandina acetilada con el grupo hidroxilo de la posición  
17 o 21 de una hormona esteroide que contiene un grupo hidro-  
25 xilo, acetoxi, propioniloxi, benzoiloxi u oxo en la posición  
3, mediante su reacción directa o mediante unión a través de  
un agente enlazante seleccionado entre el grupo formado por  
compuestos de fórmula:



1



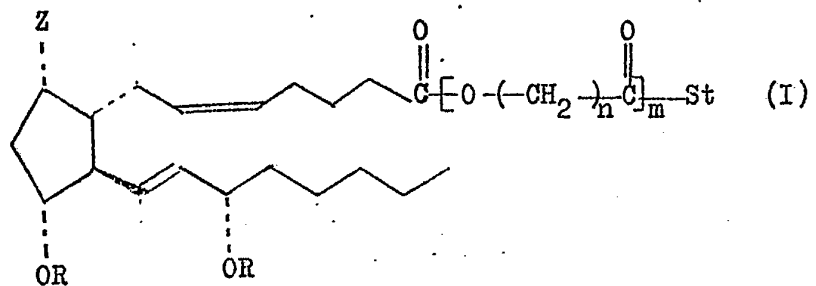
donde n es 1 o 2 y X es un átomo de halógeno, con o sin acetilación.

5

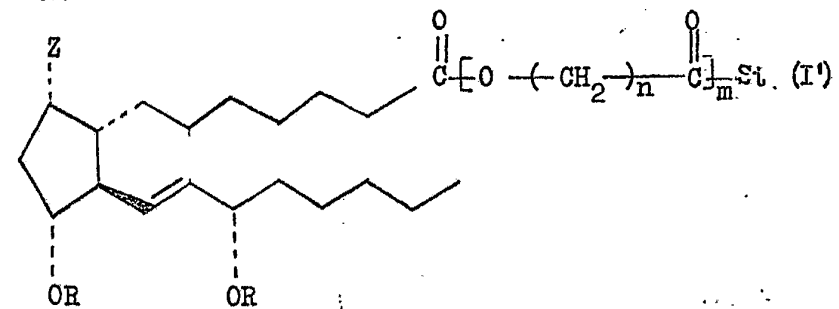
DESCRIPCION DETALLADA DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

Los nuevos derivados de prostaglandina responden a las fórmulas (I) o (I'):

10



15

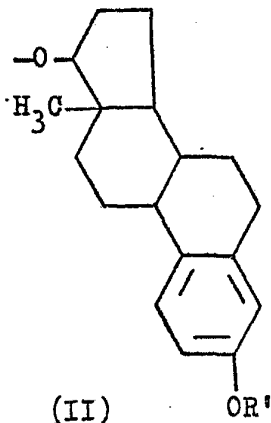


20

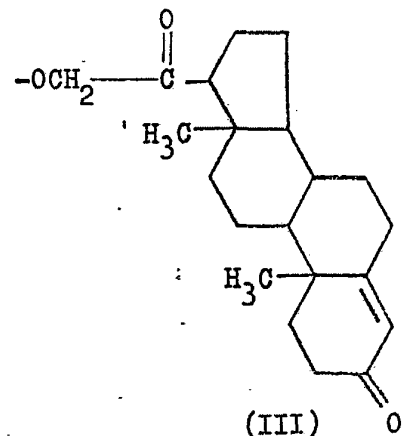
En las fórmulas (I) o (I'), R es un átomo de hidrógeno o un grupo acetilo; Z es -OR u =O; n es 1 o 2 y m es 0, 1 o 2.

En la fórmula (I), St está seleccionado entre el grupo formado por los grupos de fórmulas (II) a (IX):

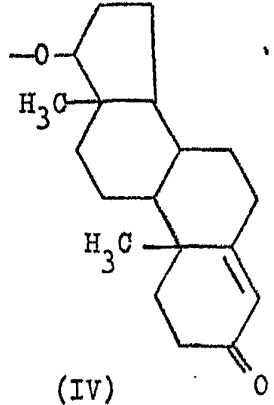
25



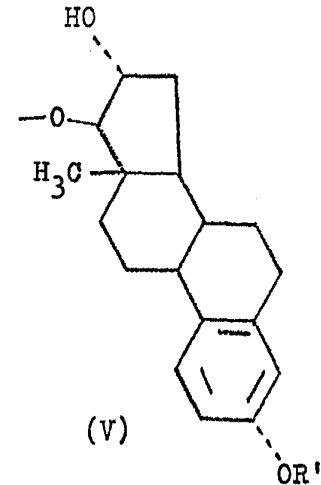
30



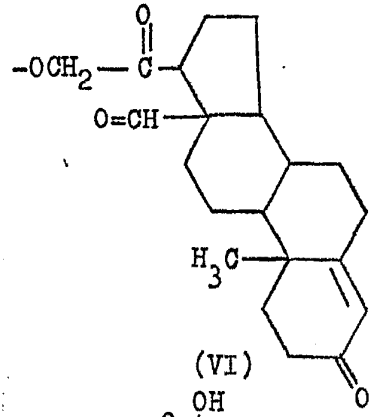
1



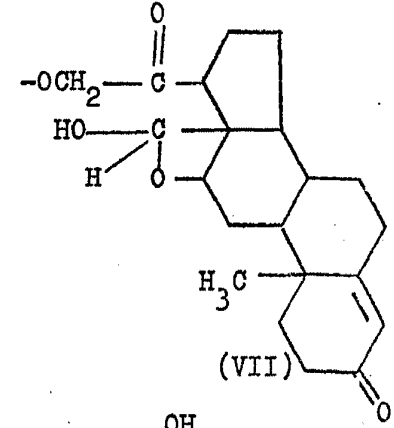
5



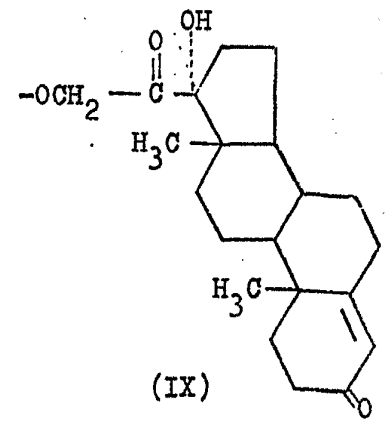
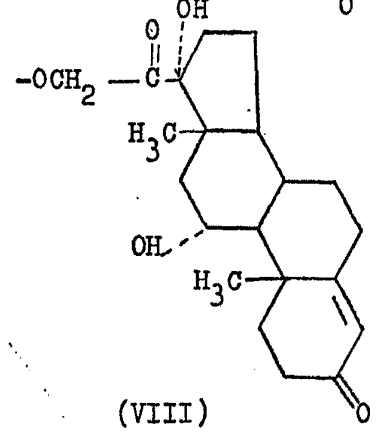
10



15



20



25

donde R' está seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un grupo acetilo, un grupo propionilo y un grupo benzóilo.

Los derivados de prostaglandinas típicos (I) pueden ser clasificados como sigue:

30

1

5

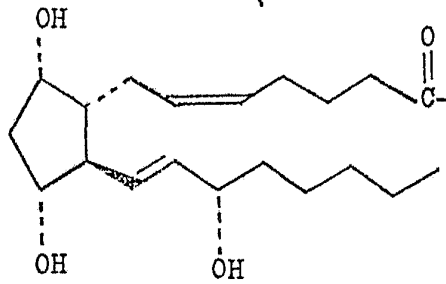
10

15

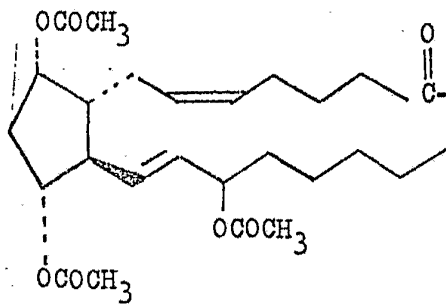
20

25

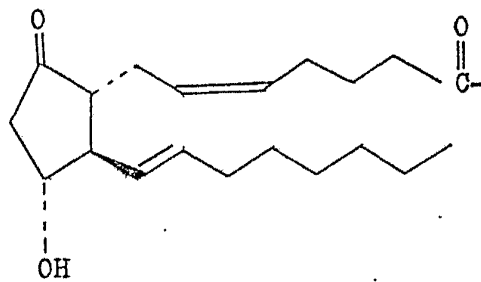
30



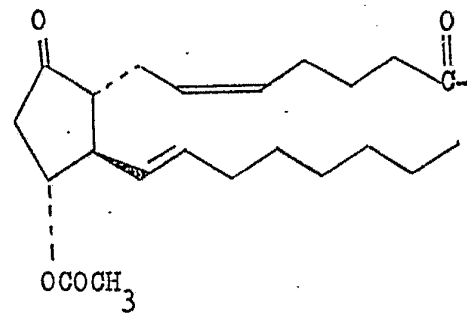
Unidad A<sub>1</sub>



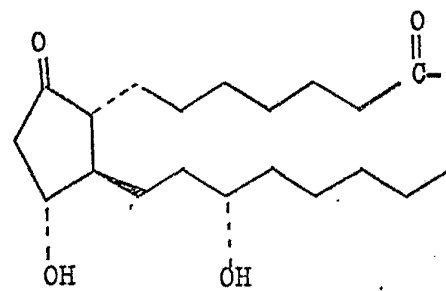
Unidad A'<sub>1</sub>



Unidad A<sub>2</sub>

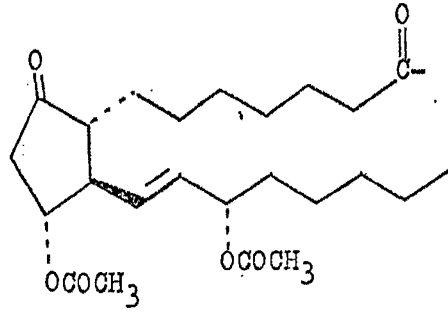


Unidad A'<sub>2</sub>



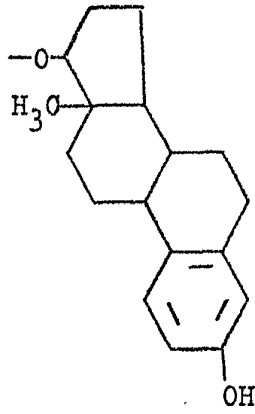
Unidad A<sub>3</sub>

1



Unidad A'3

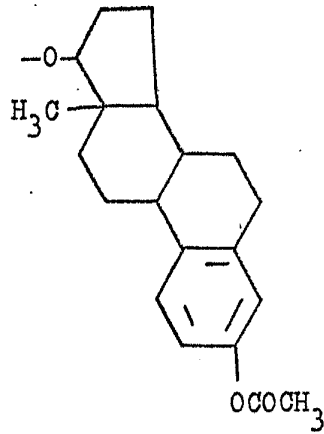
5



Unidad B1

10

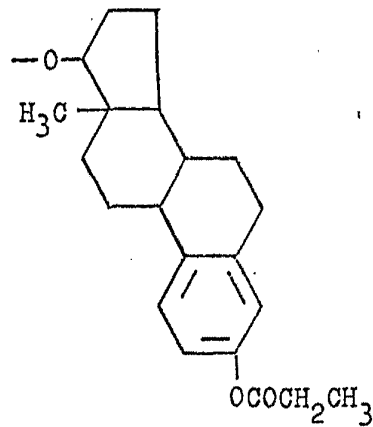
15



Unidad B'1

20

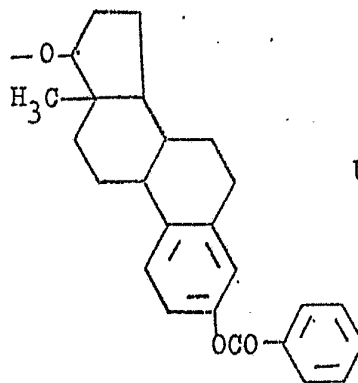
25



Unidad B''1

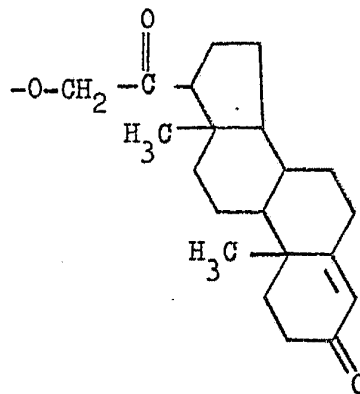
30

1



Unidad B'''<sub>1</sub>

5



Unidad B<sub>2</sub>

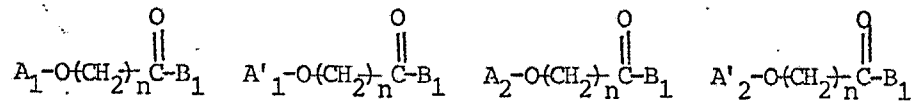
10

15

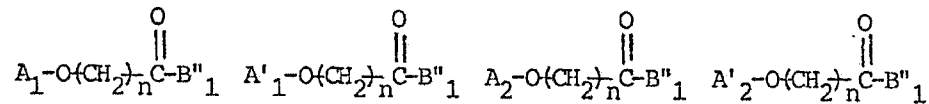
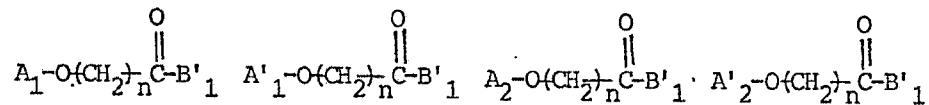
<u>Grupo I</u>	A <sub>1</sub> -B <sub>1</sub>	A' <sub>1</sub> -B <sub>1</sub>	A <sub>2</sub> -B <sub>1</sub>	A' <sub>2</sub> -B <sub>1</sub>	A <sub>3</sub> -B <sub>1</sub>	A' <sub>3</sub> -B <sub>1</sub>
	A <sub>1</sub> -B' <sub>1</sub>	A' <sub>1</sub> -B' <sub>1</sub>	A <sub>2</sub> -B' <sub>1</sub>	A' <sub>2</sub> -B' <sub>1</sub>	A <sub>3</sub> -B' <sub>1</sub>	A' <sub>3</sub> -B' <sub>1</sub>
	A <sub>1</sub> -B'' <sub>1</sub>	A' <sub>1</sub> -B'' <sub>1</sub>	A <sub>2</sub> -B'' <sub>1</sub>	A' <sub>2</sub> -B'' <sub>1</sub>	A <sub>3</sub> -B'' <sub>1</sub>	A' <sub>3</sub> -B'' <sub>1</sub>
	A <sub>1</sub> -B''' <sub>1</sub>	A' <sub>1</sub> -B''' <sub>1</sub>	A <sub>2</sub> -B''' <sub>1</sub>	A' <sub>2</sub> -B''' <sub>1</sub>	A <sub>3</sub> -B''' <sub>1</sub>	A' <sub>3</sub> -B''' <sub>1</sub>
	A <sub>1</sub> -B <sub>2</sub>	A' <sub>1</sub> -B <sub>2</sub>	A <sub>2</sub> -B <sub>2</sub>	A' <sub>2</sub> -B <sub>2</sub>	A <sub>3</sub> -B <sub>2</sub>	A' <sub>3</sub> -B <sub>2</sub>

20

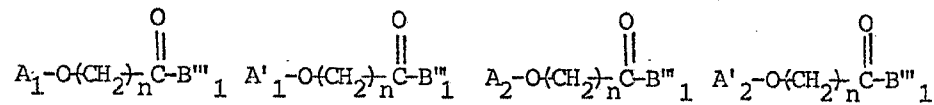
Grupo II



25



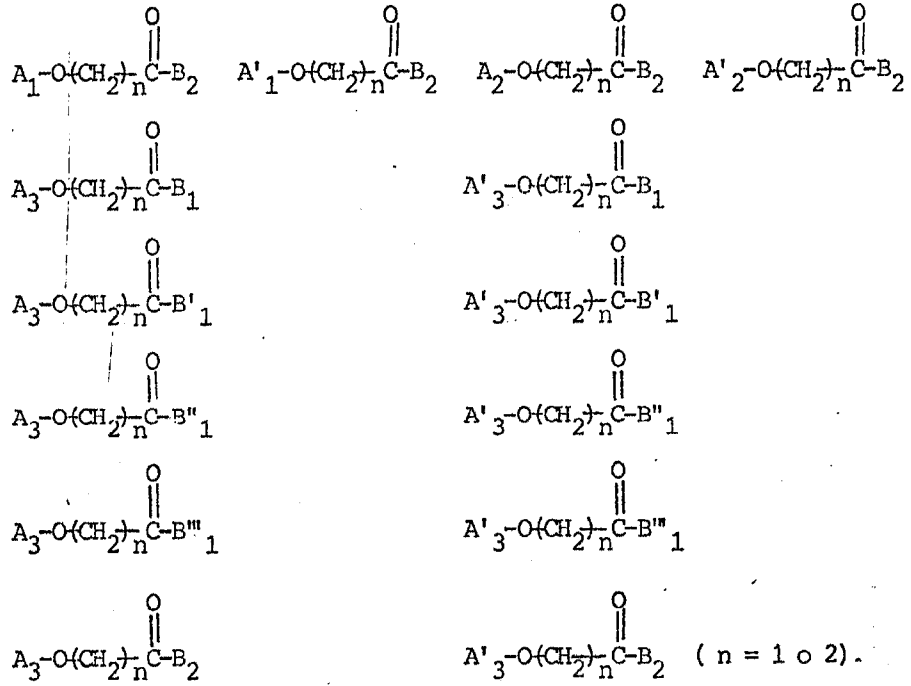
30



1

Grupo II (continuación)

5

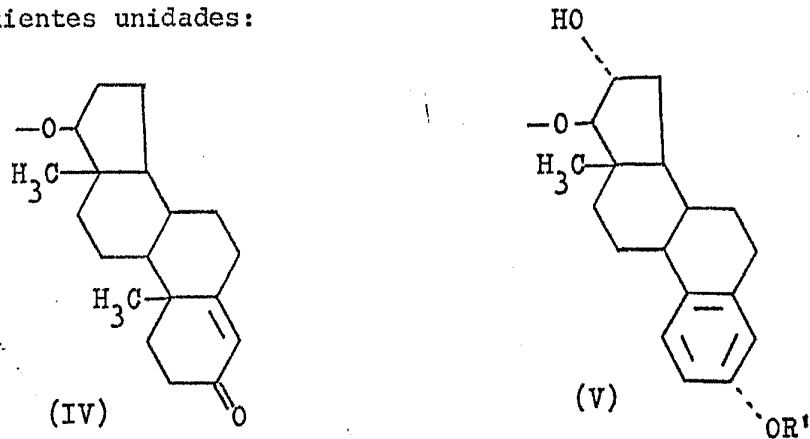


10

15

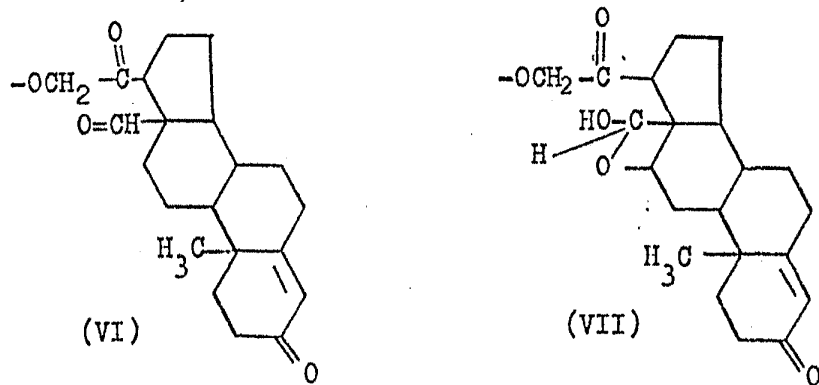
La unidad  $B_1$  puede ser sustituida por una de las siguientes unidades:

20



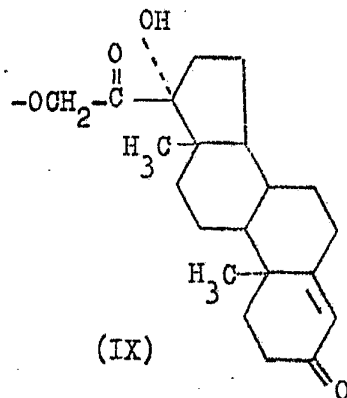
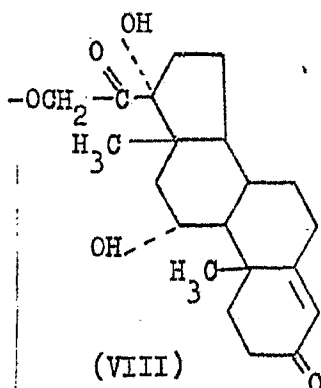
25

30



1

5



donde R' está seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un grupo acetilo, un grupo propionilo y un grupo benzóilo.

10

Los compuestos del Grupo II son especialmente importantes.

15

Entre los derivados típicos de prostaglandina de fórmula (I) se encuentran los siguientes:  $9\alpha, 11\alpha, 15\alpha$ -trihidroxi-5(cis)-13(trans)-prostadienoato de estra-1,3,5(10)-trien-3-hidroxi-17-oxicarbonilmetilo ( $\text{PGF}_2\alpha\text{E}$ ) o ( $\text{PGFE}$ ),  $9\alpha, 11\alpha, 15\alpha$ -trihidroxi-5(cis)-13(trans)-prostadienoato de estra-1,3,5(10)-trien-3-hidroxi-17-oxicarboniletilo,  $9\alpha, 11\alpha, 15\alpha$ -triacetoxi-5(cis)-13(trans)-prostadienoato de estra-1,3,5(10)-trien-3-hidroxi-17-oxicarbonilmetilo ( $\text{PGFE-3AC}$ ),  $9\alpha, 11\alpha, 15\alpha$ -triacetoxi-5(cis)-13(trans)-prostadienoato de estra-1,3,5(10)-trien-3-hidroxi-17-oxicarboniletilo,  $9\alpha, 11\alpha, 15\alpha$ -triacetoxi-5(cis)-13(trans)-prostadienoato de estra-1,3,5(10)-trien-3-acetoxi-17-oxicarbonilmetilo ( $\text{PGFE-4AC}$ ) y  $9\alpha, 11\alpha, 15\alpha$ -triacetoxi-5(cis)-13(trans)prostadienoato de estra-1,3,5(10)-trien-3-acetoxi-17-oxicarboniletilo.

20

25

Los derivados de prostaglandina (I) pueden ser producidos empleando ácido  $9\alpha, 11\alpha, 15\alpha$ -trihidroxi-5(cis)-13(trans)-prostadienoico (en adelante denominado  $\text{PGF}_2\alpha$ ) y estradiol como materiales de partida principales.

30

Sin embargo, cuando se administran estos derivados de

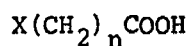
1 prostaglandina (I), no se encuentran los efectos secunda-  
rios característicos del  $\text{PGF}_2\alpha$  pero se ejercen considerables  
efectos farmacológicos tales como actividad estimulante del  
5 histerotrimus, del aborto y de la degeneración del cuerpo  
lúteo y efecto inhibitor de la nidación. Por consiguiente,  
los nuevos derivados de prostaglandina (I) son extraordina-  
riamente eficaces para el aborto, la inducción del parto,  
el aumento de la fertilización y la facilitación de la regu-  
lación del estro, de la anticoncepción y de la menstruación.

10 Los compuestos de esta invención, sus preparados, los  
ensayos farmacológicos, su formulación como medicinas y su  
administración y dosis son ilustrados a continuación.

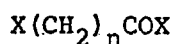
15 Los derivados de prostaglandina (I) pueden ser produ-  
cidos como sigue. En esta invención, pueden utilizarse como  
prostaglandinas  $\text{PGE}_1$ ,  $\text{PGE}_2$ ,  $\text{PGE}_3$ ,  $\text{PGF}_1\alpha$ ,  $\text{PGF}_2\alpha$  y  $\text{PGF}_3\alpha$   
(Kagaku to Seibutsu vol. 15, n° 2, págs. 80 a 88, 1977).

20 Los conjugados de prostaglandina-hormona esteroide  
pueden producirse con la prostaglandina y la hormona este-  
roide mediante reacción directa de las mismas o empleando  
entre ellas un agente enlazante adecuado.

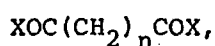
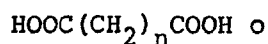
El agente enlazante puede ser un compuesto de fórmula



25 (donde n es 1 o 2 y X es un átomo de halógeno) tal como áci-  
do  $\alpha$ -monocloroacético, ácido  $\alpha$ -monobromoacético y ácido  
 $\beta$ -monobromopropiónico; un compuesto de fórmula



tal como cloruro de  $\alpha$ -monocloroacetilo y bromuro de  $\alpha$ -mono-  
bromoacetilo; un compuesto de fórmula



1 tal como ácido malónico y ácido succínico y sus dicloruros de ácido.

Estos agentes enlazantes pueden utilizarse por métodos químicos convencionales.

5 Los derivados de prostaglandina (I) pueden ser producidos por reacción de una hormona esteroide, como estrona, estradiol, estriol o progesterona, o un derivado de una hormona esteroide que contenga un grupo que se conjugue con el ácido  $9\alpha, 11\alpha, 15\alpha$ -trihidroxi-5(cis)-13(trans)prostadienoico o con una sal del mismo.

10 El derivado de hormona esteroide con un grupo enlazante puede obtenerse fácilmente por reacción de una hormona esteroide, como estradiol, con el agente enlazante antes mencionado.

15 El agente enlazante debe hacerse reaccionar con el grupo OH de la posición 17 o 21 de la hormona esteroide seleccionada.

20 La reacción de la hormona esteroide, como el estradiol, con el agente enlazante se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente como tetrahidrofurano anhidro, de preferencia un disolvente aprótico. La temperatura de reacción no es habitualmente tan alta y algunas veces es la temperatura ambiente o más baja.

25 La prostaglandina se emplea habitualmente en forma de sal, especialmente una sal de plata.

Es posible acetilar la prostaglandina antes de hacerla reaccionar con la hormona esteroide o con su derivado.

30 La reacción de una sal metálica de la prostaglandina con el derivado de hormona esteroide puede llevarse a cabo mezclándolos en un disolvente como dimetilsulfóxido, en la

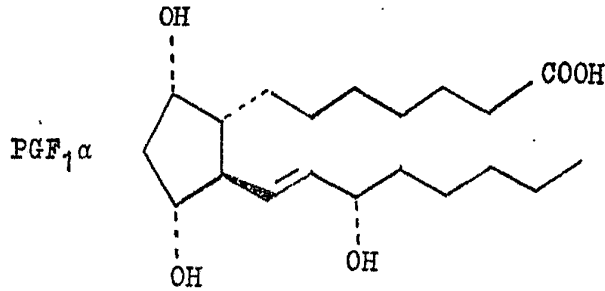
1 oscuridad.

En la acetilación, se agrega anhídrido acético en un disolvente inerte como piridina.

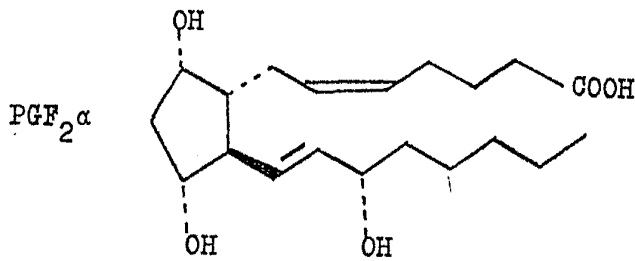
5 La temperatura de reacción puede ser alrededor de la temperatura ambiente, aunque puede modificarse.

El producto resultante puede ser purificado por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con algunos disolventes orgánicos.

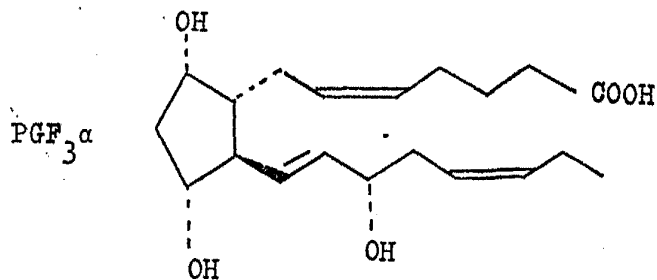
10



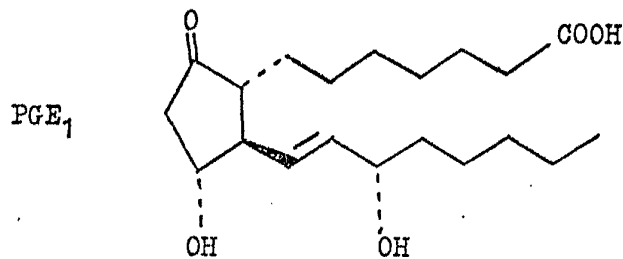
15



20

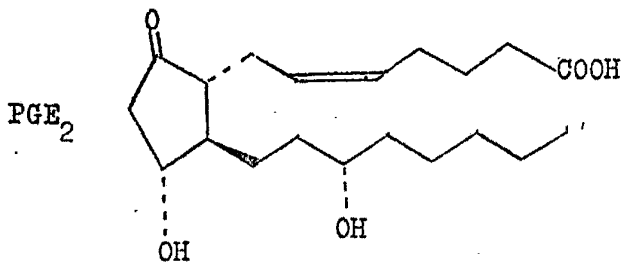


25

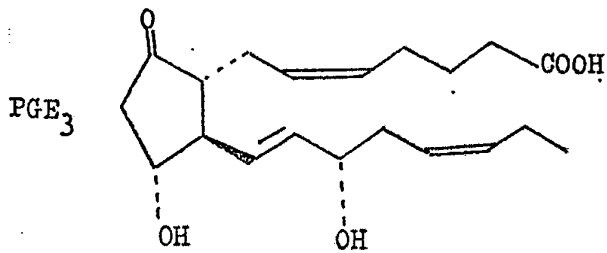


30

1



5



10

A continuación se incluyen algunos ejemplos de producción de los derivados de prostaglandina (I).

15

(1) La PGFE puede ser producida como materia oleosa por reacción de BrCH<sub>2</sub>COBr con el grupo OH en la posición 17 del estradiol, para obtener 17-bromoacetato de estra-1,3,5(10)-trien-3-ol en la primera reacción y después por reacción del producto así obtenido con una sal metálica (sal de plata) del grupo carboxilo de la PGF<sub>2α</sub> en un disolvente como dimetil sulfóxido, en la oscuridad, para la reacción final.

20

25

(2) El PGFE-4AC puede producirse como materia oleosa por reacción de BrCH<sub>2</sub>COBr con el grupo OH de la posición 17 del estradiol, para obtener 17-bromoacetato de estra-1,3,5(10)-trien-3-ol en la primera reacción y reacción del producto así obtenido con una sal metálica (sal de plata) del grupo carboxilo del PGF<sub>2α</sub>, en un disolvente como dimetilsulfóxido, en la oscuridad, para la segunda reacción y después reacción del segundo producto de reacción separado con anhídrido acético, en un disolvente como piridina.

30

(3) El PGFE-3AC puede ser obtenido como materia oleosa

1 por acetilación de  $\text{PGF}_2\alpha$  con anhídrido acético, en un di-  
solvente inerte como piridina y conversión del radical áci-  
do del  $\text{PGF}_2\alpha$  acetilado en una sal metálica (sal de plata)  
del  $\text{PGF}_2\alpha$  acetilado y después reacción de la sal metálica  
5 obtenida del  $\text{PGF}_2\alpha$  acetilado con 17-bromoacetato de estra-  
1,3,5(10)-trien-3-ol.

10 (4) Cuando se emplea 17-bromopropionato de estra-1,3,5-  
(10)-trien-3-ol en lugar de 17-bromoacetato de estra-1,3,5-  
(10)-trien-3-ol, pueden obtenerse los correspondientes pro-  
ductos.

15 (5) El conjugado de  $\text{PGF}_2\alpha$  y estradiol puede producir-  
se por bromación del grupo OH de la posición 17 del estradiol  
con  $\text{PBr}_5$ , en un disolvente inerte como tetrahidrofurano y  
reacción del producto con una sal metálica (sal de plata) de  
la prostaglandina en un disolvente inerte como dimetilsulfó-  
xido. Pueden producirse otros derivados por el mismo método.

Las estructuras de estos productos son confirmadas por  
el espectro IR, análisis elemental y el espectro de RMN.

20 A continuación se ilustrarán los efectos secundarios  
de estos productos.

25 Las toxicidades agudas ( $\text{DL}_{50}$ ) de PGFE, PGFE-4AC y PGFE-3AC  
se miden por inyección intravenosa a una dosis de 400 mg/kg  
a 10 ratones hembra ICR-JCL (de 4 semanas de edad). Todos los  
ratones (10) sobrevivieron. Teniendo en cuenta el hecho de  
que la  $\text{DL}_{50}$  de la  $\text{PGF}_2\alpha$  es 56 mg/kg, es evidente que los com-  
puestos PGFE, PGFE-4AC y PGFE-3AC son considerablemente se-  
guros.

30 La taquicardia, el respirograma y el electrocardiogra-  
ma de ratones preñados antes y después de la administración  
de  $\text{PGF}_2\alpha$ , PGFE, PGFE-4AC y PGFE-3AC son determinados median-

1 te el biofisiógrafo 180-4 (4 ch) (manufacturado por San-ei Sokuki K.K.).

5 En contraste con la clara observación de condiciones anormales en la administración de  $\text{PGF}_2\alpha$ , no se observa ninguna condición anormal en el caso de PGFE, PGFE-4AC o PGFE-3AC.

Teniendo en cuenta estos ensayos de los efectos secundarios, se ha hallado que el PGFE, PGFE-4AC y PGFE-3AC presentan unas toxicidades suficientemente bajas y efectos secundarios reducidos.

10 La eficacia de inducción del aborto de PGFE, PGFE-4AC y PGFE-3AC ha sido ensayada como efectos farmacológicos de administraciones y dosis adecuadas, utilizando ratones preñados ICR-JCL.

15 De los resultados se deduce que el PGFE, PGFE-4AC y PGFE-3AC ejercen un efecto considerablemente superior al del  $\text{PGF}_2$ .

20 Con administración continua de  $\text{PGF}_2\alpha$  a una dosis de  $15\gamma$  ( $4,24 \times 10^{-8}$  moles)/ratón durante 4 días, el aborto es incompleto pero se obtienen resultados satisfactorios, a dosis iguales o inferiores, en el caso del PGFE, PGFE-4AC o PGFE-3AC.

25 Los grupos hidroxilo de las posiciones 9, 11 y 15 del  $\text{PGF}_2\alpha$  son centros activos y cuando estos grupos hidroxilo son acetilados, habitualmente se consideran inactivos.

En el PGFE-4AC y el PGFE-3AC, los grupos hidroxilo están acetilados pero, sorprendentemente, ejercen un notable efecto superior.

30 Los derivados de prostaglandina (I) de esta invención pueden ser formulados en formas adecuadas para inyección, administración oral, administración intravaginal o recubri-

1 miento. Por ejemplo, se formulan en forma de composiciones  
sólidas como píldoras, polvos, gránulos y cápsulas y compo-  
siciones líquidas como jarabes, para la administración oral.  
5 En el caso de las composiciones sólidas, pueden incorporarse  
como vehículos almidón, carbonato cálcico y lactosa y tam-  
bién puede incorporarse un lubricante al producto de esta  
invención. En el caso de las composiciones líquidas para  
administración oral, el producto de esta invención se mezcla  
10 con vehículos farmacológicamente aceptables, tales como emul-  
gentes, agentes suspensores y aditivos para jarabes, agua,  
alcohol, parafina líquida y aceite de oliva y también agen-  
tes edulcorantes y aromatizantes. Es posible formar cápsulas  
empleando gelatina.

15 En el caso de las composiciones sólidas para administra-  
ción intravaginal, el producto de esta invención puede mez-  
clarse con parafina, un ácido graso superior o un alcohol  
superior que tengan un punto de fusión adecuado para fundir-  
se en la vagina y, si es necesario, un desintegrador con la  
20 viscosidad adecuada.

En el caso de la inyección, el producto de esta inven-  
ción se disuelve en agua y, si es necesario, se emplea un adi-  
tivo adecuado como metanol, agentes tensoactivos, emulgentes,  
estabilizantes salinos, reguladores del pH y nutrientes.

25 La concentración del producto de esta invención en la  
formulación es preferiblemente superior a 0,0025 % en peso  
para las inyecciones y superior al 0,1 % en peso para las  
composiciones orales.

30 La dosis del producto de esta invención es de 0,1 a  
500 µg diarios para una mujer embarazada, preferiblemente  
de 0,001 a 50 mg diarios para una mujer embarazada y también

1 la dosis adecuada puede estar determinada por el método de administración y por el estado del embarazo.

A continuación se incluyen algunos ejemplos con fines ilustrativos solamente.

5 EJEMPLO 1

Preparación de 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -trihidroxi-5(cis)-13(trans)-prostadienoato de estra-1,3,5(10)-trien-3-hidroxi-17-oxicarbonilmetilo (PGFE) y sal de plata o de potasio del ácido 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,-15 $\alpha$ -trihidroxi-5(cis)-13(trans)-prostadienoico (PGF<sub>2</sub> $\alpha$ )

10 (a) Preparación de la sal potásica de PGF<sub>2</sub> $\alpha$

Se añade 1 ml de agua a 0,1053 g ( $2,97 \times 10^{-4}$  moles) de PGF<sub>2</sub> $\alpha$ , se agita la mezcla entre +1 y -2°C y se agrega lentamente a la misma 1 ml de una solución acuosa que contiene 0,0205 g de KOH. La suspensión se convierte en una solución transparente al agitar durante una hora aproximadamente y el pH está comprendido entre 7,5 y 8,5.

15 (b) Preparación de la sal de plata de PGF<sub>2</sub> $\alpha$

20 Se disuelven 0,05301 g de AgNO<sub>3</sub> en una pequeña cantidad de agua y la solución se agrega a una solución acuosa de la sal potásica de PGF<sub>2</sub> $\alpha$ , en la oscuridad. La solución se agita durante unos 15 minutos para precipitar una sal de plata blanca de PGF<sub>2</sub> $\alpha$ . Después de filtrar el precipitado blanco, el precipitado recogido se lava con agua y después con éter. Así se obtienen 0,1085 g de una sal de plata blanca por secado a la temperatura ambiente a presión reducida. Rendimiento: 79,14 %.

25 (c) Preparación de 17 $\beta$ -bromoacetato de estra-1,3,5(10)-trien-3 $\beta$ -ol

30 Se disuelven 10 g de estradiol en 400 ml de tetrahidrofurano anhidro y después se añaden 8,8 g de piridina anhidra.

1 Una solución que contiene 74 g de tetracloruro de carbono en 22,5 g de bromuro de  $\alpha$ -bromoacetilo se agrega gota a gota a una solución de estradiol entre  $-5$  y  $-7^{\circ}\text{C}$ . La mezcla se mantiene durante una noche para que prosiga la reacción.  
5 Una vez terminada la reacción, se filtra el precipitado y el disolvente se separa del filtrado por destilación.

El residuo se disuelve en éter y se recristaliza para obtener  $3,17\beta$ -dibromoacetato de estra-1,3,5(10)-trieno. Después se disuelven 2 g del producto en 900 ml de metanol, se enfría a  $-5^{\circ}\text{C}$  y se añaden gota a gota 20 ml de una solución acuosa que contiene 0,2 g de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ .  
10

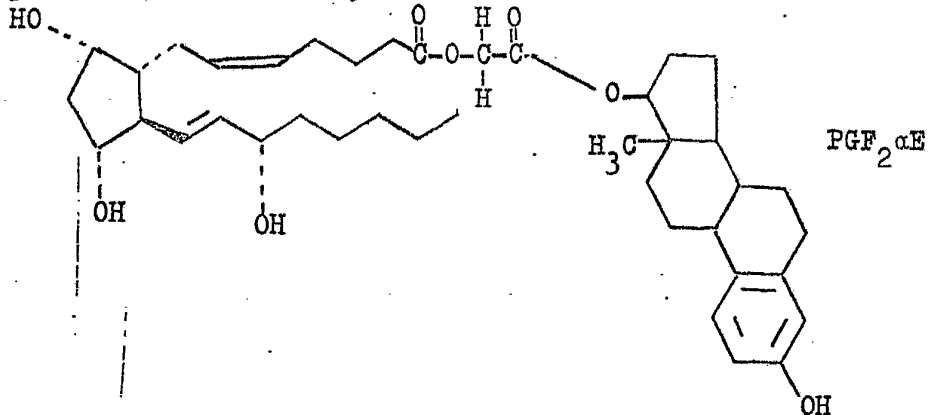
Al cabo de 30 minutos se agregan 1000 ml de agua a la solución y el precipitado resultante se separa y seca. Se confirma que el producto es  $17\beta$ -bromoacetato de estra-1,3,5-(10)-trien- $3\beta$ -ol por análisis elemental y espectro IR.  
15

(d) Reacción de la sal de plata de  $\text{PGF}_2\alpha$  con  $17\beta$ -bromoacetato de estra-1,3,5(10)-trien- $3\beta$ -ol

Se disuelven 0,1085 g ( $2,35 \times 10^{-4}$  moles) de la sal de plata de  $\text{PGF}_2\alpha$  en 2 cc de dimetilsulfóxido, en la oscuridad y después se añaden 0,1000 g de  $17\beta$ -bromoacetato de estra-1,3,5(10)-trien- $3\beta$ -ol y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 2 días. Se separa el bromuro de plata precipitado y la solución restante se transforma en una emulsión al enfriar por adición de 20 ml de agua. Se obtiene un producto oleoso amarillo pálido a partir de la emulsión mediante centrifugación.  
20  
25

El producto de reacción se cromatografía sobre 42 g de gel de sílice con una mezcla disolvente (ciclohexano, acetato de etilo y etanol en una relación de 45:45:10 en volumen) para obtener una materia purificada con un rendimiento del  
30

1 68,95 %. Se confirma que el producto es un conjugado de  $\text{PGF}_2\alpha$   
y estradiol, de la siguiente fórmula:



Conjugado de  $\text{PGF}_2\alpha$  y estradiol

Análisis elemental:

	C	H
Calculado (%)	72,07	8,71
Encontrado (%)	71,60	8,00

15 Espectro IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):

3400, 2920, 2850, 1735, 1610, 1580, 1495, 1440, 1378,  
1350, 1280, 1215, 1140, 1075, 1040, 1020, 1000, 960,  
920, 915, 865, 810, 780, 720.

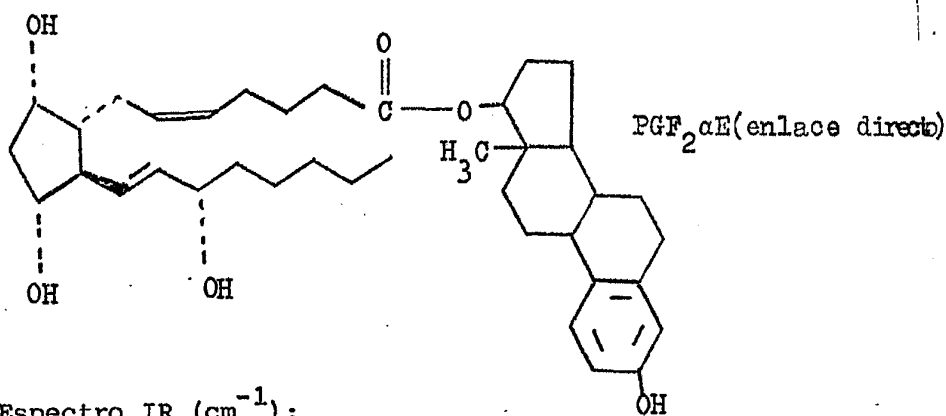
20 EJEMPLO 2

Preparación del conjugado de  $\text{PGF}_2\alpha$  y estradiol

25 Se disuelve 1 g de estradiol en 65 ml de tetrahidrofurano que contiene 5 g de  $\text{CaCO}_3$ , se añaden 5,0 g de  $\text{PBr}_5$  a lo largo de 30 minutos mientras se agita a  $-4^\circ\text{C}$ , se continúa agitando la mezcla durante 30 minutos a  $-4^\circ\text{C}$  y después se agita durante 20 minutos a  $0^\circ\text{C}$  y 3,5 horas a  $20^\circ\text{C}$  para hacerla reaccionar. La mezcla de reacción se vierte en una solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  (a  $0^\circ\text{C}$ ). El producto se extrae con éter y se purifica con acetona (se obtienen 0,7 g de producto purificado).

30

1 El producto purificado (bromuro) se hace reaccionar  
con el  $\text{PGF}_2\alpha\text{-Ag}$  preparado en el Ejemplo 1, para obtener el  
siguiente conjugado:



Espectro IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):

3400, 2920, 2850, 1735, 1600, 1570, 1500, 1440, 1378,  
1350, 1280, 1215, 1140, 1080, 1040, 1020, 1000, 955,  
918, 810, 870, 810, 780, 712.

15 La actividad fisiológica se mide de acuerdo con el  
método del Ejemplo 1, a excepción de que se utiliza el con-  
jugado resultante. Así se confirma que el conjugado se com-  
bina con el receptor de estrógeno para producir histero-  
trimus.

20 EJEMPLO 3

Conjugado de  $\text{PGE}_2$  y progesterona

25 Se disuelven 3,3 g de 11-desoxicorticosterona, que  
es la progesterona, en una mezcla disolvente de 200 ml de  
tetrahidrofurano anhidro y 10 ml de piridina anhidra y la  
solución se mantiene entre  $-5$  y  $-7^\circ\text{C}$ .

30 Se añade gota a gota una solución de 0,3 g de bro-  
muro de  $\alpha$ -bromoaceto en 80 g de tetracloruro de carbono  
a la solución de 11-desoxicorticosterona. La mezcla se agi-  
ta y se mantiene a la temperatura ambiente durante una noche.

Una vez terminada la reacción, se filtra el precipi-

1 tado, se separa el disolvente del filtrado por destilación  
y el residuo se recristaliza en éter.

5 En el espectro IR no se encuentra la absorción debida al grupo OH de la posición 21 y la absorción característica del enlace éster se encuentra a  $1735\text{ cm}^{-1}$ .

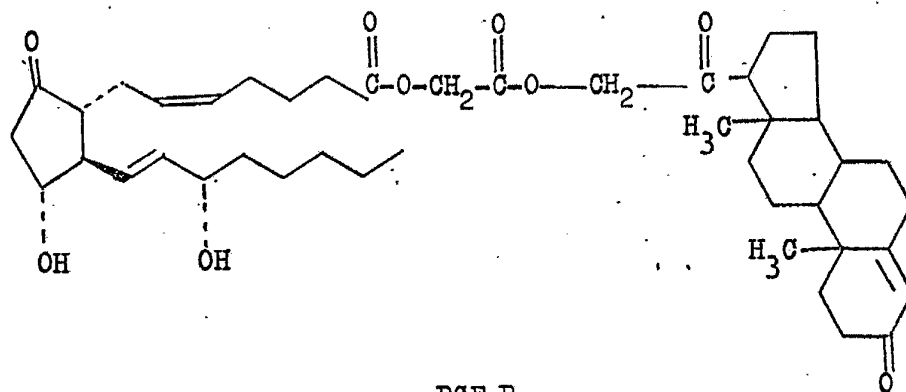
Los resultados del espectro IR y el análisis elemental confirman que el grupo  $\alpha$ -bromoacetilo se ha introducido en el grupo OH de la posición 21 de 11-desoxicorticosterona.

10 El compuesto resultante se hace reaccionar con  $\text{PGE}_2$ -Ag preparado en el Ejemplo 1 para obtener el conjugado de  $\text{PGE}_2$  y progesterona ( $\text{PGE}_2\text{P}$ ).

En el espectro de absorción ultravioleta se encuentra la absorción característica del grupo carbonilo conjugado a 241 nm.

15 La actividad fisiológica se mide de acuerdo con el método del Ejemplo 1, con la excepción de que se utiliza el conjugado resultante. Así se confirma que el conjugado se combina con el receptor de estrógeno para producir histerotrimus.

20



$\text{PGE}_2\text{P}$

30

EJEMPLO 4

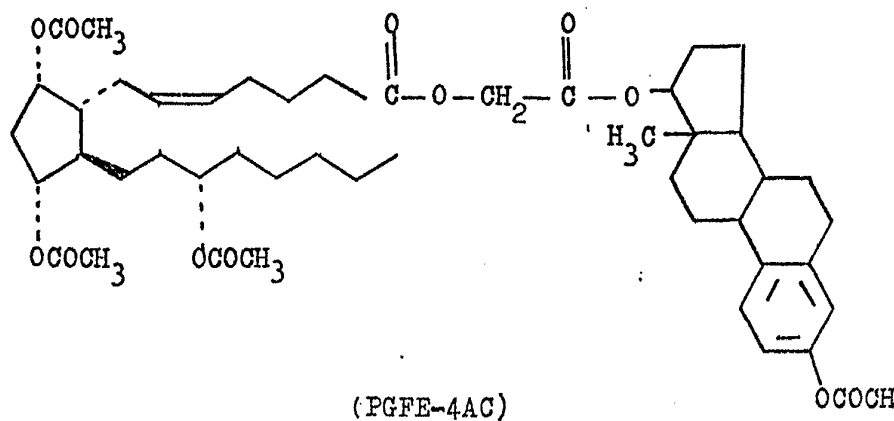
Preparación de 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -triacetoxi-5(cis)-13(trans)-prostadienoato de estra-1,3,5(10)-trien-3-acetoxi-17-oxicarbomilmetilo

Se preparan la sal potásica y la sal de plata de PGF<sub>2</sub> $\alpha$  y 17-bromoacetato de estra-1,3,5(10)-trien-3-ol por el procedimiento del Ejemplo 1 y la reacción de la sal de plata de PGF<sub>2</sub> $\alpha$  con el 17-bromoacetato de estra-1,3,5(10)-trien-3-ol se lleva a cabo por el procedimiento de dicho Ejemplo 1.

Acetilación del conjugado de PGF<sub>2</sub> $\alpha$  y estradiol

En un erlenmeyer de 10 ml se introducen 0,0290 g del conjugado de PGF<sub>2</sub> $\alpha$  y estradiol (PGFE), se añaden 0,5 ml de piridina anhidra para disolverlo y después se agregan 0,15 ml de anhídrido acético y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante una noche. Una vez terminada la reacción, se separa el disolvente a 45°C a presión reducida para obtener 0,0351 g del conjugado acetilado de PGF<sub>2</sub> $\alpha$  y estradiol (PGFE-4AC) que es un producto oleoso.

Por análisis elemental y espectro IR se confirma que el producto tiene la siguiente estructura:



1

5

10

15

20

25

30

1 Análisis elemental:

	C	H
Calculado (%)	69,06	7,91
Encontrado (%)	68,8	8,0

5 Espectro IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):

2920, 2850, 1735, 1610, 1593, 1580, 1490, 1430, 1375,  
1230, 1150, 1010, 960, 890, 865, 820, 793, 780,  
750, 705, 676.

EJEMPLO 5

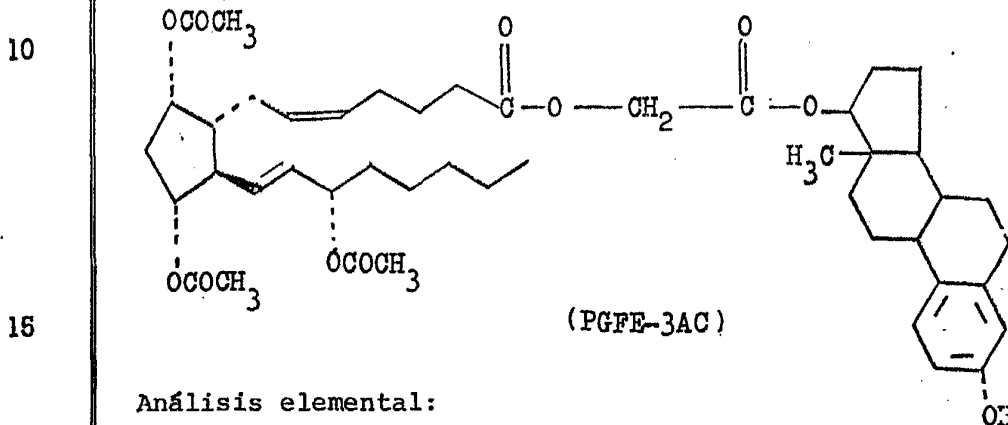
10 Preparación de 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -triacetoxi-5(cis)-13(trans)-pro-  
tadienoato de estra-1,3,5(10)-trien-3-hidroxi-17-oxicarbonil-  
metilo

15 Se disuelven 0,1008 g de PGF<sub>2</sub> $\alpha$  en 1,0 ml de piridina  
anhídrida, se añaden 0,3 ml de anhídrido acético y la mezcla  
se mantiene durante una noche. Una vez terminada la reacción,  
la piridina y el anhídrido acético se separan a 40°C a pre-  
sión reducida, el residuo se lava con agua y el producto  
oleoso se separa. Después se añaden 2 ml de agua y 3 ml de  
20 etanol y a continuación 0,0186 g de hidróxido potásico para  
hacer reaccionar la mezcla, enfriando con agua durante una  
hora. A la mezcla de reacción se agrega una solución de ni-  
trato de plata (AgNO<sub>3</sub> 0,0515 g) preparada por disolución en  
2 ml de agua y se hace reaccionar durante una hora más en la  
25 oscuridad para obtener 0,1140 g de la sal de plata del PGF<sub>2</sub> $\alpha$   
acetilado.

30 Se disuelven 0,11 g de la sal de plata del PGF<sub>2</sub> $\alpha$  ace-  
tilado en 2 ml de dimetilsulfóxido y después se agregan 0,10g  
de 17-bromoacetato de estra-1,3,5(10)-3-ol y se deja reaccio-  
nar durante 48 horas en la oscuridad. Una vez terminada la  
reacción, el AgBr se separa por filtración a través de un

1 filtro G-4. El filtrado se mezcla con 20 ml de agua fría y  
el producto oleoso resultante se separa por centrifugación.  
El producto se cromatografía sobre 42 g de gel de sílice con  
una mezcla disolvente (ciclohexano, acetato de etilo y eta-  
5 nol en una relación de 45:45:10 en volumen). El producto pu-  
rificado es oleoso.

Por análisis elemental y espectro IR se confirma que  
el producto tiene la siguiente estructura:



Análisis elemental:

	C	H
Calculado (%)	69,70	8,08
Encontrado (%)	68,90	8,0

20 Espectro IR (cm<sup>-1</sup>):

3400, 2920, 2850, 1735, 1610, 1580, 1500, 1440, 1370,  
1230, 1145, 1080, 1020, 960, 915, 865, 812, 790,  
780, 725.

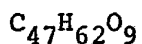
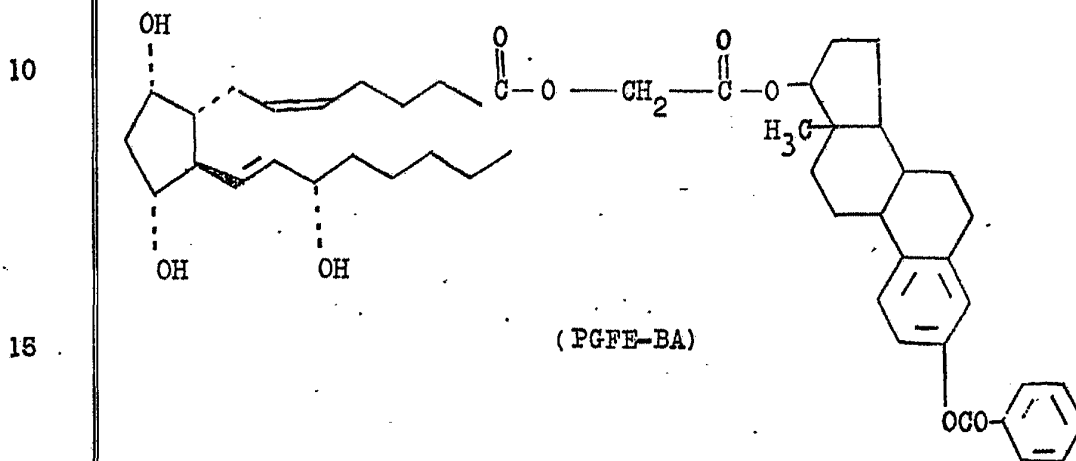
EJEMPLO 6

25 Se disuelven 0,1 g (2,17 x 10<sup>-4</sup> moles) de la sal de  
plata de PGF<sub>2</sub>α en 1 ml de dimetilsulfóxido anhidro y se  
agregan en la oscuridad 0,13 g (2,60 x 10<sup>-4</sup> moles) de 17β-mo-  
nobromoacetato de 3-benzoiloxi-1,3,5(10)-trieno y se de-  
ja reaccionar a la temperatura ambiente.

30 Una vez terminada la reacción, se separa el bromuro

1 de plata, se enfría el filtrado, se mezcla con agua y el pro-  
ducto se separa por centrifugación como material oleoso.

5 El producto oleoso se seca a vacío en un desecador,  
se disuelve en una mezcla disolvente de acetato de etilo,  
ciclohexano y etanol (45:45:10 en volumen) y la solución se  
pasa por una columna de gel de sílice para obtener 0,12 g de  
PGFE-BA (rendimiento: 71,8 %).



Peso molecular: 770.

Análisis elemental:

20

	C	H
Calculado (%)	73,25	8,05
Encontrado (%)	73,01	7,98

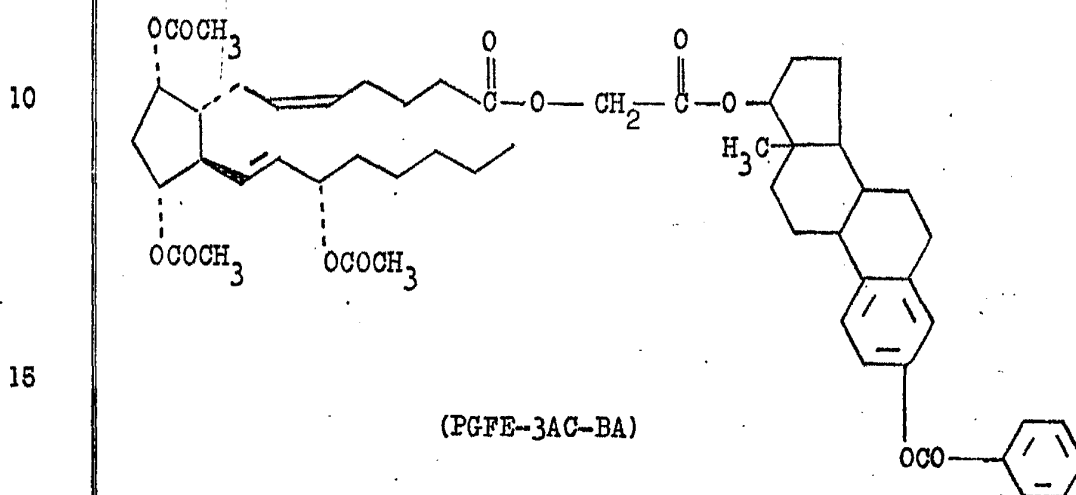
Espectro IR ( $cm^{-1}$ ):

25 3400, 2920, 2840, 1735, 1600, 1580, 1490, 1450, 1418,  
1380, 1350, 1260, 1208, 1170, 1145, 1078, 1060, 1020,  
1000, 960, 910, 890, 874, 812, 796, 780, 698,  
680, 610.

EJEMPLO 7

30 Se disuelven 21,0 mg ( $2,73 \times 10^{-5}$  moles) de PGFE-BA  
en 0,5 ml de piridina anhidra, se agregan 0,15 ml de anhídri-

1 do acético, se enfría la mezcla con hielo para que se produzca la reacción y la mezcla de reacción se mantiene durante una  
noche. Una vez terminada la reacción, el disolvente se destila  
5 a vacío a 40°C, se disuelve el residuo en una mezcla disolvente de acetato de etilo y ciclohexano (50:30 en volumen) y la solución se pasa por una columna de gel de sílice para obtener 23,5 mg de PGFE-3AC-BA. (rendimiento: 96,31 %).



Análisis elemental:

20

	C	H
Calculado (%)	71,0	7,59
Encontrado (%)	71,2	7,62

Espectro IR (cm<sup>-1</sup>):

2920, 2850, 1735, 1600, 1580, 1490, 1450, 1425, 1370,  
1240, 1170, 1145, 1078, 1060, 965, 915, 890, 705,  
680.

25

#### EJEMPLO 8

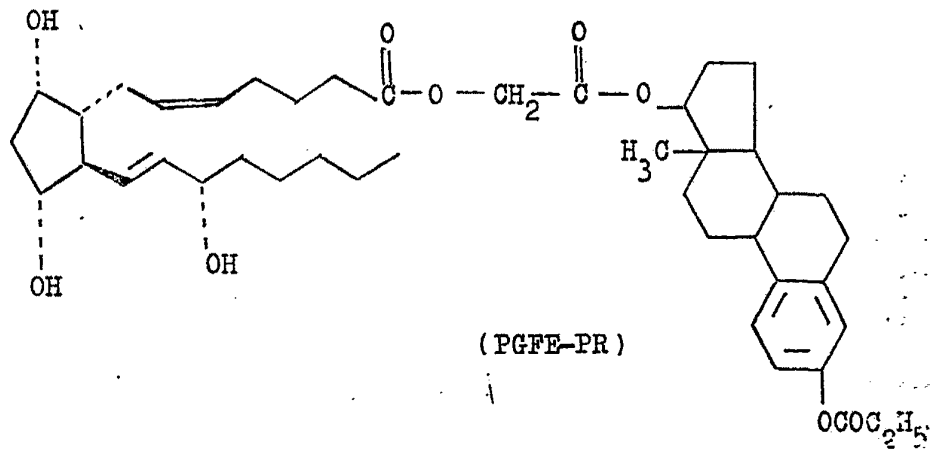
30

Se disuelven 0,1 g ( $2,17 \times 10^{-4}$  moles) de la sal de plata de PGF<sub>2</sub> $\alpha$  en 1 ml de dimetilsulfóxido anhidro, se añaden en la oscuridad 0,114 g ( $2,6 \times 10^{-4}$  moles) de 17- $\beta$ -monoacetato de 3-propionil-oxi-1,3,5(10)-trieno y se deja reaccionar a la temperatura ambiente durante 3 días. Una vez

1 terminada la reacción, se separa el bromuro de plata, el fil-  
trado se mezcla con agua y el producto se separa por centri-  
fugación en forma de una sustancia oleosa a la temperatura  
ambiente.

5 El producto oleoso se disuelve en una mezcla disolven-  
te de acetato de etilo, ciclohexano y etanol (45:45:10 en vo-  
lumen) y la solución se pasa por una columna de gel de síli-  
ce para obtener 0,12 g de un producto oleoso que se confirma  
que es el compuesto deseado de PGFE-PR por análisis elemen-  
tal y espectro IR.

10



15

20

Peso molecular: 722

Análisis elemental:

	C	H
Calculado (%)	71,47	8,59
Encontrado (%)	71,30	8,55

25

Espectro IR (cm<sup>-1</sup>):

3400, 2920, 2840, 1735, 1600, 1590, 1580, 1490, 1430,  
1373, 1230, 1150, 1010, 960, 890, 820, 793, 780,  
750.

30

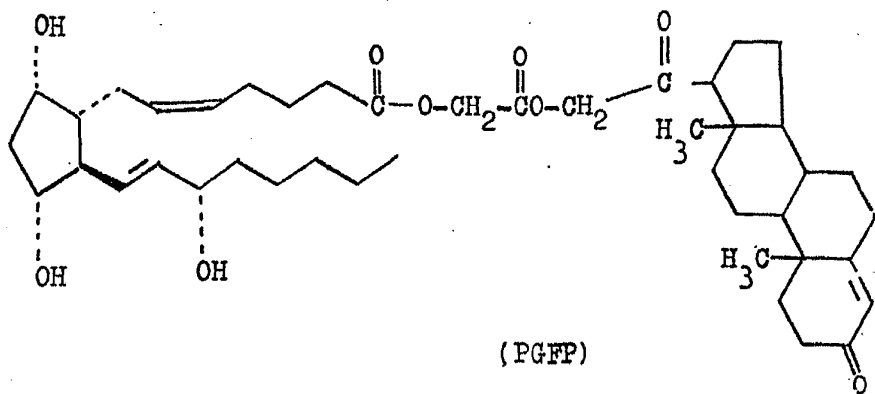
1

EJEMPLO 9

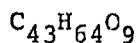
5

Se hacen reaccionar 0,145 g ( $2,60 \times 10^{-4}$  moles) de 21-bromoacetato de 11-desoxicorticosterona y 0,1 g ( $2,17 \times 10^{-4}$  moles) de la sal  $\text{PGF}_2\alpha$ .Ag en 1 ml de dimetilsulfóxido anhidro en la oscuridad, durante 3 días, para obtener 1,3 g de un producto oleoso cuyo análisis elemental y espectro IR confirma que es el compuesto deseado de PGF-P.

10



15



Peso molecular: 724.

20

Análisis elemental:

	C	H
Calculado (%)	71,27	8,84
Encontrado (%)	71,50	8,62

25

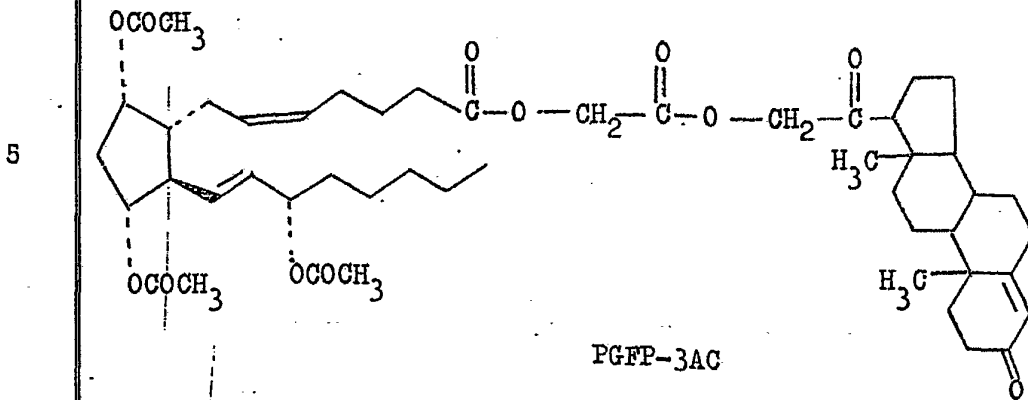
Espectro IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):

3420, 2950, 2920, 2850, 1750, 1725, 1665, 1612, 1450,  
1420, 1385, 1320, 1270, 1230, 1190, 1145, 1080, 1050,  
965, 940, 910, 860, 780, 760, 720, 680.

30

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7 pero utilizando PGF-P como material de partida, se realiza una acetilación parcial para obtener un producto oleoso cuyo análisis elemental y espectro IR confirma que es el compuesto deseado

1 de PGF-P-3AC.



10

Análisis elemental:

	C	H
Calculado (%)	68,77	8,77
Encontrado (%)	69,00	8,52

15

Espectro IR (cm<sup>-1</sup>):

3000, 2950, 2920, 1750, 1735, 1705, 1610, 1580, 1430,  
1405, 1385, 1368, 1320, 1270, 1230, 1190, 1145, 1080,  
1050, 965, 940, 910, 860, 780, 760, 720, 680.

EJEMPLO 10

20

Se disuelven 0,1 g (2,17 x 10<sup>-4</sup> moles) de la sal

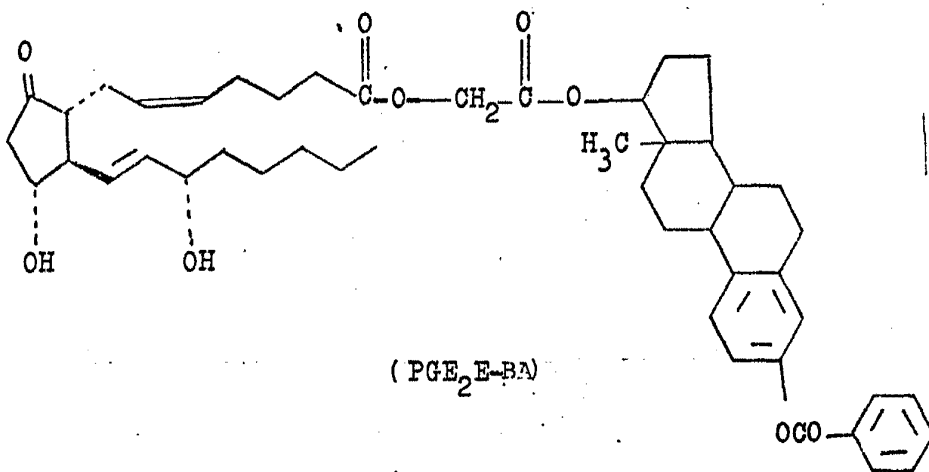
25

PGE<sub>2</sub>.Ag en 1 ml de dimetilsulfóxido anhidro y después se añaden en la oscuridad 0,13 g de 17β-monobromoacetato de 3-benzoil-oxi-1,3,5(10)-trieno y se deja reaccionar a la temperatura ambiente durante 3 días. Una vez terminada la reacción, se purifica el producto para obtener 0,12 g de un producto oleoso incoloro cuyo análisis elemental y espectro IR confirma que es el compuesto deseado de PGE<sub>2</sub>E-BA.

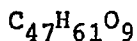
30

1

5



10



Peso molecular: 768.

Análisis elemental:

15

	C	H
Calculado (%)	73,43	7,81
Encontrado (%)	73,12	7,89

Espectro IR (cm<sup>-1</sup>):

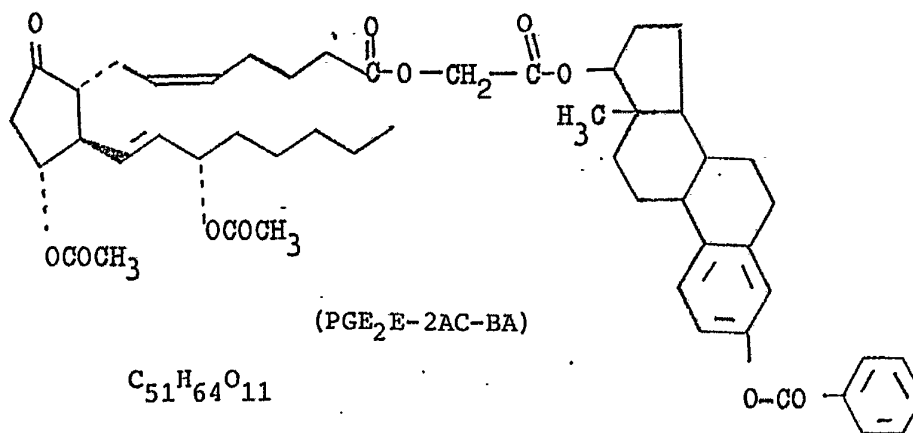
3420, 3000, 2950, 2920, 2850, 1735, 1705, 1585, 1490,  
1450, 1418, 1380, 1368, 1350, 1235, 1145, 1090, 1018,  
965, 890, 780, 720, 700, 680.

20

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 7 pero utilizando PGE<sub>2</sub>E-BA como material de partida, se realiza una acetilación parcial a la temperatura ambiente para obtener un producto oleoso cuyo análisis elemental y espectro IR confirma que es el compuesto deseado de PGE<sub>2</sub>E-2AC-BA.

25

30



Análisis elemental:

	C	H
Calculado (%)	71,83	7,51
Encontrado (%)	72,03	7,59

Espectro IR (cm<sup>-1</sup>):

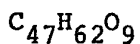
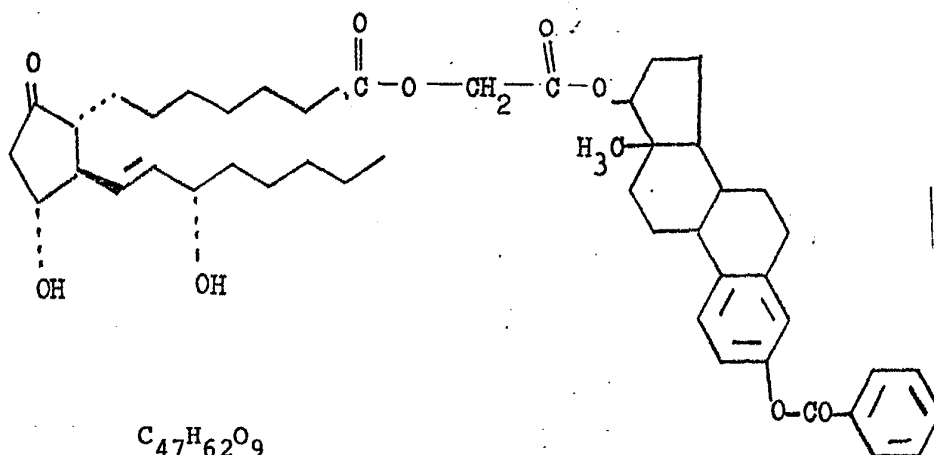
2950, 1920, 2850, 1735, 1705, 1583, 1490, 1448,  
 1415, 1381, 1368, 1350, 1235, 1143, 1090, 1020,  
 970, 890, 780, 720, 698, 680.

EJEMPLO 11

Se disuelven 0,1 g de la sal PGE<sub>1</sub>.Ag en 1 ml de dimetilsulfóxido anhidro, se añaden después 0,13 g de 17-β-mobromoacetato de 3-benzoil-oxi-1,3,5(10)-trieno en la oscuridad y se deja reaccionar a la temperatura ambiente durante 3 días. Una vez terminada la reacción, se purifica el producto para obtener 0,12 g de un producto incoloro cuyo análisis elemental y espectro IR confirman que es el compuesto deseado de PGE<sub>1</sub>E-BA.

1

5



Peso molecular: 770

10

Análisis elemental:

	C	H
Calculado (%)	73,24	8,05
Encontrado (%)	73,12	7,89

Espectro IR ( $cm^{-1}$ ):

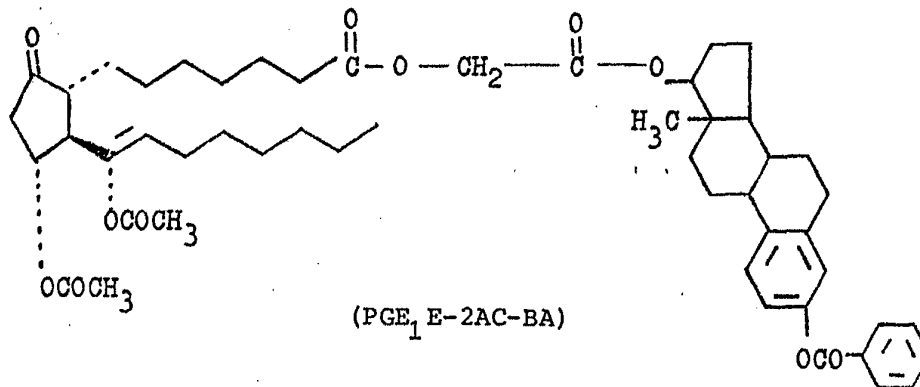
15

3420, 3000, 2950, 2920, 2850, 1735, 1705, 1585,  
1490, 1450, 1418, 1380, 1368, 1350, 1235, 1145,  
1090, 1018, 965, 890, 780, 720, 700, 680.

20

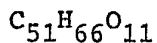
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7 pero empleando  $PGE_1E$ -BA como material de partida, se realiza una acetilación parcial a la temperatura ambiente para obtener un producto oleoso cuyo análisis elemental y espectro IR confirman que es el compuesto deseado de  $PGE_1E$ -2AC-BA.

25



( $PGE_1E$ -2AC-BA)

30



Peso molecular: 854.

1 Análisis elemental:

	C	H
Calculado (%)	71,66	7,73
Encontrado (%)	72,03	7,59

5 Espectro IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):

2950, 2920, 2850, 1735, 1705, 1583, 1490, 1448,  
1415, 1381, 1368, 1350, 1235, 1143, 1090, 1020,  
970, 890, 780, 720, 698, 680.

Medida de las actividades fisiológicas del PGFE

10 La función combinante del estradiol y el PGFE al útero del coneja fué medida por el ensayo del receptor competitivo. Se incubó estradiol marcado con tritio ( $^3\text{H}$ ) con un útero de coneja para combinarlo y después se agregó estradiol o PGFE al sistema para medir la cantidad de  $^3\text{H}$ -estradiol libre que era sustituida por el estradiol o el PGFE  
15 agregados. Los resultados se encuentran en la Figura 1. Como es evidente en esta figura, se ha hallado que el PGFE ejerce la función de combinarse al receptor de estrógeno igual que el propio estradiol.

20 El histerotrimus de las drogas fué observado mediante la misma operación aplicada a la oxitocina. Se administraron a las ratas, por inyección intravenosa, 5 $\gamma$  de  $\text{PGF}_2\alpha$  o 5 a 50 $\gamma$  de PGFE para producir histerotrimus. En el primer caso, se produjo un paro cardiaco mientras que en el último  
25 caso la actividad cardiaca se encontraba en condiciones normales incluso aunque se administraran 50 $\gamma$  del conjugado, por lo que no se encontró ningún efecto secundario.

30 El PGFE presentó cierto retraso en el inicio del histerotrimus en comparación con el  $\text{PGF}_2\alpha$  propiamente dicho. Este hecho indica que el PGFE absorbido selectivamente

1 en el útero es hidrolizado a  $PGF_{2\alpha}$  libre.

5 El aborto fué estudiado con ratones preñados ICR-JCL, mediante la administración continua de la droga durante 4 días y también se examinó el efecto secundario de la administración.

10 Después se inyectó intravenosamente a los ratones, una vez al día durante 4 días, 0,2 ml de una mezcla de 50 % de etanol y solución salina conteniendo el PGFE, a la dosis de 10 $\gamma$  y 30 $\gamma$ /ratón o  $PGF_{2\alpha}$  a la dosis de 15 $\gamma$ /ratón (equivalente en moles a 30 $\gamma$  de PGFE), prosiguiéndose su crianza para confirmar el aborto del grupo que había recibido las drogas hasta el parto del grupo de control que había recibido solamente la solución salina etanólica.

15 Se obtuvieron los siguientes resultados:

TABLA I

<u>Muestra</u>	<u>Dosis (<math>\gamma</math>/ratón)</u>	<u>Parto (5 ratones por grupo)</u>	<u>Efecto de aborto (%)</u>
Control 50 % etanol - solución salina	0	5	0
Referencia, solución de $PGF_{2\alpha}$	15	5	0
Invención, solución de PGFE	10 30	0 0	100 100

20

$$\text{Eficacia del aborto} = \frac{\text{Número de ratones preñados} - \text{Número de partos}}{\text{Número de ratones preñados}} \times 100$$

25 Ensayo de los efectos secundarios del PGFE-3AC y del PGFE-4AC

Se determinaron la toxicidad aguda ( $DL_{50}$ ) y la taquicardia anormal, el respirograma y el electrocardiograma mediante un biofisiógrafo.

30 En la medida de  $DL_{50}$ , se utilizó un grupo de 10 ratones hembra ICR-JCL (de 4 semanas de edad). Se inyectó a los rato-

1 nes 0,2 ml de etanol al 50 %-solución salina conteniendo la droga de esta invención a diversas dosis, por vía intravenosa a lo largo de 7 días, para obtener el valor de la DL<sub>50</sub> por el método gráfico de Litchfield-Wilcoxon.

5 Todos los ratones sobrevivieron y no se observó ninguna anomalía incluso cuando se administraron 400 mg/kg de PGFE-3AC o de PGFE-4AC, que es alrededor de siete veces la DL<sub>50</sub> del PGF<sub>2</sub> $\alpha$  (56 mg/kg). Por consiguiente, el valor de su DL<sub>50</sub> era demasiado alto para poder ser medido directamente. Este hecho demuestra que la toxicidad de los productos PGFE-3AC y PGFE-4AC es notablemente baja.

10 El electrocardiograma se midió mediante un biofisiógrafo 180-4 (4 ch) (fabricado por San-ei Sokuki K.K.) en ratones preñados ICR-JCL (sexto día), al cabo de 3 minutos después de la administración de cada muestra.

15 En el ensayo, se inyectaron intravenosamente a los ratones 0,2 ml de etanol al 50 %-solución salina, a una dosis de 30 $\gamma$ /ratón. Como referencia, se utilizó también PGF<sub>2</sub> $\alpha$  (a una dosis de 15 $\gamma$ /ratón).

20 Los resultados de las medidas se encuentran en las Figuras 2 a 5, donde los mV están dados en ordenadas y el tiempo (segundos) está dado en abscisas, siendo la velocidad del gráfico de 250 mm/segundo.

25 La Figura 2 muestra la taquicardia, el respirograma y el electrocardiograma en el caso de la inyección intravenosa de 0,2 ml de etanol al 50 %-solución salina.

30 La Figura 3 muestra la taquicardia, el respirograma y el electrocardiograma en el caso de la inyección intravenosa de 0,2 ml de etanol al 50 %-solución salina conteniendo PGF<sub>2</sub> $\alpha$  a una dosis de 15 $\gamma$ /ratón.

1            La Figura 4 muestra la taquicardia, el respirograma y el electrocardiograma en el caso de la inyección intravenosa de 0,2 ml de etanol al 50 %-solución salina conteniendo PGFE-4AC a una dosis de 30 $\gamma$ /ratón.

5            La Figura 5 muestra la taquicardia, el respirograma y el electrocardiograma en el caso de la inyección intravenosa de 0,2 ml de etanol al 50 %-solución salina conteniendo PGFE-3AC, a una dosis de 30 $\gamma$ /ratón.

10           Resulta evidente de los resultados de la medida que la taquicardia, el respirograma y el electrocardiograma después de la administración de PGF<sub>2</sub> $\alpha$  (Figura 3) son anormalmente diferentes de los del control (Figura 2). Sin embargo, la taquicardia, el respirograma y el electrocardiograma después de la administración de PGFE-3AC o PGFE-4AC (Figuras 4 y 5)

15           son esencialmente iguales a los del control. Por consiguiente, el PGFE-3AC y el PGFE-4AC son mejores medicinas ya que no producen ningún síntoma anormal. Los otros derivados de prostaglandina de esta invención ejercen también los mismos efectos.

20           Ensayo del aborto de PGFE-3AC y del PGFE-4AC

             Se aplicaron administraciones continuas a ratones ICR-JCL al sexto día del embarazo (5 ratones por grupo) para determinar la eficacia del aborto obtenida mediante las drogas de esta invención, en comparación con la del PGF<sub>2</sub> $\alpha$ . Después de

25           administrar 0,2 ml de etanol al 5 %-solución salina conteniendo el PGFE-3AC, el PGFE-4AC o el PGF<sub>2</sub> $\alpha$  una vez al día durante 4 días, por inyección intravenosa e inyección subcutánea para ciertas dosis, se continuó la crianza para confirmar el aborto del grupo que recibió las drogas hasta el momento del parto del grupo de control que recibió solamente

30

1 la solución salina etanólica.

Los resultados se encuentran en las tablas. Como se deduce de los resultados del ensayo, la eficacia para provocar el aborto de los compuestos PGFE-4AC y PGFE-3AC es considerablemente superior al compuesto conocido  $\text{PGF}_2\alpha$ .

5 TABLA II

Ensayo del aborto por inyección subcutánea

<u>Muestra</u>	<u>Dosis (γ/ratón)</u>	<u>Partos (5 ratones por grupo)</u>	<u>Eficacia del aborto (%)</u>	
10 Control, etanol al 5 % - solución salina	0	5	0	
Referencia, $\text{PGF}_2\alpha$	15	5	0	
	30	4	20	
15 Invencción, PGFE-4AC	15	0	100	
	PGFE-4AC	30	0	100
	PGFE-3AC	15	0	100

TABLA III

Ensayo del aborto por inyección intravenosa

<u>Muestra</u>	<u>Dosis (γ/ratón)</u>	<u>Partos (5 ratones por grupo)</u>	<u>Eficacia del aborto (%)</u>	
20 Control, etanol al 5 % - solución salina	0	5	0	
Referencia, $\text{PGF}_2\alpha$	2,5	5	0	
	$\text{PGF}_2\alpha$	5,0	5	0
	$\text{PGF}_2\alpha$	15,0	4	20
25 Invencción, PGFE-4AC	2,5	3	40	
	PGFE-4AC	5,0	0	100
	PGFE-3AC	1,0	4	20
	PGFE-3AC	2,5	2	60
	30 PGFE-3AC	5,0	0	100

1 Ensayo del aborto de otros derivados de prostaglandina de esta invención

5 Las drogas de esta invención se disolvieron en aceite de oliva a diversas concentraciones para obtener las dosis efectivas para producir el aborto (100 % de eficiencia). Se inyectaron subcutáneamente 0,2 ml de la solución a ratones preñados ICR-JCL (5 ratones por grupo).

10 Después de aplicar una sola inyección subcutánea de 0,2 ml de solución a ratones preñados ICR-JCL en el cuarto día, se continuó su crianza para confirmar el aborto de los grupos que recibieron las drogas hasta el parto del grupo de control que recibió solamente el aceite.

TABLA IV

Ensayo del aborto mediante una sola inyección subcutánea

Muestra	Dosis, moles/ratón	Partos	Efecto abortivo (%)
Control Aceite de oliva	0	5	0
Referencia	PGE <sub>2</sub>	5	0
	PGE <sub>2</sub> α	5	0
20 PGFE-BA	5,6 x 10 <sup>-8</sup>	1	80
PGFE-3AC-BA	5,6 x 10 <sup>-8</sup>	0	100
PGFE-Pr	5,6 x 10 <sup>-8</sup>	1	80
PGFP	8,5 x 10 <sup>-8</sup>	1	80
Invención PGFP-3AC	8,5 x 10 <sup>-8</sup>	0	100
25 PGE <sub>2</sub> E-BA	5,6 x 10 <sup>-8</sup>	1	80
PGE <sub>2</sub> E-2AC-BA	5,6 x 10 <sup>-8</sup>	0	100
PGE <sub>1</sub> E-BA	5,6 x 10 <sup>-8</sup>	1	80
PGE <sub>1</sub> E-2AC-BA	5,6 x 10 <sup>-8</sup>	0	100

1

EJEMPLO 12

Composiciones

Fórmula 1

5

PGFE-4AC	0,05 partes en peso
Agente tensoactivo no iónico	2,0 partes en peso
Etanol	30 partes en peso
Solución fisiológica de NaCl	95 partes en peso

Los componentes se mezclan, se calientan y se esterilizan para preparar una inyección.

10

Fórmula 2

PGFE-3AC	0,5 partes en peso
Manitol	35 partes en peso
Carboximetilcelulosa	5 partes en peso
Estearato magnésico	5 partes en peso
Sorbitol	25 partes en peso
Talco	30 partes en peso

Los componentes se mezclan, se pulverizan y se comprimen para formar una tableta de 10 mm de diámetro.

15

Fórmula 3

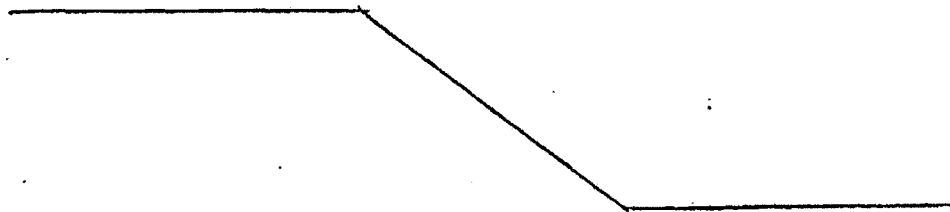
20

PGFE-3AC	0,02 g
Fosfato sódico	6 g
Alcohol bencílico	0,9 ml
Agua	100 ml

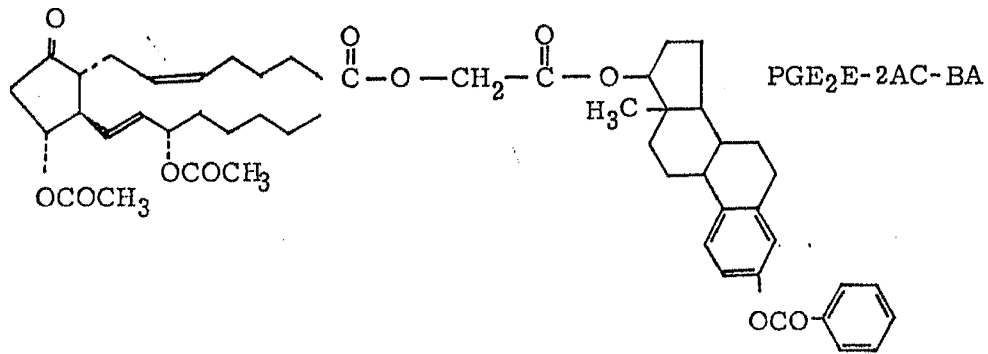
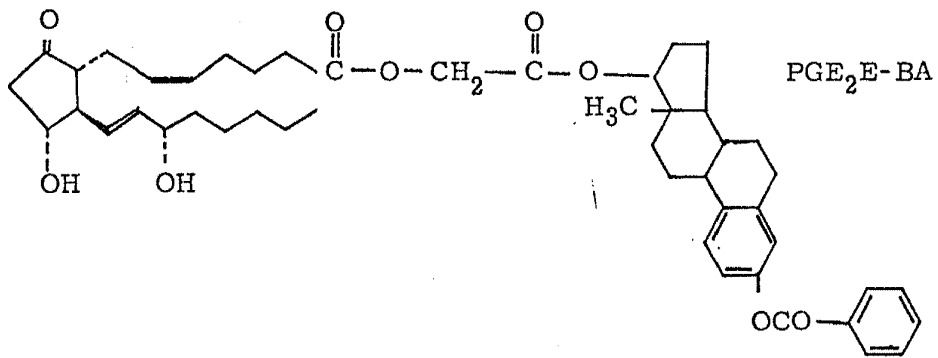
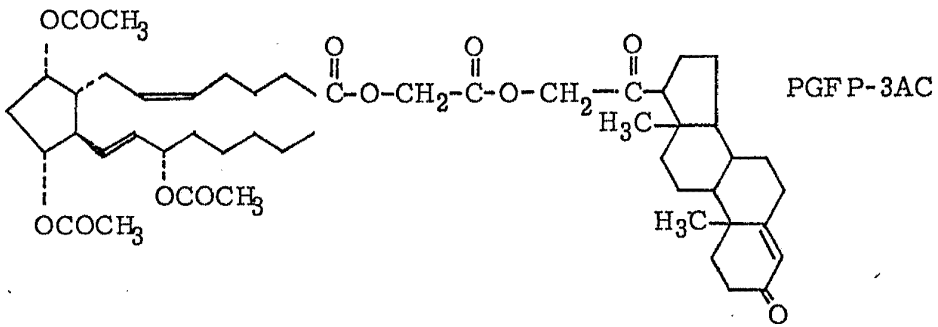
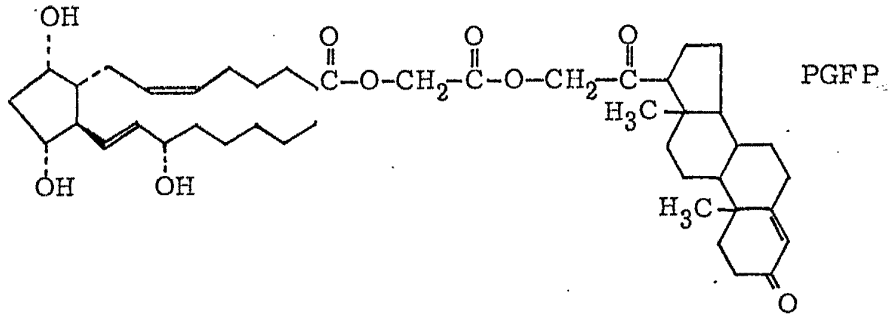
Los componentes se mezclan y esterilizan para preparar una inyección.

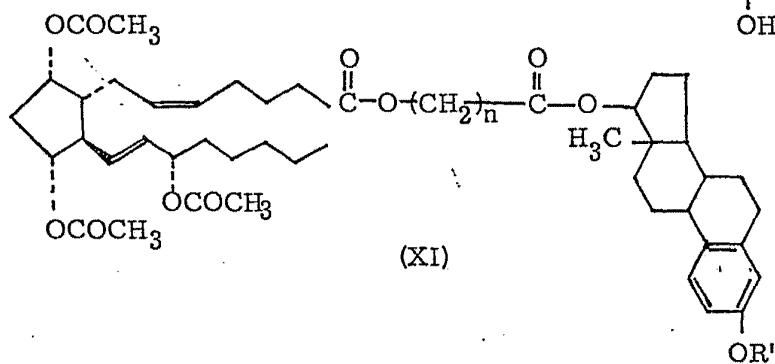
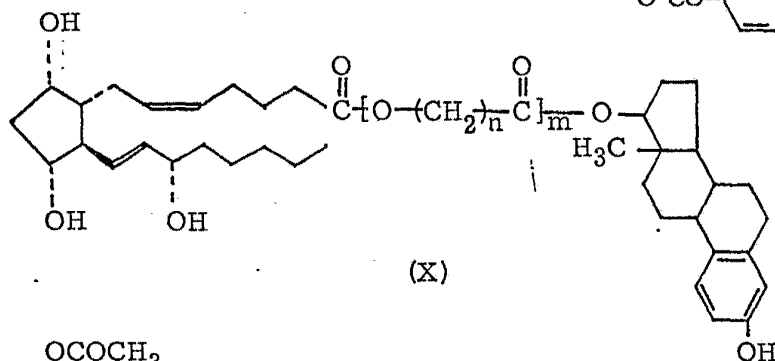
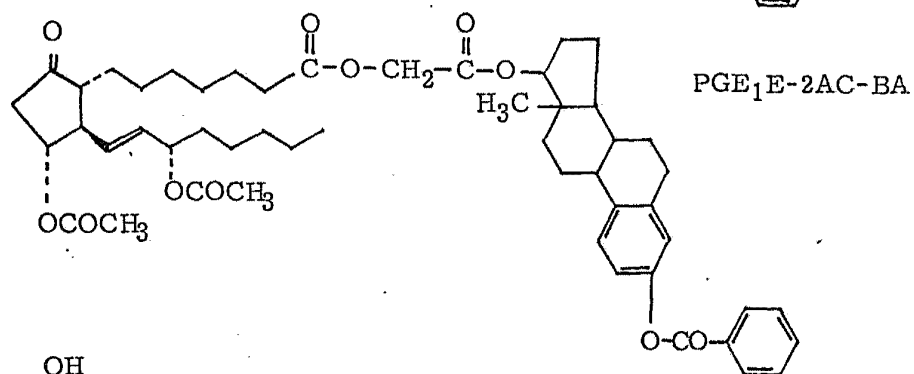
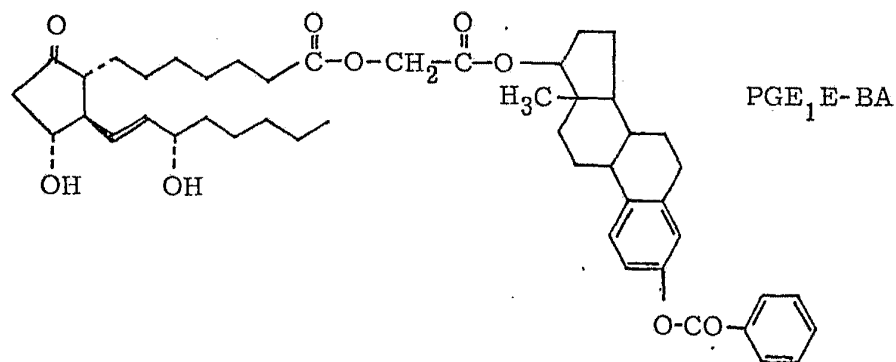
25

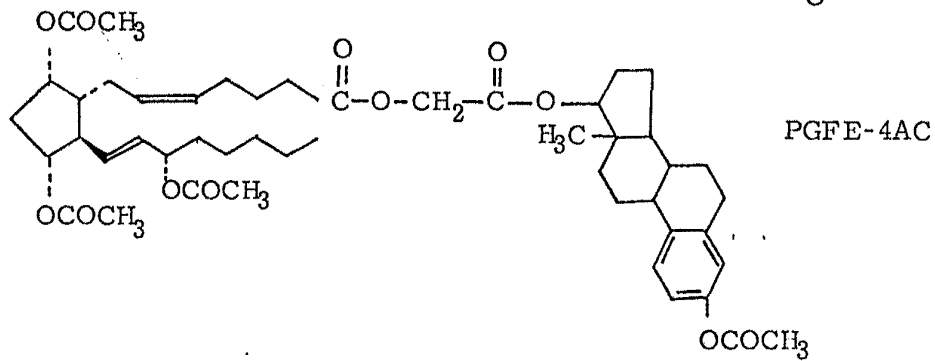
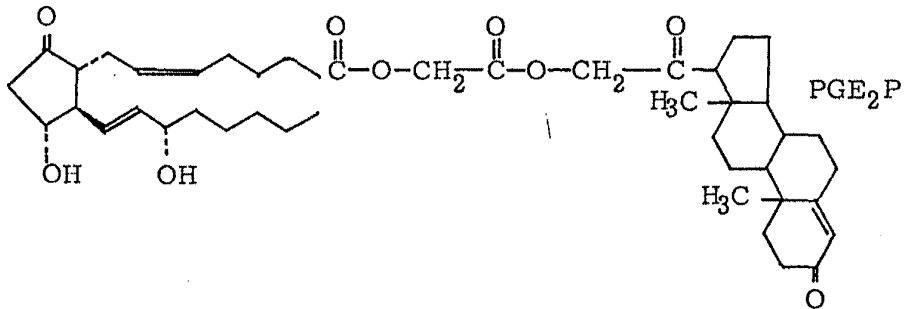
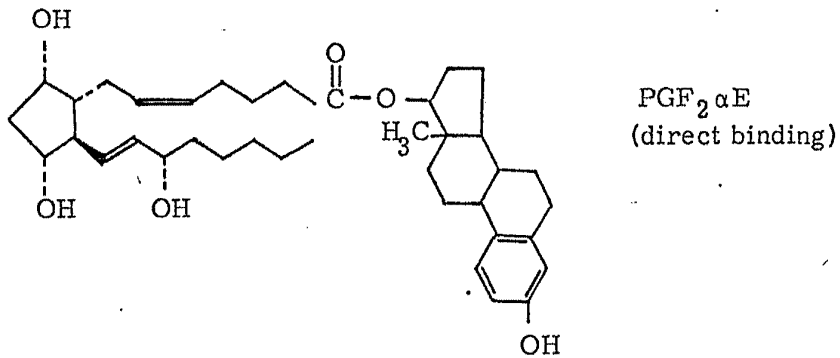
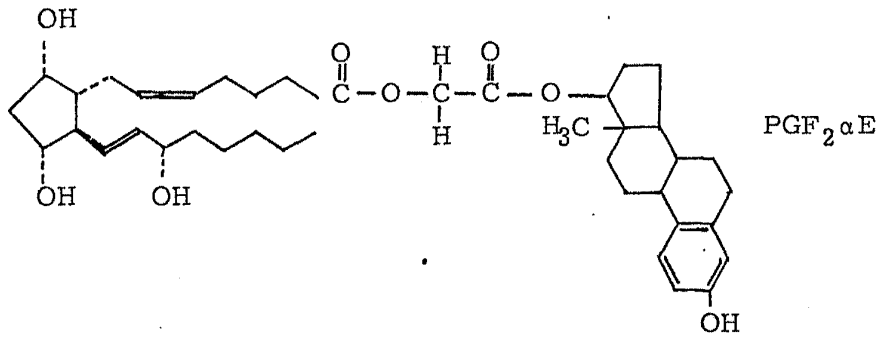
30

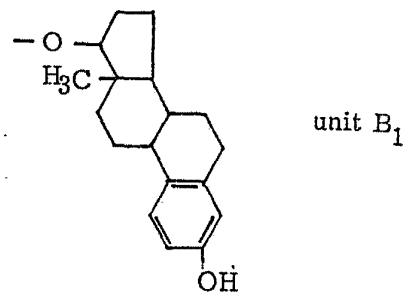
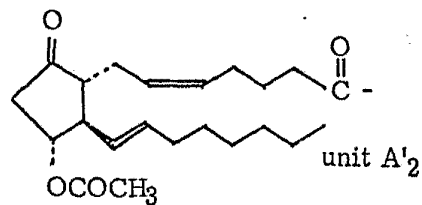
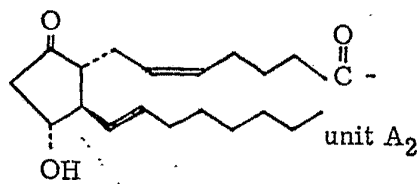
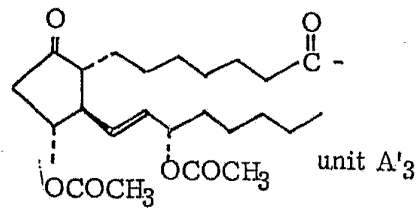
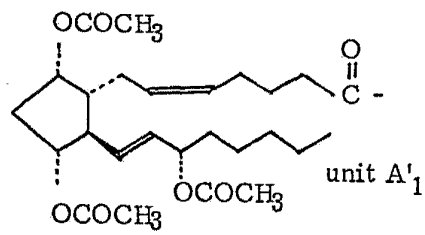
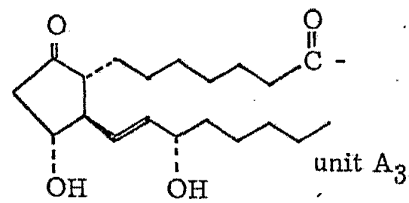
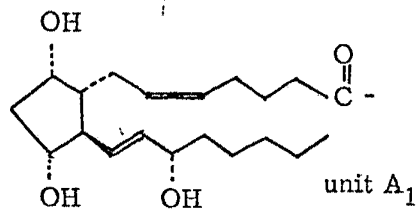
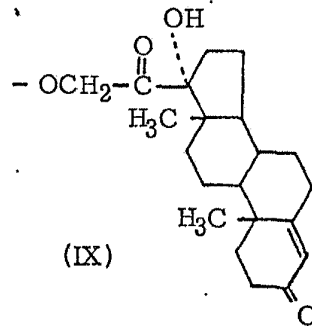
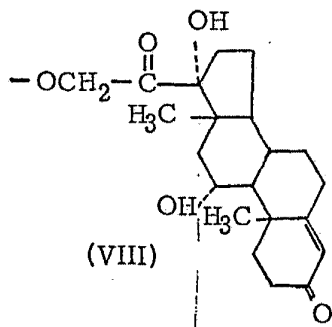


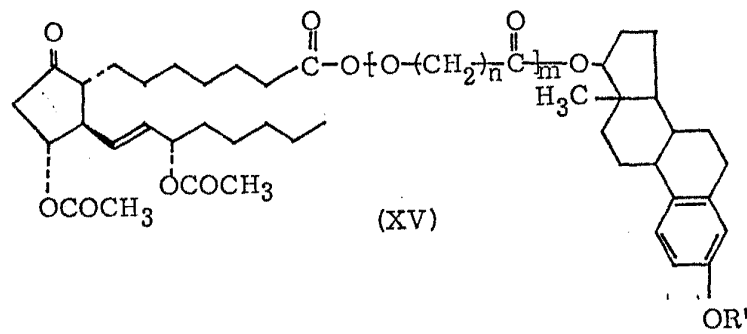
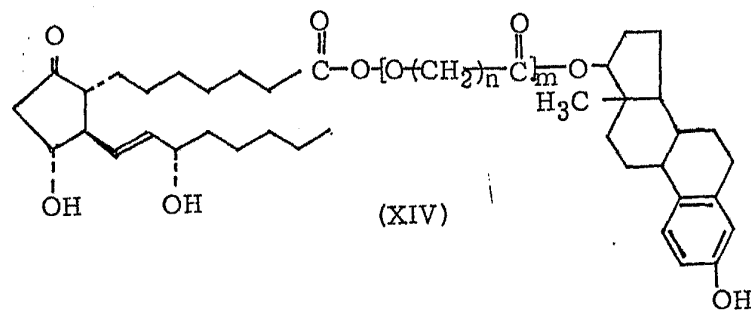
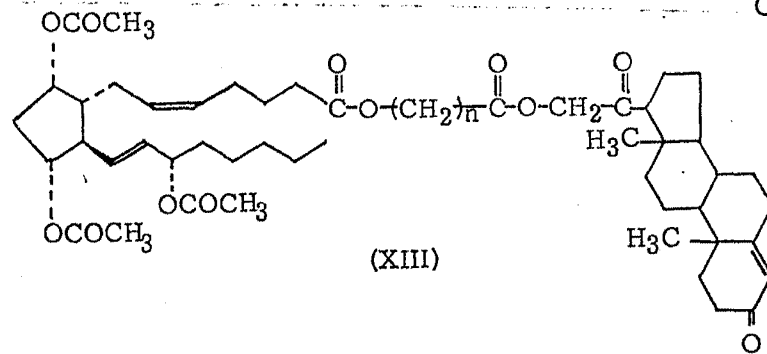
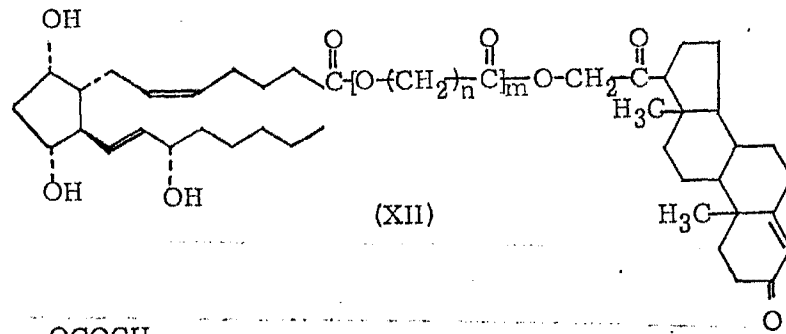
EJEMPLOS GRAFICOS

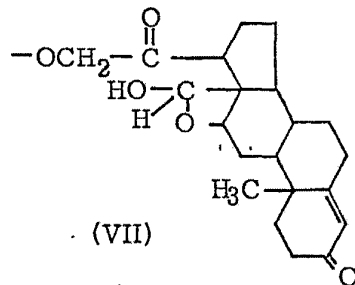
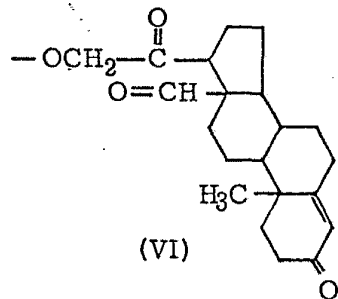
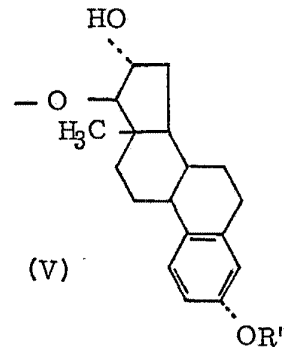
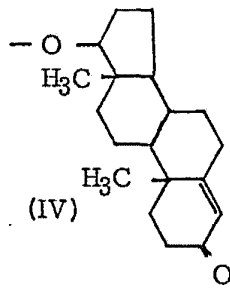
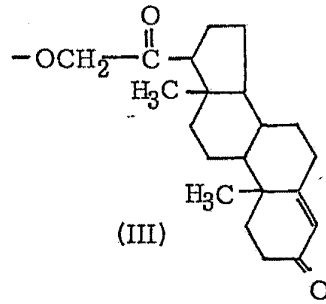
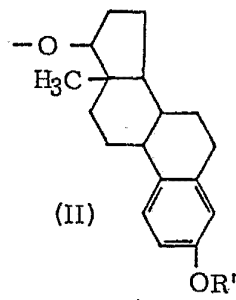
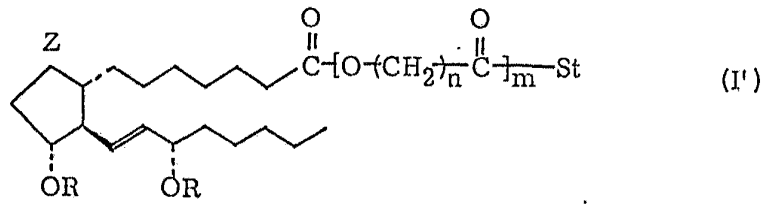
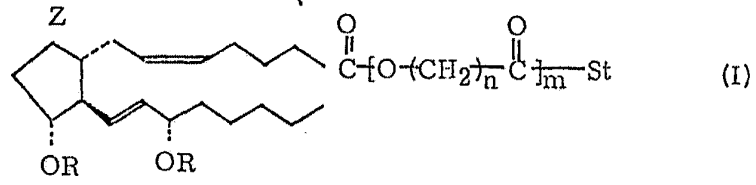


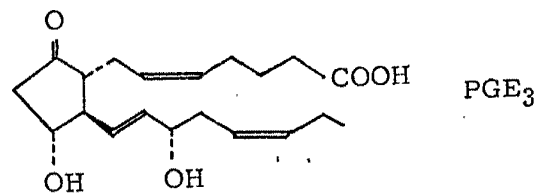
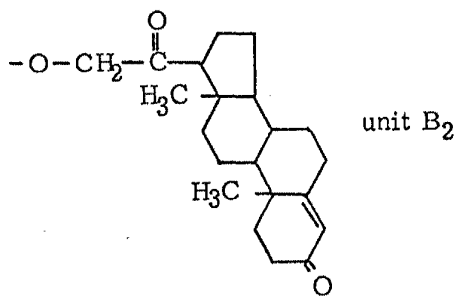
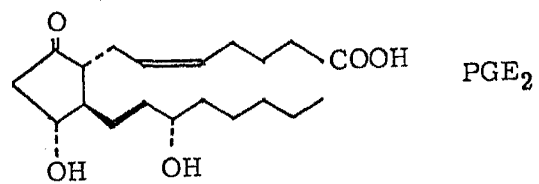
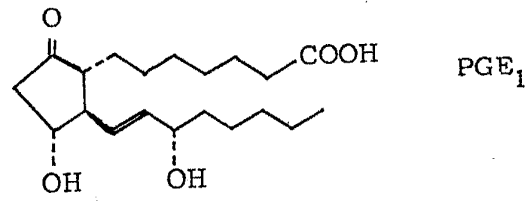
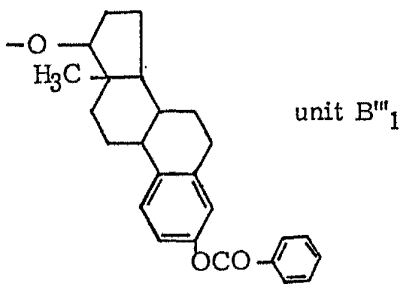
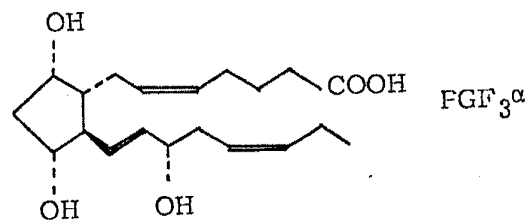
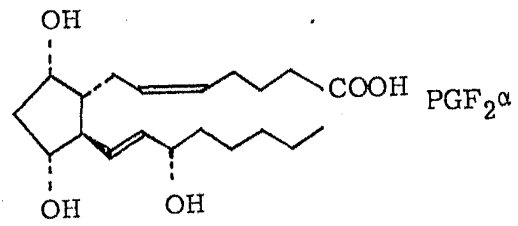
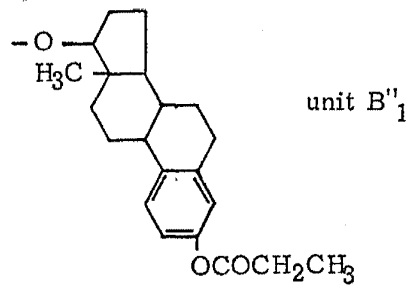
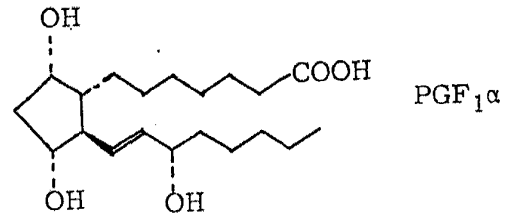
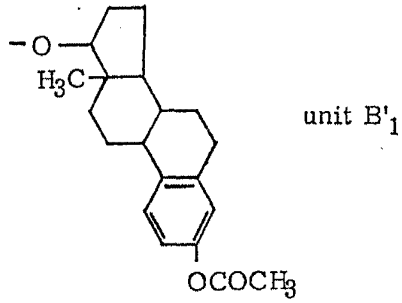


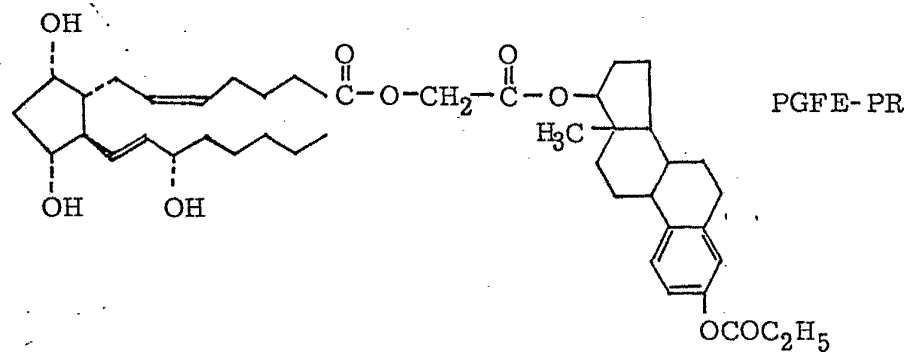
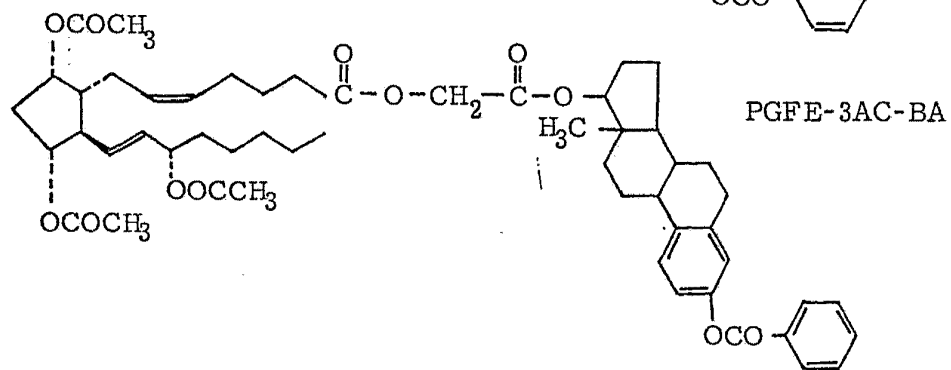
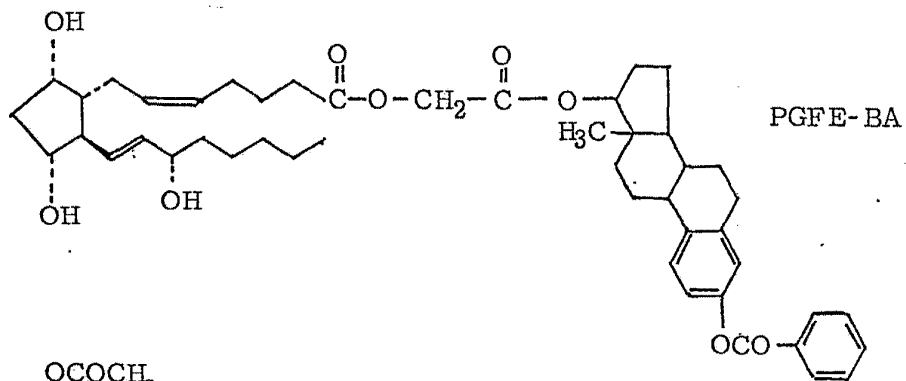
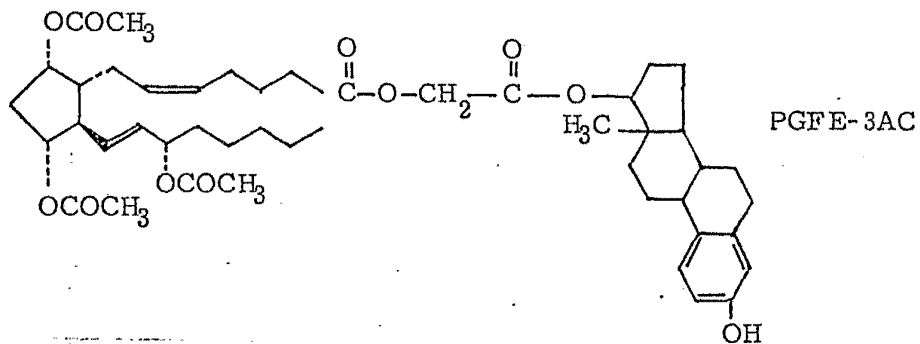








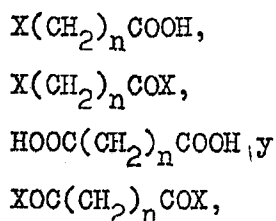




1           En resumen, La Patente de Invención que se solicita  
deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

5           1. Un procedimiento para la producción de un nuevo  
derivado de prostaglandina constituido por un conjugado de  
prostaglandina y una hormona esteroide que contiene un gru-  
po hidroxilo, acetoxi, propioniloxi, benzoiloxi u oxo en la  
posición 3, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar  
10 en cualquier orden deseado una prostaglandina, o una prosta-  
glandina acetilada o una sal de ella con el grupo hidroxilo  
de la posición 17 o 21 de una hormona esteroídica que con-  
tiene un grupo hidroxilo, acetoxi, propioniloxi, benzoiloxi  
u oxo en la posición 3, directamente o a través de un agen-  
te enlazante seleccionado entre el grupo formado por los  
15 compuestos de fórmula:



20           donde n es 1 o 2 y X es un átomo de halógeno con la condición  
de que, si se desea, el grupo hidroxilo de la posición 3 de la  
hormona puede haberse hecho reaccionar previamente con un  
agente acilante para transformar el grupo hidroxilo en un gru-  
po aciloxi y con la condición de que, si se desea, el grupo  
25 hidroxilo de la prostaglandina se hace reaccionar previamen-  
te con ácido acético o un derivado reactivo del mismo para  
convertir el grupo hidroxilo en un grupo acetiloxi.

30           2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde  
el agente enlazante se hace reaccionar primero con una hor-  
mona esteroide y después la hormona esteroide modificada se

1 hacer reaccionar con una prostaglandina o con una prostaglan-  
dina acetilada.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde  
el agente enlazante se hace reaccionar primero con una pros-  
5 taglandina o una prostaglandina acetilada y después la pros-  
taglandina modificada se hace reaccionar con una hormona  
esteroide.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde  
dicha prostaglandina está seleccionada entre el grupo for-  
10 mado por prostaglandinas de  $PGE_1$ ,  $PGE_2$ ,  $PGE_3$ ,  $PGF_1^\alpha$ ,  
 $PGF_2^\alpha$  y  $PGF_3^\alpha$  y dicha hormona esteroide está selecciona-  
da entre el grupo formado por estradiol, estriol, testoste-  
rona, pregn-4-en-21-ol-3,20-diona, cortisona, androsterona  
y progesterona.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde  
dicha hormona esteroide se hace reaccionar con el agente enla-  
zante en un disolvente, para formar una hormona esteroide  
modificada y después se hace reaccionar una sal de la pros-  
taglandina con la hormona esteroide modificada en un disol-  
20 vente.

6. Un procedimiento según la Reivindicación 5, donde  
se hace reaccionar una sal de plata de la prostaglandina  
con la hormona esteroide modificada.

7. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde  
25 el grupo 3-hidroxilo de la hormona esteroide se hace reacci-  
onar con ácido acético, ácido propiónico, ácido benzoico,  
un anhídrido o un haluro de los mismos, para convertir el  
grupo hidroxilo en un grupo acetiloxi, propioniloxi o benzoi-  
loxi.

8. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde  
30

1 el grupo hidroxilo de la prostaglandina se hace reaccionar  
con ácido acético o un anhídrido o haluro del mismo, para  
convertir el grupo hidroxilo en un grupo acetiloxi.

5 9. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde  
el agente enlazante de fórmula  $X(CH_2)_nCOX$ , donde X es un  
átomo de halógeno, se hace reaccionar con el grupo hidroxilo  
de la posición 17 o 21 de la hormona esteroide, en un  
disolvente, para formar una hormona esteroide modificada que  
a su vez se hace reaccionar con una sal de la prostaglandi-  
10 na.

10. Un procedimiento según la Reivindicación 9, donde  
dicho producto se acetila con ácido acético o un anhídrido  
o haluro del mismo.

15 11. Se reivindica por último como objeto sobre el que  
ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN  
PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UN NUEVO DERIVADO DE  
PROSTAGLANDINA..

20 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la  
presente memoria descriptiva que consta de cincuenta y una  
páginas mecanografiadas y dibujos adjuntos.

Madrid, 26 Enero 1.979

BERNARDO UNGRIA

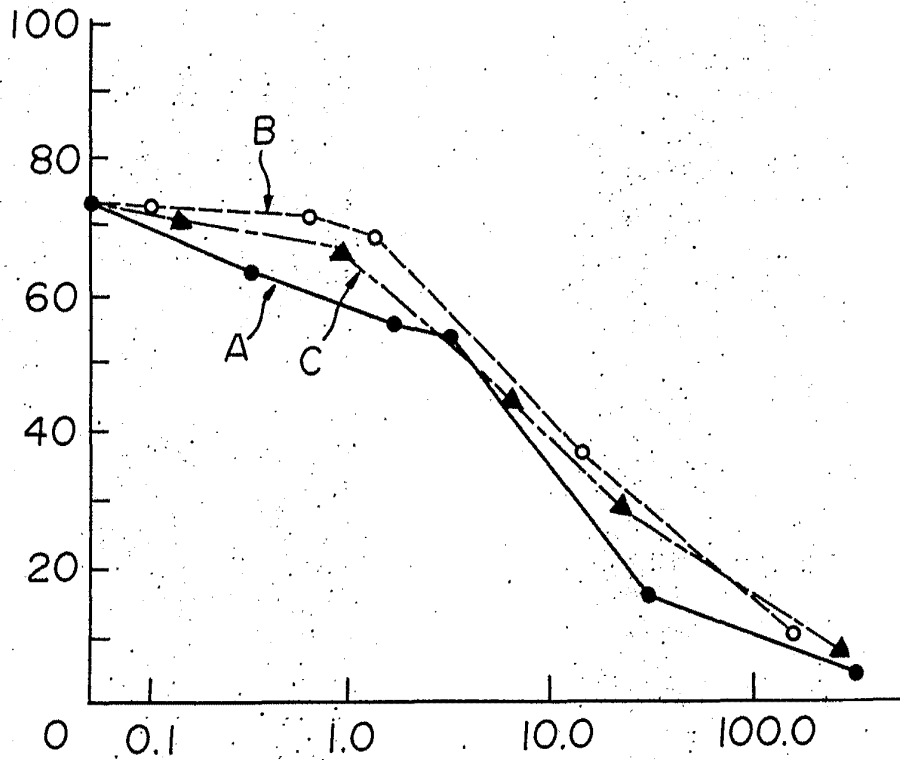
P. D.



25

30

FIG. 1



ESCALA VARIABLE  
Madrid, 26 de Enero de 1979  
BERNARDO UNGHIA  
P.P.

FIG. 2

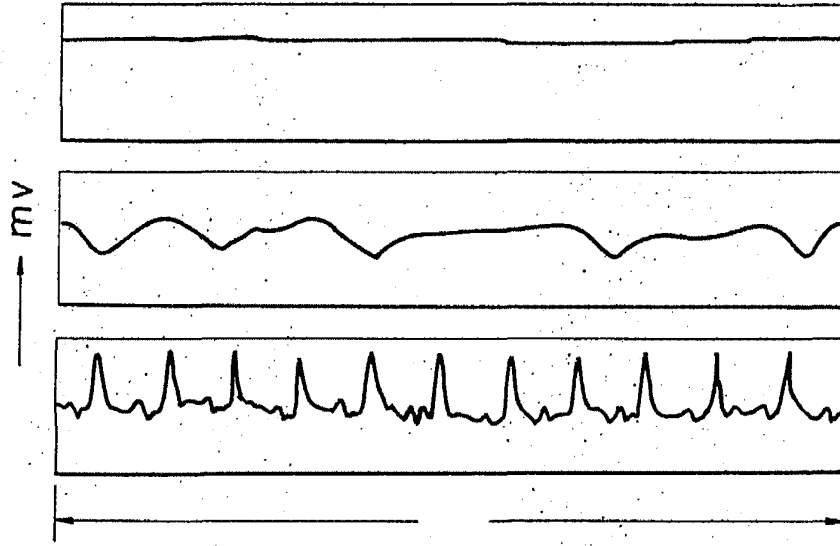
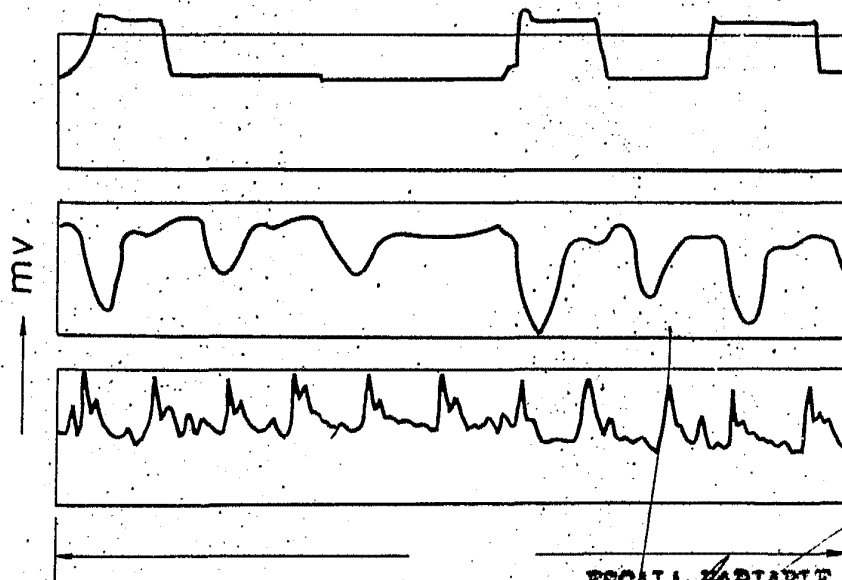


FIG. 3



ESCALA VARIABLE  
Madrid, 29 de Enero de 1979  
BERNARDO UNGRIA

FIG. 4

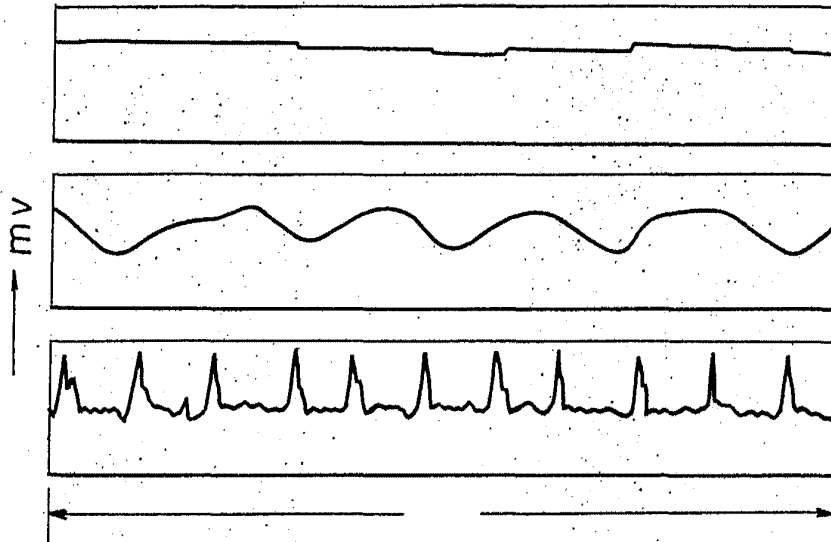
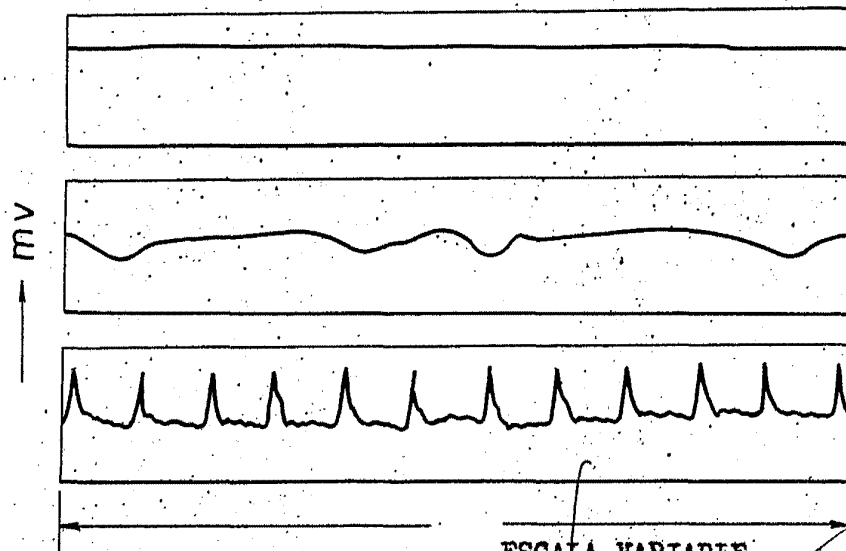


FIG. 5



ESCALA VARIABLE  
Madrid, 25 de Enero de 1979  
BERNARDO UNGRIA  
D.P.