

Estudio Configuracional y Conformacional de Prostaglandinas Naturales y Análogos Estructurales Sintéticos *

AMALIA GASPARRI de VAZQUEZ

*Cátedra de Farmacoquímica, Area Diseño de Fármacos,
Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata,
calles 47 y 115, La Plata 1900, Argentina*

RESUMEN. En el estudio a nivel molecular de los fármacos, los factores responsables de las propiedades farmacológicas no sólo dependen de la funcionalización sino también de la estereoquímica. Las prostaglandinas naturales poseen varios centros quirales, lo que da idea de la gran variedad de isómeros configuracionales posibles. Con la finalidad de correlacionar los perfiles farmacológicos de estos estereoisómeros, se recopilaron trabajos referentes al tema. Las isoprostaglandinas de las series E y F son diastereoisómeros en C₈ y C₁₂ de las naturales y demostraron poseer acción farmacológica acentuada, lo que llevó a suponer que el cambio de configuración en la cabeza de puente implicaría un cambio conformacional y con ello una mejor interacción con los receptores, así como la conversión en un sustrato menos sensible al ataque enzimático responsable de su rápida metabolización.

SUMMARY. "Configurational and Conformational Study of Natural Prostaglandins and Synthetic Structural Analogues". At a molecular level, pharmacological properties of drugs depend not only on functionalization but also on their stereochemistry. Natural prostaglandins possess several chiral centers and therefore the existence of a variety of configurational isomers is possible. In order to correlate pharmacological profiles of these stereoisomers a revision was made of the principal papers on the subject. Isoprostaglandins of E and F series are C₈ and C₁₂ diastereoisomers of the corresponding natural products and have remarkable pharmacological action; probably the change of configuration in the bridge-head would lead to a conformational modification and then to a better interaction with the receptors and the conversion into a substance less susceptible to enzymatic metabolization.

INTRODUCCION

Cuando en el año 1936 Von Euler encontró en el plasma seminal humano y ovino productos de carácter lipídico de variadas acciones farmacológicas, ignoraba haber descubierto un sistema biológico completamente nuevo¹. La denominación de prosta-

glandinas fue propuesta por Von Euler y Goldblatt en la década del '30 al encontrar en el plasma seminal humano un factor estimulante de la musculatura lisa intestinal y vincularon su origen con las glándulas prostáticas².

En 1960 Bergström y Sjövall aíslan dos

* Este trabajo fue leído en las Segundas Jornadas de la Asociación Química Medicinal, realizadas en la ciudad de Villa Carlos Paz, Prov. de Córdoba, Argentina, en el mes de agosto de 1988.

PALABRAS CLAVE: Prostaglandinas, Estereoquímica, Quirilidad.

KEY WORDS: Prostaglandins, Stereochemistry, Chirality.

prostaglandinas: la F (de extractos buffereados) y la E (de extractos etéreos) de glándulas prostáticas de carnero, usando métodos de extracción en contracorriente y cromatografía en columna con inversión de fases y luego de sucesivas cristalizaciones, con puntos de fusión definidos y fórmulas moleculares $C_{20}H_{36}O_5$ y $C_{20}H_{34}O_5$ respectivamente^{3,4}.

Hoy consideramos que las prostaglandinas son autacoides lipídicos derivados de ácidos grasos esenciales no saturados que intervienen en numerosos procesos fisiológicos y patológicos en el organismo humano.

La fórmula estructural de la PGE_3 fue dilucidada en 1963 por Samuelsson⁵ y en el mismo año se inician los primeros trabajos de síntesis de análogos estructurales derivados de la PGE_1 ⁶ y en 1977 Mitra recopila los trabajos de síntesis realizados por distintas escuelas de investigación⁷.

Como los métodos de extracción de prostaglandinas de células animales resultaban costosos y de bajo rendimiento, la síntesis de laboratorio de estos autacoides permitió realizar ensayos farmacológicos en gran escala.

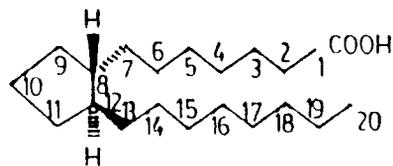
Por tratarse de compuestos diastereoisómeros, se intentó investigar cómo los factores estereoquímicos podían involucrar cambios en las respuestas farmacológicas y es así que se sintetizaron análogos estructurales de prostaglandinas, en donde se modificaba la configuración de los centros quirales presentes en la molécula⁸.

Otras líneas de investigación sintetizaron prostanoides, que son análogos estructurales de prostaglandinas naturales, con el fin de lograr prototipos activos de acción farmacológica más específica, disminuir efectos colaterales, impedir su rápida metabolización y mejorar su farmacocinética disminuyendo su lipofiliidad.

El interés mundial en el campo de la in-

vestigación de estos principios activos está reflejado en que en el año 1982 se otorgó el Premio Nobel de Medicina a Bergstrom y Samuelsson de Suecia y a Vane de Inglaterra por sus notables adelantos en la investigación de prostaglandinas.

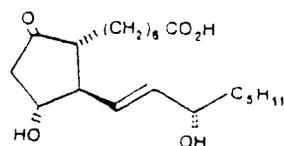
En el presente trabajo de actualización, sólo se representarán fórmulas estructurales de algunas prostaglandinas naturales y se ingresará a su clasificación, ya que existe bibliografía sobre el tema. Para abreviar formulaciones se hará uso de la nomenclatura, tomando como esqueleto al ácido prostanico representado en forma configuracional y numerando sus átomos de carbono.



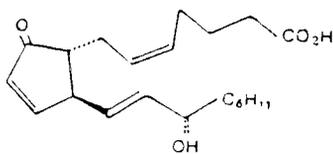
Acido prostanico

La cabeza de puente que forman C_8-C_{12} , une el ciclo pentagonal a las cadenas laterales. Considerando como plano molecular al ciclo pentagonal, los sustituyentes que se proyectan por delante se indican como cuña (configuración β) y los que se ubican por detrás con trazado punteado (configuración α) y con ξ (psi) los de configuración indefinida).

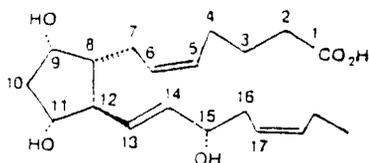
En las prostaglandinas de la serie 1, el doble enlace $C_{13}-C_{14}$ es *trans*; en las de la serie 2, el segundo doble enlace C_5-C_6 es *cis*; en las de la serie 3, el tercer doble enlace $C_{17}-C_{18}$ es *cis*.



Prostaglandina E_1
(PGE_1)

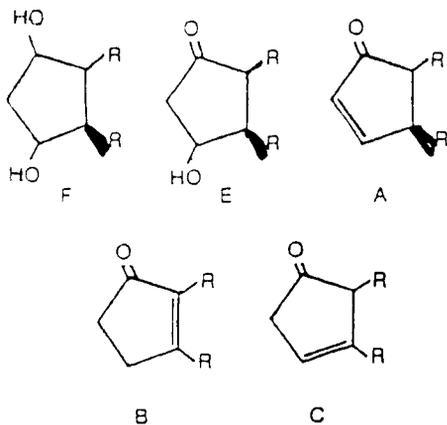


Prostaglandina A₂
(PGA₂)



Prostaglandina F₃α
(PGF₃α)

Por el tipo de funcionalización del anillo pentagonal se dividen en varias familias, que a su vez se subdividen en las series arriba indicadas. Las mismas han sido ordenadas en forma creciente de lipofilicidad.



En las prostaglandinas naturales hay una función alcohólica en C₁₅ (el OH en configuración α).

En C₉, las prostaglandinas de la serie F, el OH puede tener configuración α o β, lo que da origen a nuevas sub-series (α y β).

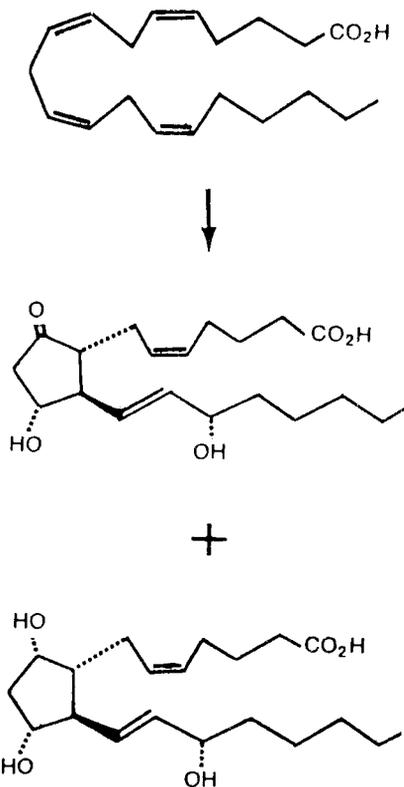
FORMULA GENERAL
PGX_nY
PG: Prostaglandinas

- X: funcionalidad del anillo de cinco miembros
n: número de dobles uniones en las cadenas laterales (series)
Y: estereoquímica del grupo -OH, del Carbono 9, del anillo que se supone planar, que tendrá configuración α o β (subseries)
α: cuando el -OH de Carbono 9 está por detrás del plano del anillo
β: cuando el -OH de Carbono 9 está por delante del plano del anillo

NOMENCLATURA Y EJEMPLOS

Como las prostaglandinas del tipo E y F fueron las más estudiadas química y farmacológicamente, daremos los nombres de las mismas y sus correspondientes series y sub-series.

El ácido araquidónico es el precursor de las prostaglandinas de la serie 2.



- PGE₁ : Acido 11 α , 15 α -dihidroxi-9oxo-prost-13-enoico
- PGE₂ : Acido 11 α , 15 α -dihidroxi-9oxo-prost-13,5-dienoico
- PGE₃ : Acido 11 α , 15 α -dihidroxi-9oxo-prost-13,5-17-trienoico
- PGF_{1 α} : Acido 9 α , 11 α , 15 α -trihidroxi-prost-13-enoico
- PGF_{1 β} : Acido 9 β , 11 α , 15 α -trihidroxi-prost-13-enoico
- PGF_{2 α} : Acido 9 α , 11 α , 15 α -trihidroxi-prost-13,5-dienoico
- PGF_{3 α} : Acido 9 α , 11 α , 15 α -trihidroxi-prost-13,5,17-trienoico
- PGF_{3 β} : Acido 9 β , 11 α , 15 α -trihidroxi-prost-13,5,17-trienoico

Ensayos farmacológicos de PGE y PGF de las tres series revelaron que las funciones oxigenadas en C₉, C₁₁ y C₁₅ con la configuración antes señalada eran los requerimientos mínimos para que la acción biológica se manifestara, según el tipo de prostaglandina considerada⁹.

La eliminación de la función 11 α -hidroxi, disminuye los efectos sobre la irritación gástrica y se eliminan los trastornos diarreicos¹⁰. Un efecto similar ocurre con la saturación del doble enlace C₁₃–C₁₄.

La reducción del doble enlace C₅–C₆ no modifica los efectos cualitativos en su actividad biológica, excepto en los procesos de agregación plaquetaria.

Prostaglandinas sintéticas, con el doble enlace C₁₃–C₁₄ en configuración *cis*, resultaron inactivas¹¹.

En el año 1971, Nakano estudió los efectos de la PGE₁ y sus tres metabolitos en la circulación sistémica y periférica en perros (15-ceto-PGE₁, dihidro PGE₁ y la 15-ceto-dihidro PGE₁) y demostró que los efectos hemodinámicos de estos metabolitos eran cualitativamente similares a los que presentaba la PGE₁ y aún la dihidro PGE₁ poseía una mayor potencia vasodilatadora. Estos resultados permiten sugerir que la inactivación de la PGE₁ durante la metabolización no es total, pero sí se demostró la oxidación de la función alcohólica en C₁₅ que promueve las ulteriores degradaciones¹².

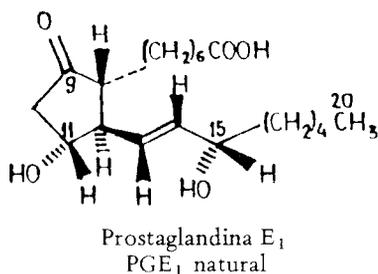
ANALOGOS ESTRUCTURALES CONFIGURACIONALES DE PROSTAGLANDINAS

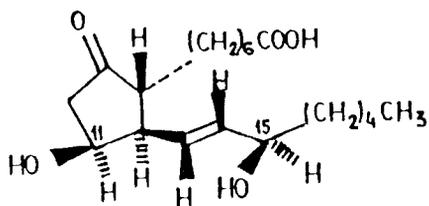
Las prostaglandinas A, E y F y sus correspondientes series (1, 2 y 3) fueron las primeras que se estudiaron para correlacionar con datos biológicos del laboratorio.

Para poder interpretar estos estudios estereoquímicos de prostaglandinas sintéticas, isómeras de las naturales, se usará una serie de prefijos, que ayudarán en el conocimiento de las formulaciones.

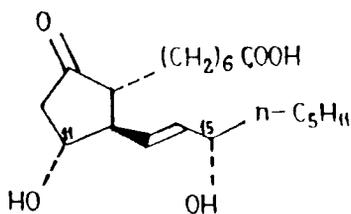
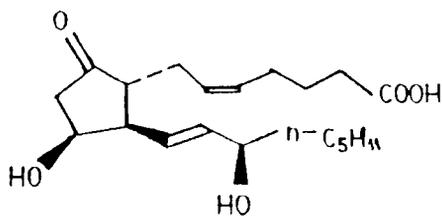
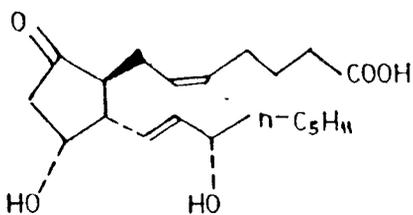
- Rac: se usa como prefijo de mezclas racémicas
- Ent: significa imagen especular
- Epi: cambio de configuración de un centro quiral (indicar la numeración del carbono afectado)
- Bis-epi: cuando se cambia la configuración de dos carbonos
- Ent-epi: imágenes especulares de los epi y bis-epi derivados
- Iso: cambio de configuración de los C₈ y C₁₂ (cabezas de puente)

A continuación se incluyen algunos ejemplos con fórmulas configuracionales.



11,15-bis-epi-prostaglandina E₁

Es conveniente acostumbrarse a visualizar fórmulas configuracionales simplificadas en las que no se representa el cuarto sustituyente del centro quiral.

PGE₁ natural11,15-bis-epi PGE₂Ent de la 11,15-bis-epi PGE₂
(isoprostaglandina PGE₂)

En el año 1969 Ramwell *et al.* ensayaron la actividad biológica de prostaglandinas naturales, sus racematos, epiderivados y ent-derivados de las familias PGE₁, PGA₁ y

PGF_{1α} obtenidos por síntesis química¹³. Los tests biológicos se realizaron sobre una amplia gama de efectos de las prostaglandinas antes indicadas, usando concentraciones que se detallan en las Tablas 1 y 2.

La síntesis y confirmación de las estructuras de las prostaglandinas ensayadas fue realizada por Corey *et al.* mediante métodos químicos y espectrofotométricos¹⁴.

Comparando las respuestas farmacológicas obtenidas por Ramwell *et al.*¹³, los racematos tienen aproximadamente un 50% menos de acción que las prostaglandinas naturales. Este resultado confirmaría cómo la estereoquímica de un prototipo activo está involucrada en la acción biológica.

En los 15-epiderivados la actividad decrece aún más. También es de esperar que los Ent derivados de las prostaglandinas naturales demuestren bajas respuestas farmacológicas.

Lo que se observa es que la actividad farmacológica demuestra cierta especificidad para una respuesta farmacológica específica de acuerdo al órgano ensayado.

En la década 1960-1970 se realizaron estudios sobre el metabolismo de prostaglandinas naturales considerándose que tiene lugar en el mismo tejido u órgano que la elabora, justificando así su rápida desaparición, hecho que por otra parte constituye uno de los inconvenientes de la utilización de estos autacoides como fármacos.

	PGE ₁	PGA ₁	PGF _{1α}
Utero de rata (ng/ml)	2	20	4
Ileon de cobayo (ng/ml)	10	2.500	2.000
Yeyuno de conejo (ng/ml)	--	--	--
Presión sanguínea en ratas (ng/ml)	0,125	0,125	0,25

Tabla 1. Concentración de Prostaglandinas estándares en preparaciones farmacológicas.

Prostaglandinas	Utero de ratas	Hleon de cobayo	Yeyuno de conejo	Presión sanguínea en ratas
Natural PGE ₁	1,00	1,00	1,00	1,00
Rac-PGE ₁	0,44 ± 0,06	0,5	0,4	0,57
Ent-PGE ₁	0,001	--	0,0013	--
Natural 15-epi PGE ₁	0,008 ± 0,001	0,02	--	0,05
Rac-15-epi-PGE ₁	0,04 ± 0,007*	0,06	--	0,05
Rac-11-epi-PGE ₁	0,13 ± 0,01	0,036	0,12 ± 0,02	0,05
Rac-11,15-epi PGE ₁	1,00 ± 0,2*	0,1	0,4 ± 1,6	0,04
Natural PGA ₁	1,00	--	1,00	1,00
Rac-PGA ₁	0,73 ± 0,06	--	0,53	1,00
Natural 15-epi PGA ₁	0,42	--	--	0,16
Rac-15-epi PGA ₁	1,00	--	2,00	0,16
Natural PGF _{1α}	1,00	1,00	1,00	--
Rac-PGF _{1α}	0,45 ± 0,09	0,56	0,4	--

Tabla 2. Ensayos cruzados de PGE₁, PGA₁ y PGF_{1α}, naturales y sintéticas.

* La curva de log. dosis-respuesta se desvía significativamente de la obtenida por la PGE₁ natural. La potencia se expresa en relación a la Prostaglandina predecesora (= 1.00) dentro de cada grupo (± E.S., si se tiene, n = 4).

Los estudios realizados con prostaglandinas naturales y de síntesis y sus correspondientes esteroisómeros demostraron que la respuesta farmacológica estaría afectada cuantitativamente por la metabolización, que ocurriría *in situ*.

La degradación ocurre en varias etapas mediante sistemas enzimáticos específicos. Según ensayos realizados con la PGE₂ el proceso ocurriría en las siguientes etapas¹⁵:

- 1) Oxidación de la función alcohólica en C₁₅ a función cetona por la 15-OH prostaglandina dehidrogenasa¹⁶.
- 2) Saturación del doble enlace C₁₃-C₁₄ por la Δ₁₃ prostaglandina reductasa, produciendo la 15-ceto-dihidro PGE₂¹⁷.
- 3) Reacciones de β-oxidación en la cadena carboxílica, obteniéndose el ácido 7α OH-5,11 diceto-ω carboxil-tetranor prostandioico¹⁸.

Los ensayos biológicos de metabolización realizados con PGA₁, PGE₂ y PGF_{1α} y sus correspondientes esteroisómeros rea-

lizados con similares homogeneizados enzimáticos parecían tener distinta especificidad según el tipo de isómero ensayado.

En el año 1972 Corey *et al.*¹⁹ estudiaron la potencia de la PGE₂ y sus correspondientes Epi y Ent-derivados sobre la contracción en la musculatura lisa, cuyos resultados se representan en la Tabla 3.

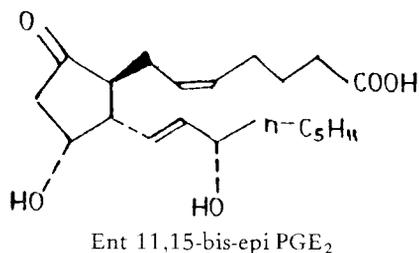
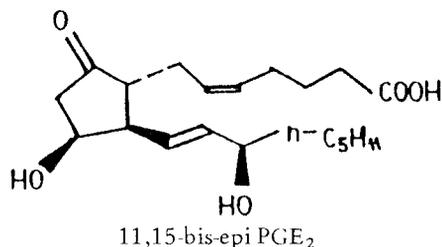
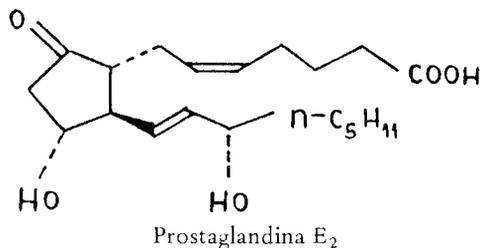
Prostaglandina	Utero de ratas	Colon de cobayo
PGE ₂ (standard)	1,00	1,0
11,15-Epi-PGE ₂ ^a	0,011-0,012 ^b	0,01-0,02 ^b
Ent-11,15-Epi-PGE ₂ ^c	0,50-0,55 ^b	0,18-0,20 ^b

a: Concentración en rangos de 50-100 ng/ml
b: Rango de potencia, que cubre resultados frente a diferentes especies musculares
c: Concentración en rangos de 1-4 ng/ml

Tabla 3. Potencias relativas de Prostaglandinas en la concentración del músculo liso¹⁹.

Llama la atención la elevada actividad biológica de la Ent-11,15-bis-epi PGE₂. Corey lo explica por el cambio conformacio-

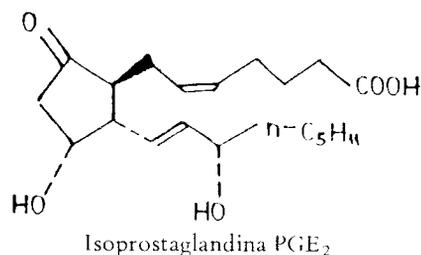
nal de las cadenas laterales, como consecuencia de la inversión de la configuración de los C_8 y C_{12} que forman la cabeza de puente. Por otra parte, observando las representaciones estructurales, la configuración de los C_{11} y C_{15} se ha retenido (configuración α , como en la natural).



En base a los resultados se deduce: a) una mejor interacción con los receptores por el cambio configuracional y conformacional que ha sufrido la molécula de PGE_2 ; b) se ha convertido en un sustrato no específico al ataque enzimático de la PGE_2 = deshidrogenasa y como resultado de ello no se inicia la metabolización, por lo menos en esta etapa.

A estos análogos estructurales de prostaglandinas que solamente varían en la confi-

guración que adquiere la cabeza de puente se los llamó isoprostaglandinas.



Con el trabajo de Cooper y Yankee²⁰ comienza en 1974 una etapa de síntesis de análogos estructurales de prostaglandinas, cambiando no sólo la configuración de los centros quirales de las prostaglandinas naturales, sino también la funcionalización del ciclo y las cadenas laterales.

CONFORMACIONES DE PROSTAGLANDINAS

La falta de rigidez de las moléculas de prostaglandinas ha dado motivo a que los estudios que correlacionan estructura-actividad con los estados conformacionales sean bastante complicados.

Las cadenas que se unen al ciclopentano a través de la cabeza de puente C_8-C_{12} tienen configuración opuesta (α para la que posee la función carboxílica terminal y β para la hidroxilada en C_{15}).

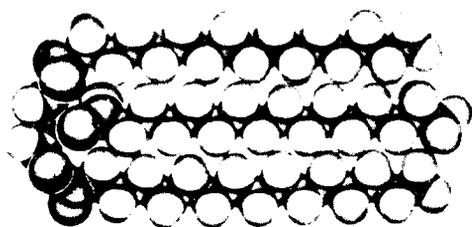
Son innumerables los arreglos espaciales posibles de los átomos de carbono de las cadenas laterales que se producen por rotación en torno a enlaces simples, sobre todo en aquellas prostaglandinas de la serie 1 (un doble enlace *trans* entre $C_{13}-C_{14}$). Se deduce que las de la serie 3 serán las más rígidas y las de la serie 2 serán intermedias. Esto explica que una prostaglandina estructuralmente definida, frente a receptores específicos, pueda producir respuestas distintas de acuerdo a la conformación que adopte al fijarse en el receptor. Este comportamiento se correlacionó con otras sustancias endógenas,

La histamina fue estudiada por Ganellin²¹, quien relacionó conformación con acción farmacológica, demostrando en derivados alquilados, en los carbonos y en el nitrógeno de la cadena lateral, mediante cálculos matemáticos de la teoría de orbitales y métodos espectrofotométricos de resonancia magnética nuclear²², que en la nueva conformación preferida frente a receptores H₁ las cadenas laterales adquirirían la conformación "staggered", provocando la contracción de la musculatura lisa, y que frente a los receptores H₂ la conformación era la "gauche" y como respuesta el incremento de la acidez gástrica.

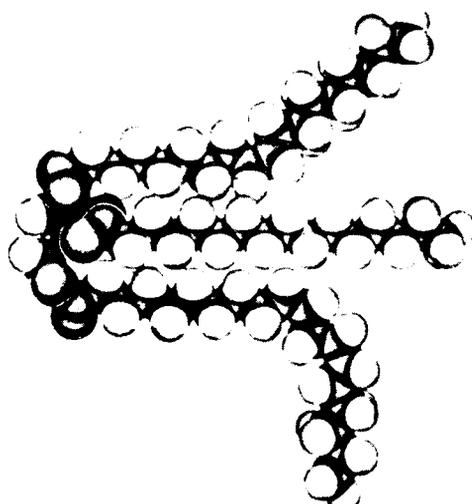
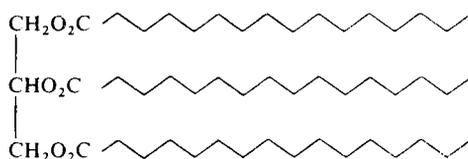
Al estudiarse en el estado cristalino la PGE₁ y la PGF_{1β} se observó que las cadenas laterales de ambas permanecen extendidas²³, mostrando cierta similitud con lo

que ocurre en los ácidos grasos saturados²⁴. La configuración de los dobles enlaces en los ácidos grasos no saturados es *cis*, lo que afecta a la conformación de las cadenas alifáticas. Un ácido graso saturado forma cadenas en zig-zag, que en estado cristalino se ajustan en forma compacta y producen altas atracciones de van der Waals, por consiguiente, las grasas saturadas son sólidas. La presencia de algunos dobles enlaces *cis* en la cadena impide a las moléculas formar una red compacta por lo que tienden a enrollarse, en consecuencia los triglicéridos poliinsaturados tienden a presentarse como aceites.

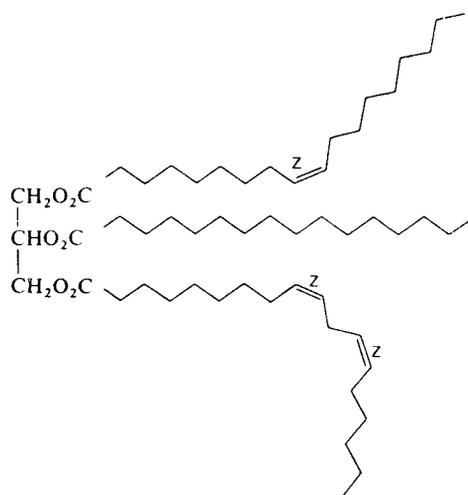
La PGE₂ también cristaliza en la conformación extendida, pero la presencia del doble enlace *cis* entre los C₅-C₆ crea un impedimento para que tenga lugar la rotación

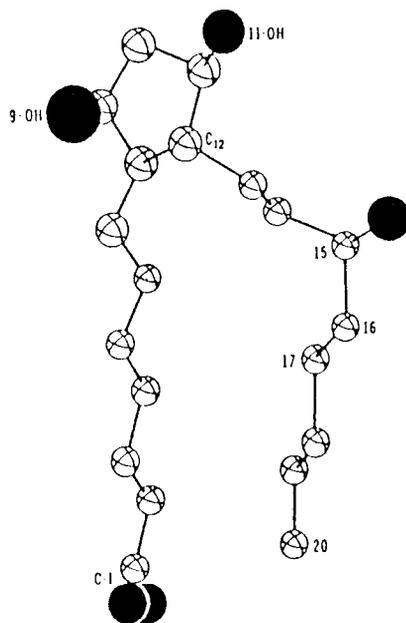
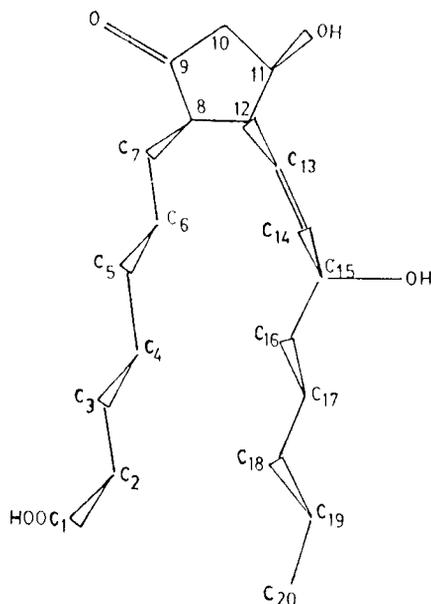


Un triglicérido saturado se puede ajustar a una red sólida.



Un triglicérido insaturado no se ajusta tan bien a una red sólida.





de las cadenas laterales, probablemente inducido por la presencia del hidroxilo en C_{15} .

La presencia de sustituyentes en las cadenas laterales puede fijar la conformación (efectos dipolo), pero también distorsionarlas (efectos estéricos).

En la ilustración de arriba se representa la $PGF_{1\alpha}$ de uniones interatómicas (izquierda) y de centros (derecha).

En la representación se observa que la cadena carboxílica es toda *trans* con respecto a la unión C_9-C_{10} del ciclo. El doble enlace $C_{13}-C_{14}$ eclipsa a C_{12} y C_{15} . El resto pentilo de esa cadena, $C_{16}-C_{20}$ es *trans* con respecto a la unión $C_{14}-C_{15}$. La función carboxílica terminal (C_1) está en *cis* con la función cetona C_9 del ciclo y la unión C_7-C_8 .

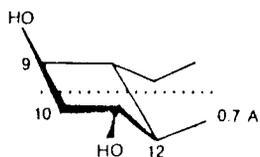
Chachaty *et al.*²⁵ estudiaron los efectos de los sustituyentes en cadenas alifáticas saturadas, midiendo los tiempos de relajación por espectroscopía de C^{13} , que aplicaron a prostaglandinas de la serie 1, en las condi-

ciones experimentales ensayadas para ácidos grasos. Siguiendo una metodología similar, Conover y Fried²⁶ lo aplican a las prostaglandinas de la serie $F_{2\alpha}$ y $F_{3\alpha}$.

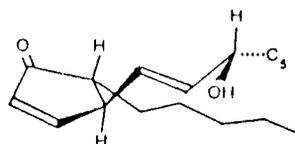
Es interesante conocer la conformación del ciclo pentagonal. En la prostaglandina F_{β} el anillo pentagonal se encuentra en un plano y las cadenas laterales se extienden en conformación zig-zag. El entrecruzamiento de las cadenas laterales de C_{12} ocurre en la prostaglandina A, provocado por el doble enlace $C_{10}-C_{11}$.

En el caso de la prostaglandina A_1 , tres centros con hibridación sp_2 , hacen que el estado conformacional de la misma se diferencie aun más de lo esperado.

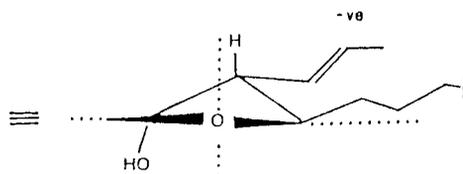
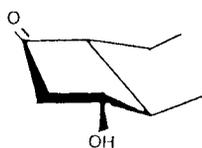
Los valores obtenidos dan una idea de la mayor rigidez, indicada por los centros de no saturación, mientras que las partes terminales: C_1-C_5 y $C_{15}-C_{20}$ demostraron ser mucho más flexibles que el resto de la molécula, que presentaba una rigidez similar a la de un sistema bicíclico.



PGF β



PGA



CONCLUSIONES

La diferente actividad farmacológica de prototipos activos que presentan actividad óptica, constituye la mejor evidencia de que ciertos requerimientos estructurales son indispensables para lograr especificidad en la acción biológica.

Las prostaglandinas naturales y en particular las de las familias E y F presentan 4 y 5 centros quirales, respectivamente, lo que nos da una idea de los isómeros posibles.

Los datos farmacológicos demostraron que los distintos esteroisómeros obtenidos por síntesis no tenían que mantener la configuración absoluta de todos los centros

quirales presentes en las prostaglandinas naturales, aunque la inversión o eliminación de algunos de ellos reducía la actividad en los ensayos farmacológicos.

Los ent-derivados de las 11,15 bis-epi-prostaglandinas E y F de distintas series resultaron ser más activas.

El cambio configuracional de los C₈ y C₁₂, que forman la cabeza de puente, modifica el estado conformacional de las prostaglandinas y se supone que con ello se logra una mejor interacción frente a los receptores y la convierte en un sustrato no específico al ataque enzimático responsable de su rápida metabolización.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Von Euler, V.S. (1936) *J. Physiol.* 88: 213-34
2. Goldblatt, M.W. (1933) *J. Physiol.* 84: 208-18
3. Bergström, S. y J. Sjörrall (1960) *Acta Chem. Scand.* 14: 1693-700
4. Bergström, S. y J. Sjörrall (1960) *Acta Chem. Scand.* 14: 1701-5
5. Samuelsson, S. (1963) *J. Am. Chem. Soc.* 85: 1878-9
6. Samuelsson, B. y G. Stållberg (1963) *Acta Chem. Scand.* 17: 810-6
7. Mitra, A. (1967) *The synthesis of Prostaglandins*, John Wiley, New York

8. Wolff, M.E. (1979) *Burger's Medicinal Chemistry*, John Wiley, 4th. Ed., Part II
9. Anderson, N.H. y P.W. Ramwell (1974) *Arch. Intern. Med.* 133: 30-50
10. Brookes, I.G. y R.C. Marshall (1974) *J. Pharm. Pharmacol.* 26 (suppl.): 80-1
11. Kluge, A.F., K.G. Untch y J.H. Fried (1972) *J. Am. Chem. Soc.* 94: 9256-8
12. Nakano, J. (1971) *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 136: 1265-8
13. Ramwell, P.J., J.E. Shaw, E.J. Corey y A. Anderson (1969) *Nature* 221: 1251-3
14. Corey, E.J., N.H. Anderson, R.M. Paust, E. Vedjels, I. Vlatas y R.E. Winter (1968) *J. Am. Chem. Soc.* 90: 3245-7
15. Shio, H., P.W. Ramwell, N.J. Anderson y E.J. Corey (1970) *Experientia* 26: 355-7
16. Anggard, E. y B. Samuelsson (1964) *J. Biol. Chem.* 239: 4097-4102
17. Anggard, E. y B. Samuelsson (1966) *Arkiv. Kemi* 25: 293-5
18. Dawson, W., P.W. Ramwell y J. Shaw (1968) *J. Pharm.* 34: 668 P
19. Corey, E.J. y S. Terashima (1972) *J. Org. Chem. Commun.* 37, Nº 19, 4A: 3043-4
20. Cooper, E.L. y E.W. Yankee (1974) *J. Am. Chem. Soc.* 96: 5876-94
21. Ganellín, C.R. (1973) *J. Med. Chem.* 16: 620-3
22. Ganellín, C.R. y E.S. Pepper (1973) *J. Med. Chem.* 16: 610-3
23. Hoyland, J.R. y L.B. Kier (1972) *J. Med. Chem.* 15: 84-6
24. Brown, W.J. y J.A. Mc Clair (1981) *Introduction to Organic and Biochemistry*, Ed. Willard Grant Press, Boston, III Ed.
25. Chachaty, C., Z. Wolkowsky, F. Piriow y G. Luckas (1973) *Chem. Commun.* 1973: 951-4
26. Conover, W. y J. Fried (1974) *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 71: 2157-65