



322215

P - 31.093

OA/4608-612

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

d e

PATENTE D E INVENCION

formulada el 25 de Enero de 1.966, con el número 322.215

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de N.V. ORGANON, entidad holandesa, establecida  
en Kloosterstraat 6, Oss, Holanda, por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPOSICIONES QUE TIE-  
NEN PROPIEDADES PROGESTACIONALES".

=====

El invento se refiere a un procedimiento para la  
fabricación de preparaciones con actividad de progesterona,  
particularmente con actividad de progesterona prolongada, y  
a los productos formados relacionados con actividad terapéu-  
tica.

5

Un artículo de R.E. Marker y H.M. Crooks en Journ.  
A.m. Chem. Soc. 64, 1.280 (1.942) describe la preparación  
de algunas 16-alcohol-pregnenolonas, entre ellas los deriva-  
dos 16-isopropilicos y 16-t.butilicos, estableciendo que las  
16-alcohol-pregnenolonas relacionadas habián sido converti-

10

322215  
322215



das en los correspondientes derivados de progesterona por oxidación.

5 En un artículo en *Endocrinology*, 51, 21-25 (1952) referente a la influencia protectora de determinados esteroides contra la actividad tóxica de las proteínas, inyectados en ratas adrenalectomizadas, se afirma entre paréntesis que la 16-etil-progesterona es inactiva.

10 Aunque el grupo de las 16-alcohol-progesteronas, cuyo grupo alcohol contiene 2-4 átomos de carbono ha sido conocido consecuentemente ya desde hace largo tiempo a partir de la bibliografía, hasta ahora no se han descrito actividades biológicas de estos compuestos.

15 Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que la introducción de un grupo 16 alfa-alcohol con 2-4 átomos de carbono en la progesterona conduce a derivados con una actividad considerablemente más larga que la progesterona propiamente dicha e incluso considerablemente más larga que la 16 alfa-metil-progesterona muy estrechamente relacionada.

20 El hecho de que las 16 alfa-alcohol-progesteronas relacionadas tengan una actividad prolongada es por esto también tan sorprendente a causa de que hasta ahora una actividad prolongada se podía alcanzar solo por esterificación de un hidroxí-esteroide con actividad de progesterona, por ejemplo de 17 alfa-hidroxí-progesterona o de derivados  
25 de ésta.

30 En lo que sigue el término "actividad de progesterona" será sustituido por el término más comunmente utilizado de "actividad progestativa", el cual termino deberá ser entendido también como comprendiendo las actividades periféricas de la progesterona.



Una actividad progestativa prolongada puede ser demostrada por el ensayo de Clauberg-Junkmann, el ensayo de Deciduoma y el ensayo de Mantenimiento del embarazo.

El ensayo primeramente mencionado se lleva a cabo tratando conejos hembras no maduros durante 6 días con 0,5 mg de estradiol y después con 0,005 mg de estradiol por día. Al séptimo día se administra una dosis del compuesto a ensayar, después de cuyos 7 días se separa parte del útero para el examen histológico del endometrio. El grado de desarrollo progestativo está indicado por: -, -/±, ±, ±/+, +, siendo consideradas las tres últimas, como una reacción progestativa positiva. Esta escala se corresponde prácticamente con la de Mc. Phail.

A título de ilustración se dan seguidamente los resultados de algunos experimentos farmacológicos comparativos en el ensayo de Clauberg-Junkmann llevados a cabo entre la progesterona y la 16 alfa-metil-progesterona por una parte y dos de los compuestos de acuerdo con el invento por otra parte.

20 Ensayo de Clauberg-Junkmann

TABLA I

Compuesto (1 x 5 mg s.c.)	Desarrollo del endometrio (después de 7 días)
Progesterona	-,-
16 alfa-metil-progesterona	-/±; -/±
16 alfa-etil-progesterona	±; ±; ±/±; ±/±; +; ±; ±/±; ±/±
16 alfa-isopropil-progesterona	±/±; ±/±

322215

2 MAR



El ensayo de Deciduoma se lleva a cabo con ratones hembras castrados. Un día después de la castración se administra a los ratones una dosis del compuesto a ensayar. Cinco días después de la castración el útero es lesionado y 3 días después es retirado para el examen histológico. El grado de desarrollo del Deciduoma está indicado por un índice de Deciduoma (I.D.), que puede tener valores de 0 a 4, significando un I.D. de 2-4 una actividad progestativa de buena a muy buena.

10 Ensayo de Deciduoma

TABLA II

Compuesto (1x5 mg s.c.)	Índice de Deciduoma
Progesterona	0.0
16 alfa-metil-progesterona	1.0
16 alfa-etil-progesterona	3.8
16 alfa-isopropil-progesterona	3.2

El ensayo del mantenimiento del embarazo se efectúa sobre ratas preñadas que son castradas al décimo día del embarazo y a las que se administra una cierta dosis del compuesto a ensayar en los días 8º y 15º del embarazo. Hacia el final del embarazo, en el día 21º, se efectúa la cesárea y se anota el número de fetos vivos. La actividad de soporte del compuesto aplicado se expresa en el porcentaje de fetos vivos con relación a los puntos de implantación encontrados en la castración.

322215

2 MAR 1966



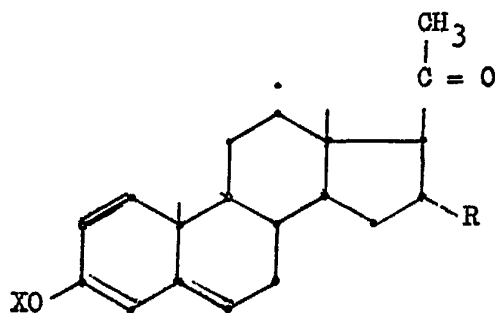
Ensayo de mantenimiento del embarazo prolongado

TABLA III

5	Compuesto (2x100 mg s.c.)	N Puntos de impl.	n Fetos vivos	Porcentaje de mante- nimiento
	Progesterona	50	2	4
	16 alfa-metil progesterona	60	17	28
	16 alfa-etil progesterona	41	34	83

10 La 16 alfa-etil-progesterona mantuvo el embara-  
zo incluso por administración de solamente una dosis de  
50 mg al 8º día (mantenimiento 45%). Junto con una pro-  
longada actividad progestativa, los compuestos de acuerdo  
con el invento tiene también una actividad progestativa  
aguda, así como una actividad de soporte del embarazo agu-  
15 da.

Las presentes 16 alfa-alcohol-progesteronas pue-  
den ser aplicadas también en forma de sus 3-enoléteres.  
Estos derivados no han sido descritos anteriormente en  
la bibliografía, de manera que el invento se refiere tam-  
20 bién a la fabricación de nuevos 3-enoléteres de fórmula:



322215

2



en la X es un radical hidrocarburo con 1 a 10 átomos de carbono, y R es un radical hidrocarburo alifático con 2 a 4 átomos de carbono.

5 Los presentes enoléteres pueden ser preparados por cualquier método de por sí conocido, por ejemplo haciendo reaccionar una 16 alfa-alcohol-progesterona con el alcohol correspondiente, posiblemente en presencia de un éster de ácido ortofórmico y un catalizador ácido. Otro método consistente en que una 16 alfa-alcohol-progesterona es convertida en el correspondiente 3-enoléter por  
10 medio de un ortoformiato de alcohol por ejemplo ortoformiato de metilo o de etilo, tratando después es éter con un alcohol superior, preferiblemente en presencia de un catalizador ácido, cuando tiene lugar una reacción de intercambio que conduce al correspondiente enoléter superior de la 16 alfa-alcohol-progesterona relacionada.  
15

Otro método consiste en que un 3-cetal del compuesto relacionado es disociado reductoramente, por ejemplo con un borohidruro de metal alcalino o un hidruro de aluminio y metal alcalino en presencia de un ácido de  
20 Lewis.

El enoléter de acuerdo con el invento ha sido derivado de un alcohol alifático, cicloalifático o aralifático con 1 a 10 átomos de carbón, por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, butanol, alcohol amílico, hexanol, alcohol octílico, alcohol caprílico, ciclopentanol, ciclohexanol, ciclopentanopropanol, ciclohexanoetanol y alcohol bencílico. Preferentemente se utiliza un enoléter derivado de un alcohol con 4 a 8 átomos de carbono.  
25

30 Entre el grupo de compuestos a aplicar de acuer-



do con el procedimiento del invento, la 16 alfa-etil-  
progesterona, la 16 alfa-isopropil-progesterona y los  
3-enoléteres de estos dos compuestos han mostrado ser  
los más activos habiendo dado especialmente la 16 alfa-  
5 etil-progesterona resultados muy favorables.

Las 16 alfa-alcohol-progesterona son activas  
por administración parenteral, mientras que los 3-enolé-  
teres de estos compuestos pueden ser administrados tanto  
parenteralmente y oralmente.

10 Para la administración parenteral los compues-  
tos son suspendidos, emulsificados o disueltos en un vehí-  
culo apropiado para dicha administración.

Los vehículos preferiblemente utilizados son  
aceites tales como aceite de sésamo, aceite de ricino,  
15 aceite de aráquida, oleato de etilo, aceite de oliva y  
similares, mezclados frecuentemente con solubilizadores  
tales como alcohol bencílico o benzoato de bencilo. La  
concentración de dichas preparaciones proyectadas para  
la administración parenteral es usualmente de 10 a 500  
20 mg/ml.

Las preparaciones proyectadas para administra-  
ción oral son preparadas usualmente en la forma de for-  
mas unitarias de dosificación sólida tales como tabletas,  
cápsulas y tabletas recubiertas, utilizando los materia-  
25 les auxiliares convencionales tales como lactosa, almi-  
dón, azúcar y glucosa, mezclados posiblemente con otros  
excipientes tales como gelatina, ácido esteárico, estea-  
rato de magnesio, talco y similares.

Las unidades de dosificación contienen usual-  
30 mente de 5 a 400 mg. de la sustancia activa.

322215



El invento es ilustrado más aún por los siguientes ejemplos.

A. Preparación de 3-enoléteres

Ejemplo 1: A una mezcla de 4,68 g de 16 alfa-etil-progesterona en 6,2 ml de dioxano se añaden 2,55 ml de ortoformiato de etilo, 8 ml de etanol absoluto y 50 ml de ácido paratoluenosulfónico, después de lo cual la mezcla es agitada a la temperatura ambiente durante 1 hora, después de lo cual se añaden unas pocas gotas de piridina y el disolvente es evaporado a presión reducida para obtener el 3-enoletiléter de 16 alfa-etil-progesterona, que puede ser purificado más aún por recristalización a partir de metanol/agua.

Reemplazando el ortoformiato de etilo por una cantidad equivalente de ortoformiato de metilo se obtiene el correspondiente 3-enol-metiléter.

De una manera análoga se obtienen los correspondientes 3-enoléter partiendo de la 16 alfa-isopropilprogesterona y de la 16-n-progesterona.

Ejemplo 2.- Una mezcla de 3,95 g de 16 alfa-etil-progesterona-3-enoletiléter, 12 ml de ciclopentanol y 75 mg de ácido paratolueno-sulfónico es hervida durante 30 minutos cuando es evaporado el etanol liberado durante la reacción. Después de la adición de unas pocas gotas de piridina la solución remanente es evaporada hasta pequeño volumen a presión reducida, es recogida en éter, filtrada y evaporada hasta sequedad, después de lo cual el residuo es recristalizado a partir de metanol para obtener el 16 alfa-etil-progesterona-3-enolciclopentiléter.



De una manera análoga se preparan los correspondientes 3-enoléteres de 16 alfa-etil-progesterona reemplazando el ciclopentanol por alcohol n-amílico o ciclohexano.

5 Ejemplo 3: Una mezcla de 2,6 g de 16 alfa-isopropil-progesterona, 400 ml de benceno absoluto, 2,4 ml de ciclo-  
 pentanol y 120 mg de ácido dinitrobenceno-sulfónico es  
 puesta al reflujo durante 15 horas cuando el agua for-  
 mada durante la reacción es separada. Después de enfriar  
 10 y añadir unas pocas gotas de piridina, el disolvente es  
 evaporado a presión reducida, después de lo cual el re-  
 siduo es recristalizado a partir de una mezcla de agua y  
 metanol para obtener el 3-enolciclopentiléter de 16 alfa-  
 isopropil-progesterona.

15 De una manera análoga se obtienen los corres-  
 pondientes 3-enoléteres utilizando hexanol o butanol.

#### B. Fabricación de las preparaciones

##### Ejemplo 1: Composición por ampolla:

20	16 alfa-etil-progesterona	250 mg
	benzoato de bencilo	460 "
	alcohol bencílico	50 "
	aceite de ricino hasta	1 ml

25 El esteroide es disuelto en una mezcla de al-  
 cohol bencílico y benzoato de bencilo calentando suave-  
 mente sobre un baño de agua, después de lo cual se añade  
 el aceite de ricino también calentado en un baño de agua.  
 La solución así obtenida es filtrada a través de un fil-  
 30 tro de vidrio O2, es distribuída en ampollas y esterili-  
 zada.

322215

2 MAR



Ejemplo 2: Composición por ampolla:

16 alfa-isopropil-progesterona	150 mg
alcohol bencílico	100 "
aceite de aráquida hasta	1 ml

5                    La 16 alfa-isopropil-progesterona es disuelta en alcohol bencílico, después de lo cual se añade el aceite de aráquida.

Después de la filtración la solución es dispensada en ampollas, que son seguidamente esterilizadas.

10                  Ejemplo 3: Composición por vial:

16 alfa-butil-progesterona	100 mg
carboximetilcelulosa de sodio	5 "
Polysorbate 80 (U.S.P.)	1,5 mg.
fosfato monosódico	11,5 "
15                  fosfato disódico	3 "
alcohol bencílico	10 "
beta-propiolactona	0,25"
agua (para inyección) hasta	1 ml

20                    La 16 alfa-butil-progesterona es molida en un molino de bolas con parte de una suspensión líquida, compuesta de una solución de la carboximetilcelulosa de sodio, el Polysorbate 80, el fosfato monosódico y el disódico y el alcohol bencílico en la cantidad calculada de agua para inyección. Cuando los cristales han obtenido el tamaño máximo deseado de partículas, el contenido del molino de bolas es completado con la suspensión de líquido hasta el volumen calculado. Seguidamente se  
25                    añade la beta-propiolactona mientras se agita y la sus-



pensión obtenida es distribuida asépticamente en viales marcados "ad us. vetr."

Ejemplo 4: Composición por tableta

	16 alfa-etil-progesterona-3-enolciclo-	
5	pentiléter	50 mg
	almidón de patata	20 "
	estearato de magnesio	1 "
	edetato disódico	0,6"
	amilopectina	4 "
10	lactosa hasta	200 "

El esteróide es mezclado en forma micronizada con la lactosa y después es granulado con una solución del edetato disódico y la amilopectina en agua. Después de se-

15 car el granulado, se añaden el almidón de patata y el estearato de magnesio, después de lo cual se prensan tabletas de 200 mg cada una a partir de la mezcla homogénea.

Ejemplo 5: Composición por ampolla:

	16 alfa-isopropil-progesterona-3-enol-	
20	butiléter	160 mg
	benzoato de bencilo	460 "
	aceite de ricino hasta	1 ml

La solución de la composición arriba mencionada es obtenida tal como se describe en el ejemplo 2, después

25 de lo cual es distribuida en ampollas y esterilizada.

Ejemplo 6: Composición por tableta

	16 alfa-isopropil-progesterona-3-	
	enolhexiléter	240 mg
	alfa-tocofenol	1,2 "
30	almidón de patata	42 "

322215



	Gealtine	6	mg
	glicerol	7	"
	estearato de magnesio	3,5	"
	talco	10	"
5	lactosa hasta	600	"

El esteriode es mezclado con la lactosa y parte del almidón de patata. Esta mezcla es granulada con una solución del glicerol y la gelatina en una cantidad apropiada de agua, en la que es emulsificado el alfa-tocopherol. Después de secar, el resto de los componentes es añadido al granulado, después de lo cual, a partir de la mezcla así obtenida, se prensan tabletas de 600 mg cada una.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Holanda, con fecha 28 de enero de 1965, bajo el número 65-01041, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de la presente solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Procedimiento para la preparación de composiciones que tienen propiedades progestacionales caracterizado porque como ingrediente esencial se usan una 16al-

2 MAR



322215

fa-alcohol-progesterona cuyo grupo alcoholo tiene 2-4 átomos de carbono, o un 3-enoletar de dicho derivado de progesterona.

5 2.- Procedimiento para la preparación de composiciones que tienen propiedades progestacionales caracterizado porque como ingrediente esencial se usa una 16alfa-alcohol-progesterona, cuyo grupo alcoholo tiene 2-4 átomos de carbono.

10 3.- Procedimiento para la preparación de composiciones que tienen propiedades progestacionales caracterizado porque como ingrediente esencial se usa 16-etil-progesterona.

15 4.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de 16alfa-alcohol-progesterona que pueden ser usados en el procedimiento según la reivindicación 1, que comprenden transformar una 16alfa-alcohol-progesterona, cuyo grupo alcoholo ha sido derivado de un radical de hidrocarburo alifático con 2-4 átomos de carbono, en el correspondiente 3-enoletar por cualquier método conocido de por sí.

20 5.- Procedimiento para la preparación de composiciones que tienen propiedades progestacionales.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

25 La presente Memoria consta de 13 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 2 MAR 1966

P.A.

Alberto de Elizabun  
Por Poder

RM