

330976



MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INTRODUCCION

SOLICITANTE: ORTHO PHARMACEUTICAL CORPORATION

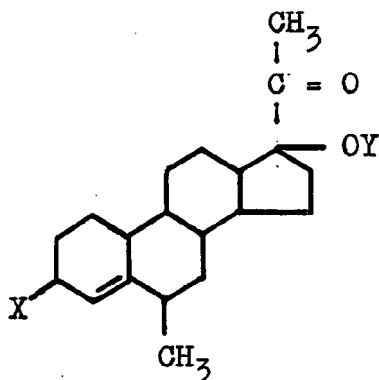
RESIDENCIA: RARITAN, New Jersey, EE.UU.

ENUNCIADO: "UN METODO DE PREPARAR NUEVOS DERIVA
DOS DE 6ALFA-METIL-17ALFA-HIDROXIPRO
GESTERONA".

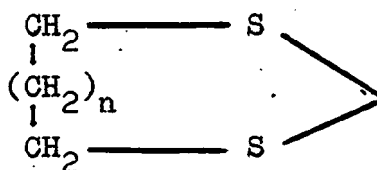
Prioridad: Patente n.º del



1 La presente invención se refiere a nuevos deriva-
dos de 6alfa-metil-4-pregnen-17alfa-ol-20-ona, que tienen
la estructura



en que Y es hidrógeno o alcoxi, y X es hidrógeno o el gru-
po



en que n es 0 ó 1.

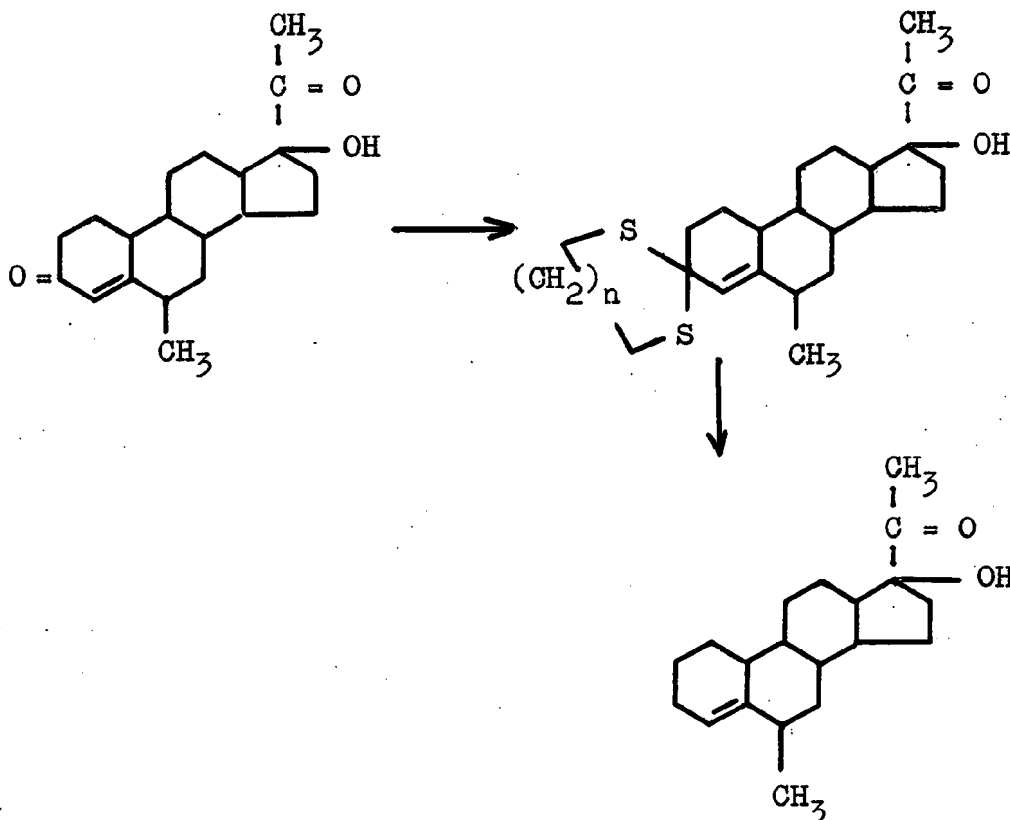
20 Los compuestos de la presente invención, por ejem-
plo, ésteres de 6alfa-metil-4-pregnen-17alfa-ol-20-ona y
los correspondientes 3-tioquetal-compuestos, tienen propie-
dades antiovulatorias. Los acetatos, por ejemplo, práctica-
mente no tienen propiedades estrógenas y no estimulan el
endometrio, y sin embargo, impiden la ovulación a niveles
25 más bajos que la 17alfa-etinilestra-4-en-17beta-ol-3-ona
o la 17alfa-etinil-5(10)-estren-17beta-ol-3-ona. Además -
los compuestos de la presente invención, administrados por
vía bucal, impiden la ovulación a niveles de dosificación
bien inferiores a los niveles en los cuales se manifiestan
efectos andrógenos. Los ésteres de la presente invención -
30 pueden ser administrados en formas de dosificación conven-
cionales, tales como píldoras, comprimidos, cápsulas, jara



1 bes o elixires, por vía bucal. Los productos de la presen-
te invención pueden ser preparados también en formas apro-
piadas para inyección.

5 Una finalidad de la presente invención consiste
en proveer un abortifaciente que tenga efectos secundarios
mínimos.

10 Un material inicial para los compuestos de la -
presente invención es 6alfa-metil-17alfa-hidroxiprogeste-
rona que se convierte en el 6alfa-metil-4-pregnen-17alfa-
ol-20-ona-3-tioquetal, que, de desearse así, puede ser re-
ducido a su vez a 6alfa-metil-4-pregnen-17alfa-ol-20-ona
mediante el siguiente orden de sucesión de reacciones:

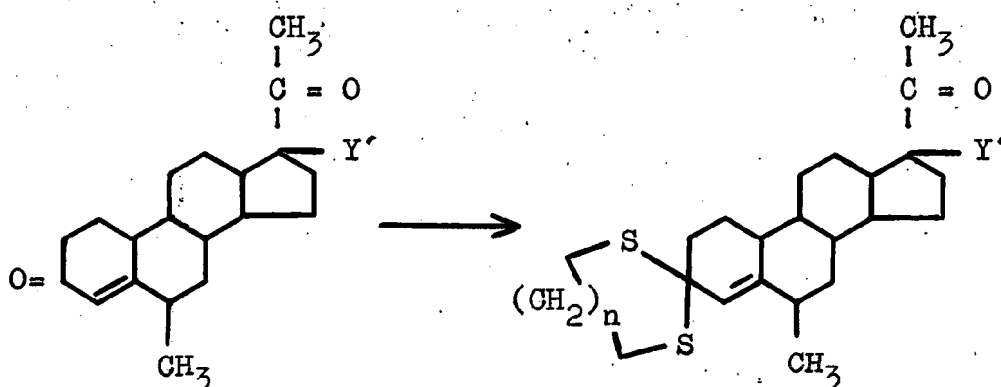


30 El alcohol libre así obtenido tiene poco efecto
antiovulatorio, pero puede ser esterificado mediante los
procedimientos que más adelante se describirán en la pre-



1 sente, para producir los ésteres de 6alfa-metil-4-pregnen-
17alfa-ol-20-ona.

 Los ésteres de 6alfa-metil-17alfa-hidroxi-proges-
terona pueden ser convertidos directamente en el 3-tioque-
5 tal deseado mediante el orden de sucesión de reacciones:



en que Y' es un radical aciloxi, y n es 0 ó 1.

Ejemplo 1

15 6alfa-metil-4-pregnen-17alfa-ol-20-ona-3-tioquetal

 Una mezcla de 1 g de 6alfa-metil-4-pregnen-17al-
fa-3,20-diona, 1 ml de etanoditiol, 2 ml de cloruro meti-
lénico y 1 g de hidrocioruro de piridina se agita suavemen-
te a temperatura de ambiente durante tres minutos. La reac-
ción se ahoga, agregando 30 ml de metanol y enfriando el -
20 recipiente en un baño de hielo durante 2 minutos. El preci-
pitado resultante se filtra, se lava con metanol helado y
se seca bajo vacío a temperatura de ambiente. El 6alfa-
metil-4-pregnen-17alfa-ol-20-ona-3-tioquetal así obtenido
25 puede ser recristalizado en metanol-dicloruro metilénico
de modo de proporcionar 0,9 g de un producto que se funde
a 186-188°C. La rotación óptica en cloroformo, α_D^{20} es
+99°.

Ejemplo 2

30 6alfa-metil-4-pregnen-17alfa-ol-20-ona



1 2 g del 6alfa-metil-4-pregnen-17alfa-ol-20-ona-
3-tioquetal obtenido de la manera arriba descrita, se in-
troducen en un recipiente con 200 ml de etanol al 95%, y
se le agregan 50 g de níquel Raney bajo etanol al 95%. El
5 contenido del recipiente se somete a reflujo, con agitación
durante la noche. Luego, la mezcla de reacción se enfría -
hasta temperatura de ambiente y se filtra. El filtrado se
evapora bajo vacío hasta sequedad, y el residuo sólido se
cristaliza en metanol-dicloruro de metileno, proporcionan-
do 0,95 g de 6alfa-metil-4-pregnen-17alfa-ol-20-ona que se
10 funde a 190-193°C. La rotación óptica en cloroformo, α_D^{20}
es +51°.

Análisis calculado para $C_{22}H_{34}O_2$: C, 79,94; H, 10,37, en-
contrado C, 79,95; H, 10,31.

15 Ejemplo 3

Acetato de 6alfa-metil-4-pregnen-17alfa-ol-20-ona

1,5 g de 6alfa-metil-4-pregnen-17alfa-ol-20-ona,
75 ml de ácido acético glacial, 15 ml de anhídrido acético
y 1,5 g de ácido p-toluenosulfónico se mezclan en un re-
20 cipiente y se dejan descansar durante la noche a tempera-
tura de ambiente. La mezcla de reacción se vierte en agua
helada y los cristales que se forman se recrystalizan en
metanol-dicloruro metilénico. Se recuperan 1,3 g de aceta-
to de 6alfa-metil-4-pregnen-17alfa-ol-20-ona que se funde
25 a 173-175°C. La rotación óptica en cloroformo α_D^{20} es -
+24°.

Análisis calculado para $C_{24}H_{36}O_3$: C, 77,37; H, 9,74;
encontrado : C, 77,18; H, 9,86;

30 Ejemplo 4

Propionato de 6alfa-metil-4-pregnen-17alfa-ol-20-ona



1 A una mezcla de 4,0 g de 6alfa-metil-4-pregnen-
17alfa-ol-20-ona, 200 ml de ácido propiónico y 40 ml de -
anhídrido propiónico se agregan 4 g de ácido p-toluenosul-
fónico. Dentro de 30 minutos se obtiene una solución clara.
5 La solución se deja descansar durante la noche a tempera-
tura de ambiente y luego se vierte en agua helada. La mez-
cla resultante se extrae con éter, y el aceite recuperado
del extracto etéreo se cristaliza en metanol. La recrista-
lización en metanol-cloruro metilénico proporciona 3,8 g
10 de propionato de 6alfa-metil-4-pregnen-17alfa-ol-20-ona -
que se funde a 143-144°C. La rotación óptica en cloroformo
alfa_D²⁰ es +35°.

Análisis calculado para C₂₅H₃₈O₃: C, 77,67; H, 9,91;
encontrado : C, 77,79; H, 9,97;

15 Ejemplo 5

Hexanoato de 6alfa-metil-4-pregnen-17alfa-ol-20-ona

2 g de 6alfa-metil-4-pregen-17alfa-ol-20-ona y
42,4 ml de anhídrido hexanoico se introducen en un reci-
piente de 3 golletes equipado con un tubo secante y un tu-
20 bo de admisión de nitrógeno. Se agregan 2 g de ácido p-to-
luenosulfónico. Después de descansar una hora a temperatu-
ra de ambiente, se obtiene una solución clara. La solución
se deja descansar cinco días a temperatura de ambiente ba-
jo nitrógeno. Luego se agregan 10 ml de piridina, y la mez-
25 cla se destila a vapor. El residuo que queda en el reci-
piente de destilación se extrae con éter y el extracto eté-
reo se lava hasta neutralidad. El extracto etéreo se seca
sobre sulfato de sodio y luego se evapora hasta sequedad.
El aceite castaño residual puede ser cromatografiado sobre
30 alúmina neutra y cristalizado en metanol dicloruro metilé



1 nico para proporcionar 1,5 g de hexanoato de 6alfa-metil-
4-pregnen-17alfa-ol-20-ona cristalizado, que se funde a -
78-79°C. La rotación óptica en cloroformo, α_D^{20} es +20°.
Análisis calculado para $C_{28}H_{44}O_3$: C, 78,45; H, 10,35;
5 encontrado : C, 78,09; H, 9,81;

Ejemplo 6

Propionato ciclopentílico de 6alfa-metil-4-pregnen-17alfa-
ol-20-ona.

10 A una mezcla de 1,0 g de 6alfa-metil-4-pregnen-
17alfa-ol-20-ona y 10 ml de ácido ciclopentilpropiónico se
agregan, de a gotas, 4 ml de anhídrido trifluoroacético.
La solución resultante se calienta bajo nitrógeno sobre ba
ño de vapor durante 15 minutos. La solución purpúrea así -
obtenida se vierte rápidamente en 500 ml de una solución -
15 de bicarbonato de sodio al 2%. La mezcla se agita durante
30 minutos y se extrae con dicloruro metilénico. El extrac-
to en dicloruro metilénico se lava hasta neutralidad con -
hidróxido de sodio acuoso al 5%, luego se lava con agua y
se seca sobre sulfato sódico anhidro. La solución en diclo-
20 ruro metilénico así obtenida se concentra y se cromatogra-
fia sobre alúmina neutra. La solución cromatografiada pro-
porciona 830 ml de propionato ciclopentílico de 6alfa-metil-
4-pregnen-17alfa-ol-20-ona cristalino, que se funde a 93-
95°C.

25 Análisis calculado para $C_{30}H_{46}O_3$: C, 79,24; H, 10,20
encontrado : C, 79,01; H, 10,27

Ejemplo 7

Acetato de 6alfa-metilprogesterona-17alfa-ol

30 A una suspensión agitada de 6,0 g de 6alfa-metil-
17alfa-hidroxi-progesterona en 50 g de ácido acético gla-



1 cial se agregan 12 ml de anhídrido trifluoroacético. Se -
produce una reacción moderadamente exotérmica y el sólido
se disuelve gradualmente. La solución se calienta sobre -
5 baño de vapor durante 15 minutos y luego se vierte con -
agitación en 600 g de hielo y agua. A ello se agregan 250 ml
de cloruro metilénico, y la mezcla se agita mientras se le
agrega bicarbonato potásico acuoso saturado hasta alcanzar
un pH fuertemente alcalino. La capa de cloruro metilénico
se separa y se lava tres veces con porciones de 200 ml -
10 frías de bicarbonato potásico al 10%. Después de secar con
sulfato de magnesio, la solución en cloruro metilénico se
concentra bajo vacío.

El residuo aceitoso del 17alfa-éster crudo se cro-
matografía sobre alúmina neutra para aislar el acetato de
15 6alfa-metil-progesterona-17alfa-ol puro, libre del 17-alfa-
hidroxi-compuesto, según lo indica el espectro infrarrojo.
El rendimiento del éster deseado es del 78% del teórico.

Ejemplo 8

Propionato de 6alfa-metil-progesterona-17alfa-ol

20 A una suspensión agitada de 6,0 g de 6alfa-metil-
17alfa-hidroxi-progesterona en 50 g de ácido propiónico se
agregan 12 ml de anhídrido trifluoroacético. Se produce -
una reacción moderadamente exotérmica y el sólido se di-
suelve gradualmente. La solución se calienta sobre baño -
25 de vapor durante 15 minutos y luego se vierte con agita-
ción en 600 g de hielo y agua. A ello se agregan 250 ml de
cloruro metilénico, y la mezcla se agita mientras se le -
agrega bicarbonato potásico acuoso saturado hasta alcanzar
un pH fuertemente alcalino. La capa de cloruro metilénico
se separa y se lava tres veces con porciones de 200 ml --
30



1 frías de bicarbonato potásico al 10%. Después de secar con sulfato de magnesio, la solución en cloruro metilénico se concentra bajo vacío.

5 El residuo aceitoso del 17alfa-éster crudo se - cromatografía sobre alúmina neutra para aislar el propiona to de 6alfa-metil-progesterona-17alfa-ol puro, libre del 17alfa-hidroxi-compuesto, según lo indica el espectro infra rojo. El rendimiento del éster deseado es un 65% del teó- rico.

10 Ejemplo 9

n-Valerato de 6alfa-metilprogesterona-17alfa-ol

15 A una suspensión agitada de 6,0 g de 6alfa-metil- 17alfa-hidroxi-progesterona en 50 g de ácido de n-valerato se agregan 12 ml de anhídrido trifluoroacético. Se produce una reacción moderadamente exotérmica y el sólido se disuel 20 ve gradualmente. La solución se calienta sobre baño de va- por durante 15 minutos y luego se vierte con agitación en 600 g de hielo y agua. A ello se agregan 250 ml de cloruro metilénico y la mezcla se agita mientras se le agrega bi- 25 carbonato potásico acuoso saturado, hasta alcanzar un pH fuertemente alcalino. La capa de cloruro metilénico se se- para y se lava tres veces con porciones de 200 ml frías de bicarbonato potásico al 10%. Después de secar con sulfato de magnesio, la solución en cloruro metilénico se concen- tra bajo vacío.

30 El residuo aceitoso del 17alfa-éster crudo se cro- matografía sobre alúmina neutra para aislar el n-valerato de 6alfa-metil-progesterona-17alfa-ol puro, libre del 17al- fa-hidroxi-compuesto, según lo indica el espectro infrarro jo. El rendimiento del éster deseado es el 71% del teórico.



1 Ejemplo 10

Propionato ciclopentílico de 6alfa-metil-progesterona-17alfa-ol.

5 A una suspensión agitada de 6,0 g de 6alfa-metil-17alfa-hidroxi-progesterona en 50 g de ácido ciclopentil-propiónico se agregan 12 ml de anhídrido trifluoroacético. Se produce una reacción moderadamente exotérmica y el sólido se disuelve gradualmente. La solución se calienta sobre baño de vapor durante 15 minutos y luego se vierte con agitación en 600 g de hielo y agua. A ello se agregan 250 ml de cloruro metilénico y la mezcla se agita mientras se le agrega bicarbonato potásico acuoso saturado hasta alcanzar un pH fuertemente alcalino. La capa de cloruro metilénico se separa y se lava tres veces con porciones de 200 ml -
10 frías de bicarbonato potásico al 10%. Después de secar con sulfato de magnesio, la solución en cloruro metilénico se concentra bajo vacío.

15 El residuo aceitoso del 17alfa-éster crudo se cromatografía sobre alúmina neutra para aislar el propionato ciclopentílico de 6alfa-metil-progesterona-17alfa-ol puro, libre del 17alfa-hidroxi-compuesto, según lo indica el espectro infrarrojo. El rendimiento del éster deseado es un 60% del teórico.

20 Ejemplo 11

25 n-Butirato de 6alfa-metilprogesterona-17alfa-ol

Mediante el procedimiento descrito en el precedente ejemplo 2, se obtiene, a partir de 50 g de ácido n-butírico, un rendimiento del 75% del deseado éster de ácido butírico.

30 Ejemplo 12



1 n-Hexanoato de Galfa-metil-progesterona-17alfa-ol

Mediante el procedimiento descrito en el precedente ejemplo 2 se obtiene, a partir de 50 g de ácido n-hexanoico, un rendimiento del 67% del deseado éster de ácido hexanoico.

5 Ejemplo 13

n-Octanoato de Galfa-metil-progesterona-17alfa-ol

Mediante el procedimiento descrito en el precedente ejemplo 2 se obtiene, a partir de 50 g de ácido n-octanoico, un rendimiento del 63% del deseado éster de ácido octanoico.

10 Ejemplo 14

n-Heptanoato de Galfa-metil-progesterona-17alfa-ol

Mediante el procedimiento descrito en el precedente ejemplo 2 se obtiene, a partir de 50 g de ácido n-heptanoico, un rendimiento del 67% del deseado éster de ácido heptanoico.

15 Ejemplo 15

Galfa-metil-17alfa-acetoxi-progesterona-3-etilenotioquetal

20 A una solución de 5 g de Galfa-metil-17alfa-acetoxi-progesterona en la cantidad mínima (5-15ml) de cloruro metilénico se agregan 5 ml de etanoditiol. Esta solución se agita y se enfría hasta 5°C, y luego se agregan en una sola porción 2 ml de cloruro de hidrógeno etéreo 1,5 N. 25 Después de cinco minutos a 5-10°C la mezcla de reacción se mantiene a 15-20°C durante diez minutos, y luego se le agregan 20-70 ml de metanol para precipitar el 3-etilenotioquetal. Después de congelar a 0°C durante treinta minutos, la suspensión se filtra y la torta de filtro se lava 30 con metanol frío.



1 El 3-etilenotioquetal deseado se obtiene así en un estado de gran pureza, con un rendimiento del 95% del teórico. El producto, después de su recristalización en acetona, se funde a 269-272°C con descomposición.

5 Ejemplo 16

6alfa-metil-17alfa-acetoxi-progesterona-3-propilenotioquetal

10 Se repite el procedimiento descrito en el precedente ejemplo 11, reemplazando los 5 ml de etanoditiol con un volumen equivalente de 1,3-propanoditiol.

El 3-propilenoditioquetal deseado se obtiene con un rendimiento del 76% del teórico; punto de fusión 250-257 °C con descomposición.

15 Ejemplo 17

Acetato de 6alfa-metil-3-bisetiltio-4-pregnen-17alfa-ol-20-ona

20 Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 11, reemplazando los 5 ml de etanoditiol con un volumen equivalente de mercaptán etílico. El deseado acetato de 6alfa-metil-3-bisetiltio-4-pregnen-17alfa-ol-20-ona se obtiene con un rendimiento del 92% del teórico.

Ejemplo 18

25 Propionato de 6alfa-metil-3-etilenotioquetal-4-pregnen-17alfa-ol-20-ona

Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 11, reemplazando los 5 g de 6alfa-metil-17alfa-acetoxi-progesterona con un peso equivalente de propionato de 6alfa-metil-progesterona-17alfa-ol.

30 El deseado propionato de 6alfa-metil-3-etilenotioquetal-4-pregnen-17alfa-ol-20-ona se obtiene con un rendi-



1 miento del 87% del teórico.

Ejemplo 19

n-Valerato de 6alfa-metil-3-etilenotioquetal-4-pregnen-
17alfa-ol-20-ona

5 Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo
11, reemplazando los 5 g de 6alfa-metil-17alfa-acetoxi-pro
gesterona con un peso equivalente de n-valerato de 6alfa-
metil-progesterona-17alfa-ol.

10 El deseado n-valerato de 6alfa-metil-3-etileno-
tioquetal-4-pregnen-17alfa-ol-20-ona se obtiene con un ren
dimiento del 80% del teórico.

Ejemplo 20

Propionato ciclopentílico de 6alfa-metil-3-etilenotioque-
tal-4-pregnen-17alfa-ol-20-ona

15 Se repite el procedimiento descrito en el ejem-
plo 11, reemplazando los 5 g de 6alfa-metil-17alfa-aceto-
xiprogesterona con un peso equivalente de propionato ciclo
pentílico de 6alfa-metilprogesterona-17alfa-ol.

20 El deseado propionato ciclopentílico de 6alfa-
metil-3-etilenotioquetal-4-pregnen-17alfa-ol-20-ona se ob-
tiene con un rendimiento del 83% del teórico.

Ejemplo 21

n-Butirato de 6alfa-metil-3-etilenotioquetal-4-pregnen-
17alfa-ol-20-ona

25 Se repite el procedimiento descrito en el ejem-
plo 11, reemplazando los 5 g de 6alfa-metil-17alfa-aceto-
xiprogesterona con un peso equivalente de n-butirato de
6alfa-metilprogesterona-17alfa-ol.

30 El deseado n-butirato de 6alfa-metil-3-etileno-
tioquetal-4-pregnen-17alfa-ol-20-ona se obtiene con un -



1 rendimiento del 76% del teórico.

Ejemplo 22

n-Hexanoato de 6alfa-metil-3-etilenotioquetal-4-pregnen-17alfa-ol-20-ona

5 Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 11, reemplazando los 5 g de 6alfa-metil-17alfa-acetoxiprogesterona con un peso equivalente de n-hexanoato de 6alfa-metil-progesterona-17alfa-ol.

10 El deseado n-hexanoato de 6alfa-metil-3-etilenotioquetal-4-pregnen-17alfa-ol-20-ona se obtiene con un rendimiento del 78% del teórico.

Ejemplo 23

n-Octanoato de 6alfa-metil-3-etilenotioquetal-4-pregnen-17alfa-ol-20-ona

15 Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 11, reemplazando los 5 g de 6alfa-metil-17alfa-acetoxiprogesterona con un peso equivalente de n-octanoato de 6alfa-metil-progesterona-17alfa-ol.

20 El deseado n-octanoato de 6alfa-metil-3-etilenotioquetal-4-pregnen-17alfa-ol-20-ona se obtiene con un rendimiento del 85% del teórico.

Ejemplo 24

n-Heptanoato de 6alfa-metil-3-etilenotioquetal-4-pregnen-17alfa-ol-20-ona

25 Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 11, reemplazando los 5 g de 6alfa-metil-17alfa-acetoxiprogesterona con un peso equivalente de n-heptanoato de 6alfa-metil-progesterona-17alfa-ol.

30 El deseado n-heptanoato de 6alfa-metil-3-etilenotioquetal-4-pregnen-17alfa-ol-20-ona se obtiene con un ren



1 dimiento del 67% del teórico.

5 En la literatura que trata de la inhibición de la ovulación, la expresión "inhibición de ovulación", es a menudo aplicada a un prolongado lapso de tiempo y acciones fisiológicas que pueden incluir la inhibición del desarrollo folicular mediante la administración prolongada de agentes inhibidores que generalmente operan por inhibición de la actividad ovárica total, tales como hormonas naturales estrógenos, andrógenos, progestinas.

10 Los compuestos de la presente invención parecen efectuar una detención inmediata de la ovulación, a breve plazo o en respuesta a una sola administración de estos compuestos, antes de la ovulación esperada.

15 Se puede idear un ensayo contraceptivo para comparar el efecto contraceptivo de 3-desoxi-6alfa-metil-17alfa-acetoxiprogesterona, preparada según descrito en el precedente ejemplo 3, y de 3-desoxi-17alfa-acetoxiprogesterona, administrando estos compuestos a ratas y ratones adultos. El orden de sucesión del experimento es el siguiente:

20 1.- El compuesto a evaluar se administra en el régimen durante 7 días, con los sexos separados.

2.- El tratamiento se hace continuar durante un período de 15 días, con los sexos convecinos.

25 3.- Los sexos se separan y se observan durante 21 días sin tratamiento.

30 Un grupo testigo se trata de una manera similar excepto que no se administra ninguna droga. Los grupos testigo y experimental pueden ser comparados mediante la prueba del Ji-cuadrado para determinar la significancia de los partos reducidos. Los resultados se consignan en las tablas I y II.

TABLA I

Comparación de los efectos contraceptivos en ratas

	20	cero	60	60
3-desoxi-6alfa-metil-17alfa-acetoxiprogesterona 0.5 mg/kg			40 mg/kg	testigo representativo
% de partos	20	cero	60	60
cambio en el peso del cuerpo, en g (x)	+28,7	+26,0	+34,0	+25,5
significancia, p	NS(xx)	<0,01	NS	-

(x) durante las primeras dos semanas del tratamiento
 (xx) no significante

TABLA II

Comparación de los efectos contraceptivos en ratones

	40 mg/kg	60 mg/kg	40 mg/kg	60 mg/kg	60	66,7
3-desoxi-6alfa-metil-17alfa-acetoxiprogesterona 10 mg/kg			3-desoxi-17alfa-acetoxiprogesterona 40 mg/kg			control representativo
porcentaje de partos	26,6	13,3	cero	60	60	66,7
cambio en el peso del cuerpo, en g (x)	+0,8	+3,3	+5,0	+3,0	+2,1	+2,1
significancia, p	<0,1	<0,1	<0,001	NS (xx)	NS (xx)	-

(x) durante las primeras dos semanas del tratamiento
 (xx) no significante

1

5

10

15

20

25

30



1 De la tabla I se desprende que el acetato descri-
to en el ejemplo 3 reduce los partos a dosis de 0,5 y 1,0
mg por kg de peso del animal en la rata. El compuesto afin
carente de un grupo metílico en la posición 6 no redujo -
5 la fertilidad de la rata.

De la tabla II se desprende que en ratones se re-
quieren niveles de dosificación de aproximadamente 60 mg
por kg de peso del animal para impedir los partos, pero -
el número de ratones que producen camadas puede ser reduci-
do por tratamiento con dosis de solo 10 mg/kg. A 40 mg/kg
10 el compuesto aún carente de un grupo metílico en la posi-
ción 6 no tiene ningún efecto aparente sobre los partos -
de ratones. El compuesto de la presente invención es tole-
rado y permite un aumento normal del peso del cuerpo.

15 Como ya se dijo, las propiedades estrógenas de
los compuestos de esta invención son insignificantes. La
potencia estrógena del acetato de 6alfa-metil-4-pregnen-
17alfa-ol-20-ona puede ser determinada mediante el proce-
dimiento de ensayo descrito por J.S.Evans, R.S.Varney, y
20 F.D.Koch en Endocrinología, 28 p.247 (1941) usando como in-
dicaciones el aumento del peso uterino y la apertura vagi-
nal precoz de ratones inmaturos. Los datos de la siguien-
te tabla III permiten comparar la estrogenicidad del ace-
tato de 3-desoxi-6alfa-metil-17alfa-hidroxiprogesterona con
25 la de la 3-desoxi-17alfa-acetoxiprogesterona y del aceta-
to de 6alfa-metil-17alfa-hidroxiprogesterona.

--

--

TABLA III

Ensayo de estrógeno por vía bucal

dosifica- ción total	nº de ani- males	peso ute- rino	peso ová- rico	% de apertu- ra vaginal	peso uterino ppm - Ji2
<u>3-desoxi-17alfa-acetoxiprogesterona</u>					
testigo	5	8,2 ± 1,3	2,9 ± 0,4	0	-
0,1 mg	10	6,7 ± 0,47	3,2 ± 0,32	0	-
1,0 mg	10	6,5 ± 0,52	2,7 ± 0,2	0	-
5,0 mg	10	6,3 ± 0,4	2,7 ± 0,17	0	-
10,0 mg	10	7,3 ± 0,6	3,2 ± 0,17	0	-
<u>acetato de 3-desoxi-6alfa-metil-17alfa-hidroxiprogesterona</u>					
testigo	4	6,4 ± 0,55	3,5 ± 0,28	0	-
1 mg	9	7,5 ± 0,4	3,3 ± 0,28	0	N.S.
10 mg	10	8,6 ± 0,41	3,1 ± 0,17	0	< 0,01
<u>acetato de 6alfa-metil-17alfa-hidroxiprogesterona</u>					
testigo	5	4,6 ± 0,54	2,0 ± 0,42	0	-
0,1 mg	10	5,6 ± 0,39	2,5 ± 0,17	0	N.S.
1,0 mg	10	6,6 ± 0,35	2,8 ± 0,22	0	< 0,01
5,0 mg	9	6,8 ± 0,49	2,5 ± 0,32	0	0,01
10,0 mg	8	8,6 ± 0,5	2,7 ± 0,22	0	< 0,01

1

5

10

15

20

25

30



1 El acetato de 3-desoxi-6alfa-metil-17alfa-proges-
terona induce un aumento leve, estadisticamente no signi-
ficante, con una dosis total de 1,0 mg, pero una dosis to-
tal de 10 mg causa un aumento de los pesos uterinos, sin -
5 embargo sin afectar al área vaginal.

La 3-desoxi-17alfa-acetoxiprogesterona no esti-
mula ningún aumento de los pesos uterinos en ninguno de los
niveles de dosificación verificados (dosis total de 0,1 mg
hasta 10,0 mg) y no hay ningún efecto sobre la apertura va-
10 ginal precoz. Los pesos ováricos no se modifican.

El acetato de 6alfa-metil-17alfa-hidroxiprogес-
terona es de cinco a diez veces más uterotrófico que el -
acetato de 3-desoxi-6alfa-metil-17alfa-progesterona, ya -
que una dosis total de 1,0 mg causa un aumento significan-
15 te del peso uterino; sin embargo, la curva de la respuesta
sube muy lentamente con dosis crecientes.

En general, parece que ninguno de los compuestos
en la tabla III es auténticamente estrógeno, en vista de
su poco efecto sobre el peso uterino y porque no inducen
20 ninguna apertura vaginal precoz. Esta respuesta es típica
de la producida por agentes progestacionales y andrógenos
débiles. Los andrógenos más potentes, tales como metiltes-
tosterona, producen a un nivel de dosificación de 1,0 mg
un peso uterino de 14 mg e inducen una apertura vaginal -
25 uniforme en ratones inmaturos.

La androgenicidad de los compuestos de la presen-
te invención puede ser determinada mediante una modifica-
ción de la técnica descrita por L/G. Henschberger, E.G.
Shipley y R.K. Meyer, Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 83
30 170-175 (1953). Ratas machos inmaturos se capan y los com-



1

puestos se administran mediante tubo estomacal, empezando el dia siguiente en 7 dosis diarias. Las autopsias se efectuan el dia despues del último tratamiento. Los resultados se consignan en la siguiente tabla IV.

5

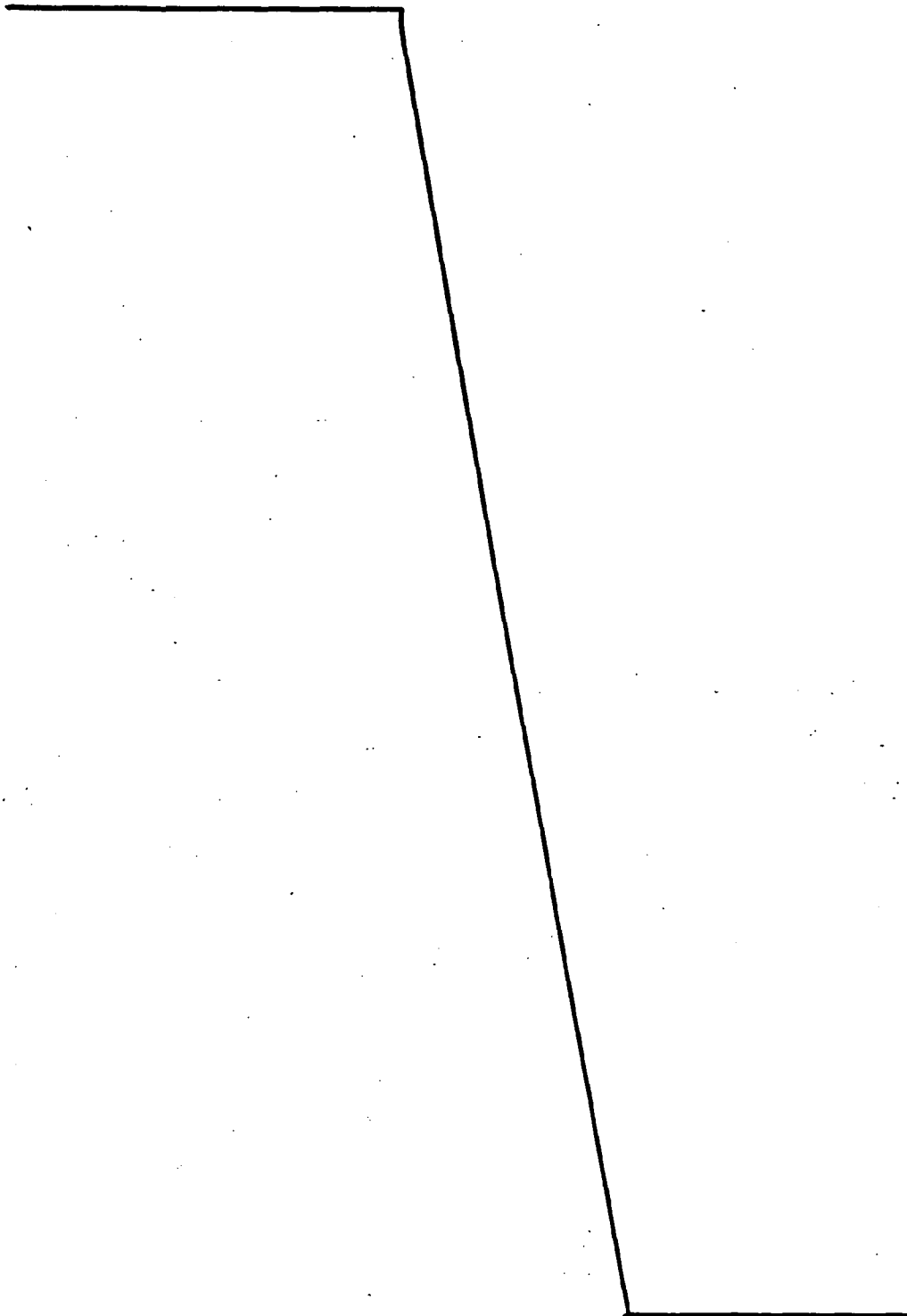
10

15

20

25

30



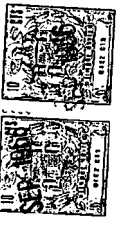


TABLA IV

Ensayo de andrógeno por vía bucal

dosis total	nº de animales	vesículas seminales	próstata ventral	adrenales	levator ani
<u>acetato de 3-desoxi-17alfa-hidroxiprogesterona</u>					
testigo	9	4,6 (6,0)	6,7 (8,8) ^x	15,3 (20,0) ^x	13,8 (17,8) ^x
0,1 mg	10	4,3 (6,6)	6,7 (10,2)	15,3 (24,0)	12,3 (18,0)
1,0 mg	10	4,1 (6,1)	8,6 (13,0)	12,5 (18,8)	12,9 (19,3)
10,0 mg	9	3,7 (5,9)	6,2 (10,0)	11,8 (19,1)	11,3 (18,2)
20,0 mg	10	3,7 (5,6)	6,2 (9,5)	12,2 (18,8)	11,9 (18,3)
<u>acetato de 3-desoxi-6alfa-metil-17alfa-hidroxiprogesterona</u>					
testigo	10	4,0 (6,5)	7,2 (11,7)	11,4 (18,5)	10,6 (17,0)
0,1 mg	10	3,8 (6,7)	7,0 (12,2)	12,4 (21,8)	8,5 (14,2)
1,0 mg	10	4,3 (6,9)	6,9 (10,9)	12,0 (19,3)	10,9 (17,4)
10,0 mg	9	5,3 (9,8)	9,3 (17,4)	8,3 (15,4)	12,9 (22,4)
20,0 mg	10	6,6 (10,9)	13,0 (21,6)	6,0 (9,8)	13,5 (22,0)
<u>acetato de 6alfa-metil-17alfa-hidroxiprogesterona</u>					
testigo	10	3,6 (7,6)	6,2 (13,2)	10,7 (22,5)	6,9 (14,2)
0,1 mg	10	3,9 (8,1)	6,1 (12,8)	10,7 (22,0)	7,1 (14,5)
1,0 mg	9	4,6 (9,1)	7,2 (14,5)	10,8 (21,7)	7,2 (14,4)
10,0 mg	9	5,1 (9,0)	12,0 (21,3)	7,7 (13,6)	10,6 (18,6)
20,0 mg	9	4,7 (8,8)	11,1 (20,9)	6,7 (12,6)	10,6 (19,6)

x valor entre paréntesis expresado como mg por 100 g de peso del cuerpo.

1

5

10

15

20

25

30



1 La 6alfa-metil-4-pregnen-17alfa-ol-20-ona, sobre
la base de los pesos relativos de los órganos a niveles de
dosificación hasta una dosis total de 1,0 mg, no exhibe -
ninguna potencia andrógeno ni anabólica, y no afecta a los
5 adrenales. A una dosis total de 10,0 y 20,0 mg ejerce un -
efecto andrógeno principalmente sobre la próstata ventral,
pero en menor grado sobre las vesículas semiñales. El efec
to anabólico es solo leve.

10 En comparación, una dosis total de 10,0 mg de -
metiltestosterona produce un peso relativo de 80 para la -
próstata ventral, y de 42 para las vesículas seminales (con
tra 17 y 10 respectivamente, en cuanto al acetato de 6alfa-
metil-4-pregnen-17alfa-ol-20-ona.

15 Los efectos estrógenos y andrógenos de la deso-
xi-6alfa-metil-17alfa-hidroxiprogesterona pueden ser com-
parados con los del éster de ácido acético de este compues
to, haciendo referencia a las tablas V y VI.

TABLA V

20 Estrogenicidad de 3-desoxi-17alfa-hidroxiprogeste-
rona, acetato de 3-desoxi-6alfa-metil-17alfa-hidro
xiprogesterona y 3-desoxi-6alfa-metil-17alfa-hidro
xiprogesterona, por administración subcutánea de -
una dosis total de 1,5 mg (pesos absolutos en mg)

	<u>peso uterino</u>	<u>peso ovárico</u>
25 testigo	4,7 ± 0,4	2,5 ± 0,39
3-desoxi-17alfa-hidroxipro- gesterona	5,8 ± 0,32	3,2 ± 0,26
testigo	5,4 ± 0,41	2,8 ± 0,4
30 acetato de 3-desoxi-6alfa- metil-17alfa-hidroxiproges terona	6,6 ± 0,47	3,2 ± 0,3



1	testigo	4,7 ± 0,4	2,5 ± 0,39
	3-desoxi-6alfa-metil-17alfa-hidroxi progesterona	5,0 ± 0,33	3,2 ± 0,22

TABLA VI

5 Androgenicidad de 3-desoxi-17alfa-hidroxi-
 progesterona, acetato de 3-desoxi-6alfa-metil-17alfa-hidro-
 xi-
 progesterona y 3-desoxi-6alfa-metil-17alfa-hidro-
 xi-
 progesterona por administración subcutánea de una
 dosis total de 1,5 mg de 3-desoxi-17alfa-hidroxi-
 progesterona y 3-desoxi-6alfa-metil-17alfa-hidroxi-
 progesterona, y 5 mg de acetato de 3-desoxi-6alfa-metil-
 17alfa-hidroxi-
 progesterona (pesos absolutos en mg)

		<u>vesículas seminales</u>	<u>próstata ventral</u>
15	testigo	4,0 ± 0,12	13,0 ± 1,2
	3-desoxi-17alfa-hidroxi- progesterona	4,4 ± 0,14	16,8 ± 0,89
	testigo	4,5 ± 0,45	15,2 ± 1,8
	acetato de 3-desoxi-6alfa- metil-17alfa-hidroxi- progesterona	4,1 ± 0,14	14,6 ± 1,0
20	testigo	4,0 ± 0,12	13,0 ± 1,2
	3-desoxi-6alfa-metil-17- alfa-hidroxi- progesterona	4,3 ± 0,22	16,2 ± 0,97

25 En la literatura relativa a la inhibición de la
 ovulación, el término "inhibición de ovulación" se aplica
 a menudo a un largo lapso de tiempo y acciones fisiológi-
 cas que pueden incluir la inhibición del desarrollo foli-
 cular mediante la administración prolongada de agentes in-
 hibidores que por lo general operan por inhibición de la
 actividad ovárica total, tales como hormonas naturales, es-
 trógenos, andrógenos, progestinas.

30 Los compuestos de la presente invención parecen



1 efectuar una detención inmediata de la ovulación, en res-
puesta a la administración a breve plazo ó única, de estos
ésteres, antes de la ovulación esperada.

5 El efecto arriba descrito puede ser confirmado
como sigue: ratas se examinan primero con respecto a la -
regularidad de sus ciclos, mediante exámenes vaginales dia-
rios. Para el ensayo se eligen ratas con ciclos sincróni-
cos y la droga es administrada en los dos días precedentes
10 al día de la ovulación esperada. El compuesto se adminis-
tra o bien en la dieta o bien por tubo estomacal. En la -
tarde del día en el cual ha de producirse la ovulación, se
efectúa la autopsia de las ratas, sus trompas de Falopio
se secan y se lavan para recuperar huevos ovulados que, en
15 ratas no tratadas, estarían situados en esta parte del tu-
bo reproductivo en su desplazamiento hacia el útero. La -
ausencia de huevos se toma como indicación de que la ovu-
lación ha sido impedida. Esto se verifica adicionalmente
mediante secciones histológicas en serie, de los ovarios.
Si la ovulación ha sido impedida, los folículos maduros -
20 contendrán todavía huevos, y no estarán presentes corpora
lutes nuevas.

25 En ensayos preliminares se ha investigado la po-
sibilidad de que tal tratamiento cambia simplemente el -
tiempo de la ovulación, acelerándolo o retardándolo. Este
efecto no ha sido demostrado con este tipo de compuesto o
programa.

30 Compuestos que exhiben un efecto antiovulatorio
se valoran hasta la dosis mínima efectiva que produzca es-
ta respuesta. A un nivel de dosificación de 20 mg/kg la
3-desoxi-17alfa-hidroxiprogesterona, administrada en la



1 dieta, no es capaz de detener la ovulación, ya que 5 ratas
de entre 7 ovularon. Al administrarla por tubo estomacal -
a 10 ratas, todas excepto una ovularon. Este resultado es
5 igual al obtenido con animales testigos. Así, pues, la 3-
desoxi-17alfa-hidroxi-progesterona no tiene ningún efecto -
directo sobre el proceso de ovulación.

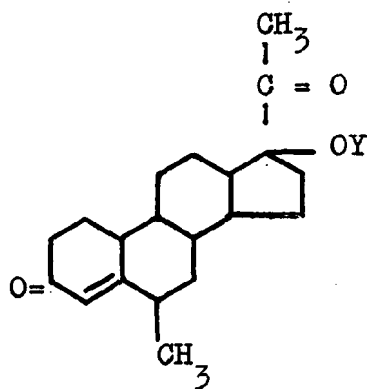
En contraste con ello, cuando el acetato de 3-
desoxi-6alfa-metil-17alfa-hidroxi-progesterona, a un nivel
de dosificación de solo 1 mg/kg se administra por tubo es-
10 tomacal a 13 ratas, ninguna ovula. Cuando se lo administra
al mismo nivel de dosificación, pero solamente una vez, el
dia anterior al proestro, la ovulación es impedida en 10
ratas de entre 12. Cuando la misma cantidad se administra
en la dieta, la ovulación es impedida solo en 7 ratas de
15 entre 22.

Ha de quedar entendido que la invención no se li-
mita a los detalles exactos del procedimiento o los com-
puestos exactos expuestos y descritos, ya que modificacio-
nes y equivalentes obvios se les ocurrirán a las personas
20 prácticas en la materia; por lo tanto, los límites de la
invención han de ser fijados solamente por el alcance de
las siguientes reivindicaciones.

En resumen, la patente e introducción que se so-
licita recaerá sobre las siguientes:

25 REIVINDICACIONES

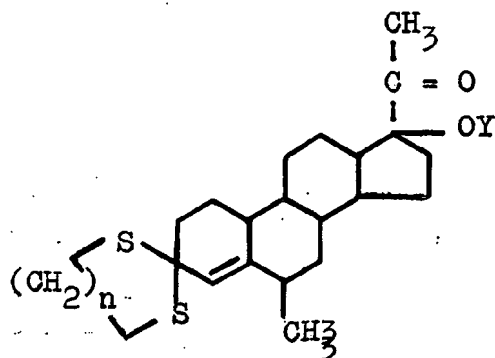
1. Un método de preparar nuevos derivados de -
6alfa-metil-17alfa-hidroxi-progesterona, caracterizado por
hacer reaccionar un compuesto de la fórmula I:



I

10

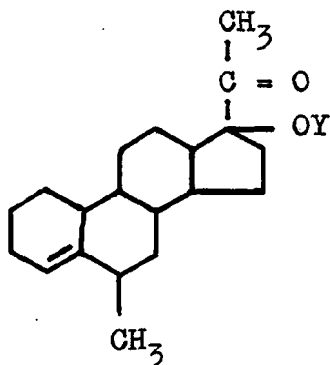
en que Y es hidrógeno o alcoxi, con etanoditiol o propanoditiol de modo de formar un compuesto de la fórmula II



II

20

en que n es 0 ó 1, y, de desearse así, esterificar el compuesto de la fórmula II en el caso en que Y es hidrógeno, y, de desearse así, reducir el compuesto de la fórmula II de modo de formar un compuesto de la fórmula III



III



01

1 y, de desearse así, esterificar el compuesto de la fórmula III cuando Y es alcoxi.

2. Un método con arreglo a la reivindicación 1, caracterizado por hacer reaccionar el éster acetato, propionato, n-valerato, n-octanoato, n-heptanoato, n-hexanoato, 5 n-butirato o ciclopentilpropionato de 6alfa-metil-17alfa-hidroxiprogesterona con etanoditiol o propanoditiol para formar el correspondiente 3-alquilenotioquetal-compuesto de la fórmula II.

10 3. Un método con arreglo a la reivindicación 1, caracterizado por reducir el éster acetato, propionato, n-valerato, n-octanoato, n-heptanoato, n-hexanoato, n-butirato ó ciclopentilpropionato de 6alfa-metil-3-etilenotioquetal-4-pregnen-17alfa-ol-20-ona al éster correspondiente de 6alfa-metil-4-pregnen-17alfa-ol-20-ona de la fórmula III.

15 4. Un método con arreglo a la reivindicación 1 caracterizado por reducir 6alfa-metil-4-pregnen-17alfa-ol-20-ona-3-etilenotioquetal a 6alfa-metil-4-pregnen-17alfa-ol-20-ona.

20 5. Un método con arreglo a la reivindicación 1, caracterizado por hacer reaccionar 6alfa-metil-4-pregnen-17alfa-ol-20-ona con un agente esterificante que contiene un grupo acetilo, propionilo, n-valerilo, n-octanoilo, n-heptanoilo, n-hexanoilo, n-butirilo- o ciclopentilpropionilo reactivo para formar el éster correspondiente de la 25 fórmula III.

30 6. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de introducción que se solicita "UN METODO DE PREPARAR NUEVOS DERIVADOS DE 6ALFA-METIL-17ALFA-HIDROXIPIROGESTERONA".



1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente memoria descriptiva que consta de veintiocho -
páginas mecanografiadas.

Madrid, 7 de setiembre 1.966

BERNARDO UNGRIA

p.p.

5

10

15

20

25

30