

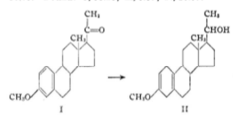
PROGESTERONA Y SUS ANÁLOGOS

July, 1951

COMMUNICATIONS TO THE EDITOR

3541

probably representing a mixture of 20-epimers; m.p. 174-177°, $[\alpha]_D^{25} +42^\circ$, λ_{max}^{25} 240 m μ (4.35), infrared bands (CS₂) at 3617 cm⁻¹ (hydroxyl) and 1678 cm⁻¹ (Δ^4 -ketone). Calcd. for C₂₁H₃₀O₂: C, 79.42; H, 10.00. Found: C, 79.45; H, 10.24. Chromium trioxide oxidation of IIIa in acetic acid solution afforded in 85% overall yield (based on 1) pure 19-norprogesterone (IIIb), m.p. 144-145°, $[\alpha]_D^{25} +147^\circ$, λ_{max}^{25} 240 m μ (4.35), infrared bands (CS₂) at 1706 cm⁻¹ (20-ketone) and 1671 cm⁻¹ (Δ^4 -3-ketone). Calcd. for C₁₉H₂₆O₂: C, 79.95; H, 9.39. Found: C, 80.02; H, 9.28. The red-orange 3,20-bis-2,4-dinitrophenylhydrazones possessed m.p. 278-279°, λ_{max}^{25} 380 m μ (4.78). Calcd. for C₂₁H₂₈N₄O₆: C, 58.17; H, 5.49; N, 16.95. Found: C, 58.28; H, 5.37; N, 16.57.



19-Norprogesterone (IIIb) exhibits approximately the same activity as natural progesterone in rabbits. Since the mode of synthesis automatically establishes the "natural" configuration for all asymmetric centers with the possible exception of C-10⁴ the replacement of the angular methyl group at C-10 by hydrogen in progesterone does not reduce biological activity.⁵ This observation is of considerable importance since if it should also apply to the cortical hormones, notably cortisone, it would considerably simplify the total synthesis of anti-arthritis substances. In fact, the present preparation of 19-norprogesterone (IIIb) constitutes the first total synthesis of a potent progestational hormone, since the starting methyl ether I⁶ has been obtained⁷ from estrone which has already been synthesized totally.¹³

Further work on 19-steroids, particularly of the cortical hormone series, is in progress.

JOINT CONTRIBUTION FROM THE RESEARCH LABORATORIES OF SYNTEX, S. A., LAGUNA MARCA 413, MEXICO CITY 17, D. F., AND I. MIRAMONTES, CARL DJERASSI, INSTITUTO DE QUÍMICA, UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO, TACUBAYA, D. F.

RECEIVED MAY 21, 1951

⁴ Progesterone bis-dinitrophenylhydrazones show $[\alpha]_D^{25} +103^\circ$ and $[\alpha]_D^{25} +170^\circ$ (C. Djerassi, *Anal. Chem.*, **30**, 800 (1948)).
⁵ The hydrogen atom at C-10 must have assumed the more stable "natural" configuration during the acid hydrolysis of II.
⁶ The reason for the high biological activity of 19-steroids (of 1) mixture of 19-epimers is well shown since the presently described isomer IIIb would have been at best only a minor component of that mixture.
⁷ E. Vitis and G. Müller, *Bull. Soc. Chim. France*, 165 (1932); *J. Amer. Chem. Soc.*, **54**, 3193 (1932).

CRYSTALLINE ALLETHRIN ISOMER

5P:

The insecticide known as allethrin, now being produced commercially, is obtained by acylation of *dl*-2-allyl-4-hydroxy-3-methyl-2-cyclopenten-1-one (*dl*-allethrolone) with a mixture of *dl*-*cis*- and *dl*-*trans*-chrysanthenum monocarboxylic acid chlorides.

Allethrin may be considered a mixture of four racemic forms (or eight individual optical and geometric isomers). Two racemic forms are esters of the *cis* acid and two of the *trans* acid.

When a sample of molecularly distilled allethrin was cooled to a low temperature, it crystallized in part, as likewise did samples of commercial allethrin kept at about 4°. Cold filtration and recrystallization from isooctane or pentane gave colorless crystals, m.p. 50.5-51°.

Anal. Calcd. for C₂₇H₄₀O₂: C, 75.46; H, 8.67. Found: C, 75.41; H, 8.67.

Upon saponification of the crystalline product, *dl*-*trans*-chrysanthenum monocarboxylic acid was obtained, which, after recrystallization from pentane or nitromethane, melted at 55-56° and gave no depression in a mixture melting-point determination with the authentic acid.⁴

dl-Allethrolone when acylated with *dl*-*cis*-chrysanthenum monocarboxylic acid chloride furnished an ester mixture, b.p. 146-149° (0.4 mm.), n_D^{20} 1.5070, which, on being cooled and seeded with the above-mentioned crystalline compound, could not be induced to crystallize. Acylation of *dl*-allethrolone with *dl*-*trans*-chrysanthenum monocarboxylic acid chloride furnished an ester mixture, b.p. 147-150° (0.4 mm.), n_D^{20} 1.5047, which crystallized in part on being cooled and seeded. When 8.4 g. of this ester mixture was dissolved in 12.6 ml. of isooctane, cooled, and filtered on a cold-jacketed filter kept at about -30°, about half was obtained as the crystalline form. Removal of solvent from the filtrate *in vacuo* left 4.4 g. of oil, n_D^{20} 1.5050. The crystalline portion, when recrystallized from isooctane, melted at 50.5-51° and did not depress the melting point of the crystalline compound obtained from allethrin. The crystalline isomer will be called the *α*-*dl*-*trans* isomer, and the other isomer found concentrated in the filtrate, the *β*-*dl*-*trans* isomer of allethrin. Based on the yield, the concentrate of dissolved *α*-*dl*-*trans* isomer.

The crystalline *α*-*dl*-*trans* isomer must consist of one of the racemic ester pairs, *dl*-*trans* acid with *dl*-allethrolone plus *dl*-*trans* acid with allethrolone, (1) M. S. Schuster, N. Green, and P. B. LaForte, *THIS JOURNAL*, **74**, 117 (1947); **74**, 118 (1947); *Acc. Chem.*, **4**, 61 (1948). (2) J. S. Arl, Bureau of Agricultural and Industrial Chemistry, U. S. Department of Agriculture, *Mon. J. Chem.*, **51**, 333 (1948).

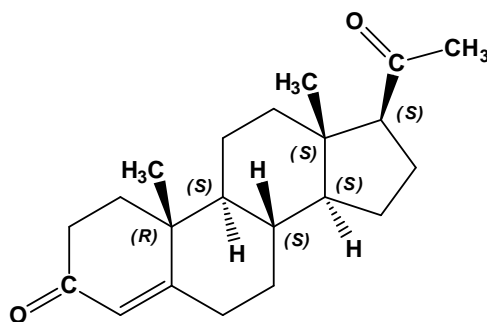
Artículo de Luis Ernesto Miramontes, George Rosenkrantz y Carl Djerassi de 1951 sobre la síntesis del "19-norprogesterona"

La progesterona (apócope de **Progestational Steroidal Ketone**) es la hormona natural que da lugar a una serie de cambios fisiológicos que consolida el asentamiento del óvulo fecundado en el útero contribuyendo a la formación del embrión y su ulterior desarrollo (embarazo).

La progesterona se sintetiza en tres localizaciones corporales: ovario (más específicamente en el "cuerpo lúteo"), glándulas suprarrenales; así como en la placenta durante el embarazo.

La secreción de progesterona aumenta durante la fase lútea¹ del ciclo menstrual para facilitar la posible implantación de un óvulo fecundado (véanse las curvas de secreción hormonal más adelante en este mismo texto).

ANÁLOGOS DE PROGESTERONA

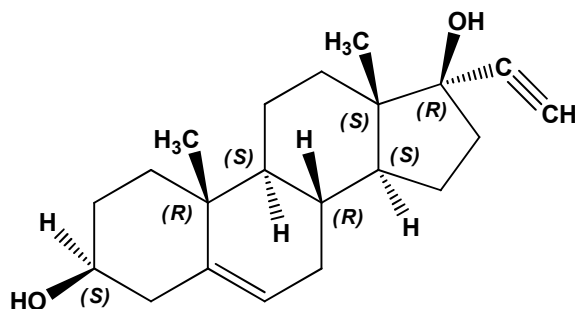


PROGESTERONA

(8H, 9S, 10R, 13S, 14S, 17S)-17-acetil-10,13-dimetil-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]-fenantren-3(2H)-ona

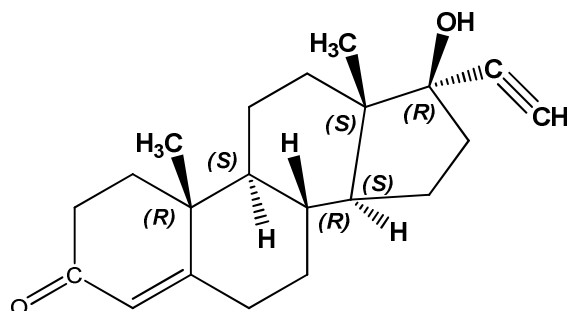
¹ Fase lútea del ciclo menstrual: formación de una minúscula glándula endocrina (cuerpo lúteo) que se desarrolla junto al ovario, siendo expulsada junto con tejido endometrial (menstruación) si no se produce la fecundación.

La progesterona es inactiva cuando se administra *per os* debido a un rápido metabolismo hepático de primer paso. Antes de disponer de análogos de la progesterona (progestágenos) adecuados para su administración oral, la progesterona se inyectaba intramuscularmente para la prevención de abortos. Más adelante, se prepararon diversas formulaciones galénicas de progesterona, tales como implantes, pesarios² y supositorios.



Etini-landrostenediol
(3S,8R, 9S, 10R, 13S, 14S, 17R)-17-etinil-10,13-dimetil-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a]-fenantren-3,17-diol

Dos grupos de investigación³, trabajando independientemente a partir de un compuesto barato, *deshidroepiandrosterona*, lograron sintetizar *etinil-landrostenediol*. Durante la síntesis se producía la isomerización del átomo de C17 (configuración *S* en la progesterona y configuración *R* en el *etinil-landrostenediol*).



Etisterona
(8R, 9S, 10R, 13S, 14S, 17R)-17-etinil-10,13-dimetil-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]-fenantren-3(2H)-ona

Otro grupo de investigación adscrito a *Schering* consiguió convertir el *etinil-landrostenediol* en *etisterona*^{4,5} que guarda notable semejanza estructural con la

² Pesarios: dispositivos *intravaginales* que se usan para sostener el útero (prolapso uterino) y, antiguamente, para la administración vaginal de ciertos medicamentos.

³ Leopold Ruzicka y Klaus Hofmann (*Zürich Eidgenössische Technische Hochschule*), y Willy Logemann (*Laboratorios Schering*, Berlin, Alemania).

⁴ Inhoffen H.H., Logemann A., Hohlweg, W., Serini A. Sex hormone series. Ber 1938; **71**: 1024-32.

progesterona, además se ser activo cuando se administra por vía oral. Se supone que la *etisterona* soslaya el efecto metabólico hepático de primer paso debido a la di-sustitución en el átomo C17 que hace a la molécula un sustrato inadecuado para las enzimas hepáticas. Lamentablemente, la *etisterona* tiene acciones que remedan las de la testosterona, pudiendo causar *virilización* si se administra a embarazadas de fetos femeninos.

NORTESTEROIDES PROGESTÁGENOS ORALES

El primer *norprogestágeno* (el prefijo *nor*⁶ hace referencia a la carencia del sustituyente metilo en C19) se obtuvo en muy baja proporción (<0,7%) a partir de la *estrofandina* en el año 1944⁷. [La *estrofandina* es un alcaloide extraído de un conjunto de especies africanas conocidas genéricamente como *Strophanthus*]. Las minúsculas cantidades disponibles se estudiaron en dos ratones por *Willard Allen* quien, junto a *Oskar Wintersteiner* habían aislado la progesterona una década antes⁸). *19-norprogestágeno* demostró actividad similar a la de la progesterona. Sin embargo, las exiguas cantidades que podían obtenerse a partir de la *estrofandina*, imposibilitaron continuar la investigación hasta que *Arthur Birch*, trabajando en la universidad de *Oxford*, logró una síntesis rentable de *norprogestágenos* en el año 1950⁹.

Usando la sistemática desarrollada por *Arthur Birch* en *Oxford*, [Carl Djerassi](#), Luis Ernesto Miramontes y *George Rosenkrantz* obtuvieron en 1951 *noretindrona*¹⁰ (*noretisterona*) en un laboratorio de México DF que más tarde se convertiría en Laboratorios *Syntex*¹¹. Inicialmente *noretindrona* se comercializó para el tratamiento de la amenorrea, sangrado uterino y endometriosis.

⁵ *Etisterona* es la denominación en Europa, renombrada como *etindrona* en América.

⁶ El prefijo *nor* (del alemán “nitrógeno sin radical”) se hace extensivo en este caso a la ausencia del sustituyente *metilo* en C19.

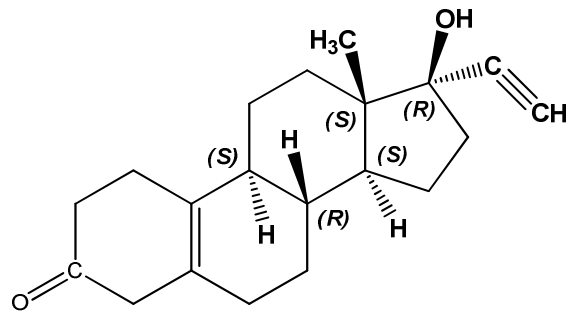
⁷ Ehrenstein M. Investigation on steroids. VIII. Lower homologs of hormones of the pregnane series: 10-nor-11-desoxy-corticosterone acetate and 10-norprogesterone. J. Org Chem. 1944; **9**: 435-6. (Universidad de Pennsylvania, Estados Unidos).

⁸ Allen W.M., Ehrenstein M. 10-Nor-progesterone, a physiologically active lower homolog of progesterone. Science 1944; **100**: 251.

⁹ Birch A.J. Hydroaromatic steroid hormone. I. 10-Nortestosterone. J. Chem. Soc. 1950; 367.

¹⁰ Djerassi C., Miramontes L.E., Rosenkrantz G., Sondheimer G. Steroids. LIV. Synthesis of 19-nor-17 α -ethynyl-testosterone and 19-nor-17 α -methyl-testosterone. J Am Chem Soc. 1954; **76**: 4092-6.

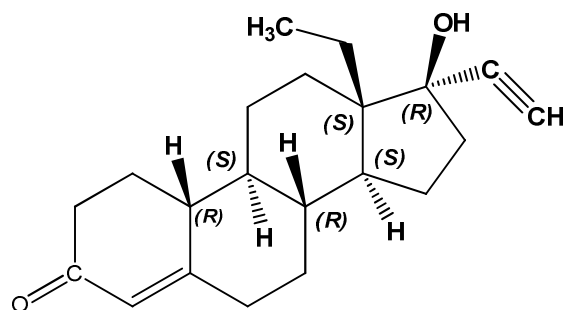
¹¹ Laboratorios *Syntex* desaparecieron bajo la hégira globalizadora de *Roche Ltd*.



Noretisterona (sinonimia: noretindrona)
 (8R, 9S, 13S, 14S, 17R)-17-etinil-17-hidroxi-13-metil-
 6,7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]-fenantren-3(2H)-ona

La compañía farmacéutica de *Chicago*, *G.D. Searle & Company* patentó en el año 1954 un nuevo *noresteroide* denominado *noretinodrel*¹², sintetizado por *Frank Colton*. Al principio se usó, al igual que *noretindrona*¹³, para el tratamiento de disfunciones ginecológicas. *Gregory Pincus* mostró que *noretinodrel* (y también *noretindrona*) eran muy adecuados, asociados a estrógenos, para inhibir la contracepción. Así se desarrolló la primera “[píldora anticonceptiva](#)”. Pronto se halló que las estructuras químicas de *noretidronel* y *noretindrona* eran idénticas.

En 1960 *Herchel Smith*, antiguo alumno de *Arthur Birch*, a la sazón en *Wyeth Pharmaceutical*, en *Pennsylvania*, sintetizó *norgestrel*, que se diferencia de *noretindrona* en la sustitución del metilo en C18 por un etilo¹⁴. Solo el isómero **levógiro** de *norgestrel* era activo farmacológicamente. Se comercializó como **levonorgestrel**.



Levonorgestrel
 (8R, 9S, 13S, 14S, 17R)-17-etinil-17-hidroxi-13-etil-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-
 dodecahidro-1H-ciclopenta[a]-fenantren-3(2H)-ona

CONTRACEPTIVOS

¹² US Pat. 1954: 2691028 (patente del *noretinodrel*).

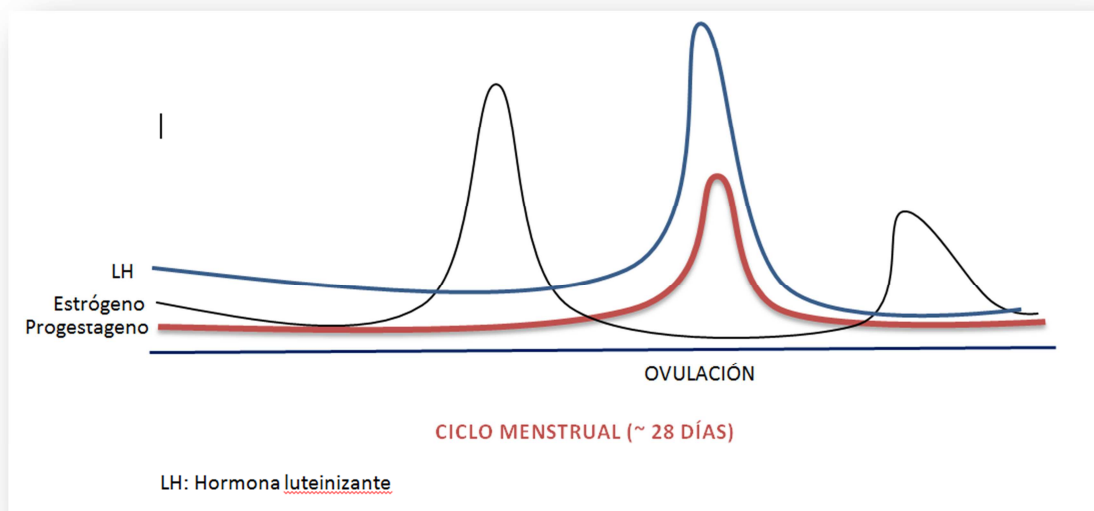
¹³ *Noretindrona*, *noretidronel* y *noretisterona* son sinónimos.

¹⁴ *Smith H., Hughes G.A., Douglas G.H., et al.* Totally synthetic (\pm) 13-alkyl-3-hydroxy and methoxy-gona-1,3,5-(10)-trien-17-ones and related compounds. *Experientia* 1963; **9**: 394.

AL OBJETO DE EVITAR CONFUSIONES EN EL TEXTO QUE SIGUE, AUN CUANDO SE INDICA EN LAS NOTAS A PIÉ DE PÁGINA, SE DEBE TENER EN CUENTA QUE *NORETINDRONA*, *NORETIDRONEL* Y *NORETISTERONA* SON SINONIMIAS DE LA MISMA MOLÉCULA.

En el año 1911 *Leo Loeb* evidenció que una de las funciones del cuerpo lúteo de las hembras de mamíferos era inhibir la ovulación. Cinco lustros más tarde *A. W. Makepeace*, *George Weinstein* y *Maurice Friedman*, trabajando en la universidad de *Pennsylvania* consiguieron prevenir la ovulación en ratones hembras mediante una inyección diaria de progesterona durante los cinco días anteriores a la cópula.

Las siguientes etapas de la historia no se hubiesen producido tal como las conocemos sin la intervención de dos mujeres transgresoras para su época: *Margaret Sanger*, fundadora de *Planned Parenthood Federation of America*¹⁵, y *Katharine Dexter McCormick*, heredera de *International Harvester Company*.



Ambas colaboraron y financiaron los trabajos de *Gregory Pincus*, a la sazón uno de los mayores expertos en fertilización de mamíferos, fundador del *Worcester Foundation for Experimental Biology*, en *Worcester, Massachusetts*.

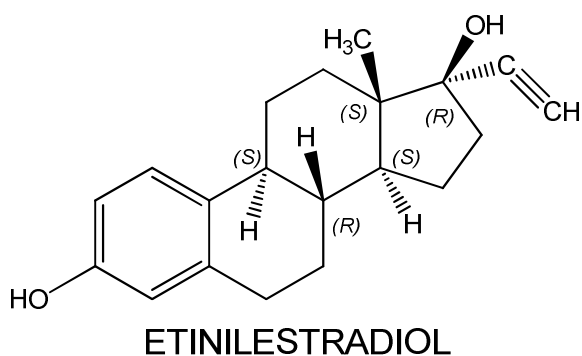
Los trabajos de *Gregory Pincus*, en colaboración con *Min Chueh Chang*, fueron en la misma dirección que los antes citados de *Makepeace*, *Weinstein* y *Friedman* mencionados en un párrafo previo. La variación consistió en administrar a las

¹⁵ *Planned Parenthood Federation of America* había sido creado en el año 1916 bajo la denominación *American Birth Control League*. Se dedicaba a defender los derechos de las mujeres para acceder a métodos efectivos de contracepción, por la que la propia fundadora *Margaret Sanger* fue perseguida, llegando a ser encarcelada durante un tiempo.

hembras de ratones dosis de progesterona muy elevadas (>5g) para soslayar el importante efecto de metabolismo hepático de primer paso. El experimento funcionó: ninguna de las hembras quedó preñada.

Mientras *Gregory Pincus* y sus colegas realizaban estos experimentos, *John Rock*, en la universidad de *Harvard* investigaba la infertilidad de mujeres con ovarios inmaduros. Las pacientes eran tratadas durante un trimestre con dosis elevadas de *estilbestrol* seguidas de tratamiento con progesterona. La menstruación no se produjo durante el tiempo que duró el tratamiento. Sin embargo, la supresión de la menstruación era mal aceptada por muchas pacientes. Así pues, *John Rock* modificó el protocolo de tratamiento siguiendo sugerencias de *Gregory Pincus*, administrando progesterona durante tres semanas consecutivas, interrumpiéndolo para que produjese la menstruación; reiniciando el tratamiento a partir del 5º día del siguiente ciclo menstrual.

El nuevo protocolo de *John Rock* se mostró eficaz y aceptable para muchas pacientes, antes infértiles, que lograron gestar al cabo del trimestre de tratamiento. No obstante, en algunos casos (aproximadamente 1 de cada 5) las hemorragias menstruales se consideraron excesivas. Esto se debía a la inadecuación de las dosis de progesterona empleadas. Se investigó la síntesis de análogos de la progesterona con adecuada *biodisponibilidad* cuando se administraban por vía oral. Más de 200 compuestos fueron ensayados con tal fin, de los que se seleccionó *noretinodrel* (sinonimias: *noretindrona* y *noretisterona*). La convergencia de las líneas de investigación de *Gregory Pincus* y *John Rock* habían conducido a un oxímoron farmacológico: la corrección de una causa común de infertilidad, y una terapia anti-ovulación efectiva.



El primer estudio clínico con un progestágeno como contraceptivo oral se inició en Puerto Rico en el mes de abril de 1956. Al principio del ensayo todo fue bien; pero, al cabo del tiempo comenzaron a notificarse hemorragias profusas al final de los ciclos de tratamiento en algunas mujeres. Esta circunstancia fue coincidente con la introducción de lotes de *noretinodrel*

fabricado por laboratorios *Searle* de una pureza superior. Los lotes de *noretinodrel* usados inicialmente estaban contaminados con *3-metil-éter de etinilestradiol*, sustancia de partida a partir de la cual se sintetizaba *noretinodrel*. La sustancia contaminante era un potente estrógeno. Cuando la molécula *estrogénica* se adicionó en pequeñas cantidades a los comprimidos con *noretinodrel*, el problema de las hemorragias “de final de ciclo” quedó solventado. Más adelante, este estrógeno fue registrado como *Mestranol®*.

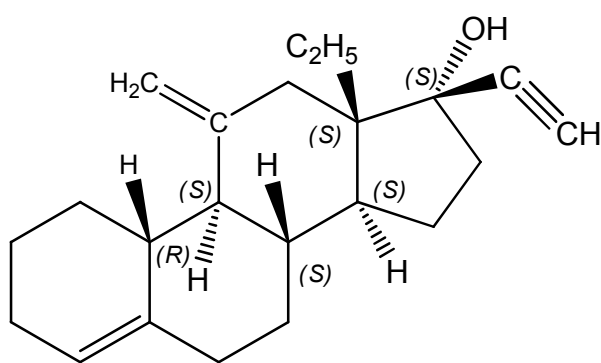
El ensayo clínico de Puerto Rico se prolongó un bienio, concluyendo en 1958. No se produjeron embarazos entre quienes siguieron estrictamente el protocolo de tratamiento. Sin embargo, entre aquellas mujeres que interrumpieron la toma del

medicamento, sí hubo embarazos, lo que sirvió de prueba demostrativa de que la fertilidad se recuperaba tras la interrupción de la anovulación farmacológica.

En el año 1960 la F.D.A. (*Food and Drug Administration*) norteamericana otorgó permiso a *G.D. Searle & Company* para comercializar el primer preparado contraceptivo, que contenía 9,58mg de *noretidronel* 150mcg¹⁶ de *etinilestradiol*. Al año siguiente (1961), *Schering* introdujo en Suecia otro contraceptivo que asociaba 4mg de *noretisterona*¹⁷ y 50mcg de *etinilestradiol*.

Las dosis iniciales de progestágeno y estrógeno en los primeros preparados anticonceptivos comercializados eran mucho más elevadas que en la actualidad. Se ha conseguido con ello reducir hasta casi desaparecer los efectos secundarios.

Durante la década de 1970 aparecieron diversos estudios que vinculaban la contracepción farmacológica con un incremento del riesgo de patología cardiovascular. Se propuso que la actividad androgénica residual de los progestágenos¹⁸ podría modificar de modo desfavorable el patrón lípido, promocionando el desarrollo de enfermedad arterial.



DESEGESTROL

El laboratorio holandés *Organon* introdujo en el año 1975 *desogestrel*, fundamentado en que la introducción de sustituyentes en la posición 11 de los progestágenos incrementaba su potencia intrínseca, requiriendo en consecuencia la administración de dosis más bajas. Se introdujo en 1982 asociado a *etinilestradiol*. Sin embargo, al año de su comercialización comenzaron a comunicarse casos de cáncer de mama posiblemente debido a la alta

potencia (actividad intrínseca) del nuevo progestágeno, *desogestrel*.

Hoy día se tienden a clasificar los anticonceptivos orales en «generaciones» con un sentido más comercial que estrictamente farmacológico. Esto trasciende la finalidad historicista de este artículo.

Zaragoza, 15 de marzo de 2015

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Farmacia Las Fuentes

¹⁶ 1mcg = 10⁻³ mg = 10⁻⁶ g (1 microgramo es la milésima de 1 miligramo o la millonésima de 1 gramo)

¹⁷ *Noretisterona* es la denominación en Europa de *noretidrona* (denominación en Estados Unidos); a veces se refiere como *noretinodrel*.

¹⁸ Considérese cierta similitud estructural entre los progestágenos y la testosterona.

Florentino Ballesteros, 11-13
50002 Zaragoza