



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 278 962**

51 Int. Cl.:

A61K 31/568 (2006.01)

A61K 31/5685 (2006.01)

A61K 31/57 (2006.01)

A61K 31/565 (2006.01)

A61P 5/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02769291 .2**

86 Fecha de presentación : **26.04.2002**

87 Número de publicación de la solicitud: **1392320**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **03.03.2004**

54

Título: **Análogos del 17-metileno-androstan-3 α -ol como inhibidores de la CRH.**

30

Prioridad: **03.05.2001 US 848247**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.08.2007

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.08.2007

73

Titular/es: **Pherin Pharmaceuticals, Inc.**
123 Saginaw Dr.
Redwood City, California 94063, US

72

Inventor/es: **Monti, Louis;**
Berliner, David, L.;
Jennings-White, Clive, L. y
Adams, Nathan, W.

74

Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 278 962 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Análogos del 17-metileno-androstan-3 α -ol como inhibidores de la CRH.

5 **Antecedentes de la invención****Campo de la invención**

Esta invención se refiere al empleo de ciertos análogos del 17-metilenoandrostan-3 α -ol como inhibidores de la
10 hormona que libera la corticotropina.

Descripción de la técnica referida

La patente US n° 5.969.168 describe un cierto número de derivados del androstano (incluyendo los 17-metile-
15 noandrostanos tales como el 17-metilenoandrostan-4-en-3 α -ol), como las vomeroferinas p. ej., compuestos que actúan sobre el órgano vomeronasal de un ser humano para alterar la función hipotalámica o autonómica.

Las patentes US n°s 5.563.131 y 6.057.439 describen un cierto número de derivados del pregnano (incluyendo los
20 pregna-17-en-3-oles tales como el pregna-17(20)Z-en-3 α -ol y el pregna-4,17(20)Z-dien-3 α -ol) como vomeroferinas.

La hormona liberadora de la corticotropina (CRH) conocida también como factor liberador de la corticotropina
(CRF) es una hormona de liberación hipotalámica que estimula la producción de la hormona adrenocorticotrófica
(ACTH) desde la pituitaria anterior y con ello modula la función del axis hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA). En
25 áreas del cerebro extra-hipotalámico, la CRH se cree que es el principal regulador fisiológico de los efectos auto-
nómicos, inmunológicos y del comportamiento del stress. La CRH se cree que es hiper-segregada en pacientes con
una depresión importante: la evidencia que apoya esta sugestión incluye (1) el fluido cerebroespinal CRH aumenta
en los pacientes deprimidos libres de drogas; (2) el análisis *post-mortem* del tejido cerebral indica un mayor número
de células que expresan la CRH en el hipotálamo de pacientes deprimidos; (3) el número de sitios del receptor de la
30 CRH en el cortex frontal se reduce en víctimas suicidas deprimidas comparado con los controles, lo cual es similar
a ser un resultado de la hipersecreción de CRH; y (4) la respuesta de la ACTH a la CRH está embotada en pacientes
deprimidos, probablemente debido a la regulación a la baja de los receptores de la CRH. En animales de laboratorio,
la CRH parece tener tanto propiedades depresogénicas como ansiogénicas. Sobre la base de estos descubrimientos,
se ha formulado la hipótesis de que los antagonistas de la CRH pueden comprender una nueva clase de compuestos
antidepresivos y ansiolíticos.

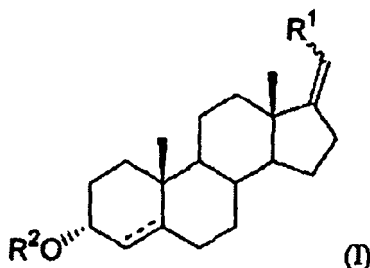
La hipersecreción de la CRH en el cerebro puede contribuir a la sintomatología observada en trastornos neuro-
psiquiátricos como la depresión, trastornos relacionados con la ansiedad, y anorexia nerviosa. Una sobreproducción
de CRH puede también conducir a una inflamación periférica en sitios tales como las juntas sinoviales, contribuyendo
a las enfermedades autoinmunitarias tales como la artritis reumatoide.

Los datos recientemente publicados sobre animales, implican a la CRH como mediadora del estrés y la respuesta al
estrés, p. ej., en el síndrome del intestino irritable. Existe una hipótesis muy antigua de que el hipercortisolismo puede
precipitar cambios afectivos, y que la reducción de las concentraciones de corticosteroides o actividad receptora sería
un camino para el tratamiento de la depresión y algunos estudios sugieren esta posibilidad.

Finalmente, se ha informado que la CRH y los adreno-corticosteroides tienen efectos sobre el sueño. El cortisol
potencia el sueño de onda lenta (SWS) y suprime el sueño de movimiento rápido del ojo (REM). La regulación de
las secreciones de CRH podría tener un importante efecto sobre la calidad del sueño, incluyendo el tratamiento de las
alteraciones del sueño profundo que son comunes en los trastornos relacionados con la depresión y la ansiedad.

50 **Resumen de la invención**

En un primer aspecto la invención consiste en el empleo de un compuesto de fórmula I para la elaboración de
un medicamento para el tratamiento de una enfermedad tratable mediante la inhibición de la CRH en un ser humano
55 que padece de la misma, el cual comprende la administración al órgano vomeronasal del ser humano de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I:



en donde

R¹ es hidrógeno o metilo;

5 R² es hidrógeno, alquilo ó R'CO en donde R' es alquilo o fenilo;

la línea de trazos indica un doble enlace opcional; y

la línea con ondas indica el isómero Z ó E.

10

En un segundo aspecto, esta invención es una síntesis perfeccionada del 17-metilenoandrosta-4-en-3 α -ol.

Descripción detallada de las versiones preferidas

15 *Definiciones*

“Alquilo” significa un grupo hidrocarbilo que tiene de uno a cuatro átomos de carbono, o un grupo hidrocarbilo ramificado o cíclico que tiene de tres a cuatro átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo son metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, *terc*-butilo y ciclopropilmetilo.

20

“Excipiente farmacéuticamente aceptable” significa un excipiente que es útil para preparar una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y deseable. Dichos excipientes pueden ser sólidos, líquidos, semisólidos o, en el caso de una composición para aerosol, gaseosos.

25

Una “cantidad terapéuticamente efectiva” significa aquella cantidad que cuando se administra al órgano vomeronasal de un ser humano que padece una enfermedad como una depresión, es suficiente para efectuar el tratamiento de esta enfermedad, pero que dicha cantidad es insuficiente para tener un efecto sistémico sobre la enfermedad mediante la absorción en la circulación.

30

“Tratar” o “tratamiento” de una enfermedad, tal como p. ej., la depresión, incluye la prevención de que la enfermedad se produzca en un ser humano que pueda estar predispuesto a la enfermedad pero que todavía no experimenta o presenta síntomas de la enfermedad (tratamiento profiláctico), inhibiendo la enfermedad (disminuyendo o interrumpiendo su desarrollo), proporcionando un alivio de los síntomas de la enfermedad (incluyendo el tratamiento paliativo), y aliviando la enfermedad (ocasionando una regresión de la enfermedad).

35

El compuesto de esta invención puede poseer uno o más centros quirales, y puede por lo tanto obtenerse como estereoisómeros individuales o como mezclas de estereoisómeros, en función de si son útiles los estereoisómeros individuales o las mezclas de estereoisómeros de los materiales de partida. A no ser que se indique otra cosa, se pretende que la descripción o el nombre de un compuesto o grupo de compuestos, incluya tanto los estereoisómeros individuales como las mezclas de estereoisómeros (racémicas o de otra clase). Métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros son ya bien conocidos por los normalmente expertos en la técnica [ver la descripción en el capítulo 4 de March: *Advanced Organic Chemistry* (“Química orgánica avanzada”), 4^a ed., John Wiley and Sons, Nueva York, NY, 1992].

45

Los átomos de hidrógeno implícitos están omitidos en las fórmulas, para una mejor claridad, pero debe comprenderse que están presentes.

Compuestos preferidos en la actualidad

50

Mientras que la definición más amplia de la invención está expuesta en el Resumen de la Invención, se prefieren actualmente ciertos compuestos de esta invención.

Los compuestos preferidos son aquellos en los cuales:

55

(1) si R¹ es metilo, el compuesto es el Z-isómero; y

(2) en donde R² es hidrógeno.

Los compuestos actualmente preferidos útiles en esta invención, incluyen:

60

el 17-metilenoandrosta-4-en-3 α -ol, y

el pregna-17(20)Z-3 α -ol-

65

Farmacología y utilidad

Los compuestos de esta invención son, cuando se administran al VNO, inhibidores de la CRH. Su actividad como inhibidores de la CRH *in vivo* puede medirse directamente midiendo la inhibición de la CRH o indirectamente me-

diante la medición de otras hormonas tales como la ACTH y esteroides como el cortisol, asociado con la CRH, como se describe en los ejemplos.

Los compuestos de esta invención, debido a su actividad como inhibidores de la CRH, encuentran utilidad en el tratamiento de enfermedades en las cuales la inhibición del CRH es terapéutica. Por ejemplo, mientras que el sistema neuronal de la hormona de liberación gonadotrópica (GnRH) libera GnRH de una manera pulsátil, con una periodicidad en los adultos entre 60 y 100 minutos, la CRH administrada suprime la actividad generadora de pulsos de la GnRH. El suministro de los compuestos de esta invención al VNO disminuirá los niveles de CRH y aumentará por lo tanto la actividad generadora de pulsos de la GnRH, la cual subsiguientemente activará la función pituitaria gonadal. Las enfermedades así tratables incluyen: pubertad retrasada, criptorquidismo, amenorrea hipotalámica funcional, ausencia de impulso sexual, falta de orgasmo, pubertad precoz, endometriosis, y tumores dependientes de hormonas, tales como el leiomioma uterino, cáncer de mama y cáncer de próstata.

Los compuestos de esta invención tiene particular utilidad como antidepresivos. En particular, se espera que tengan las siguientes ventajas sobre los depresivos convencionales:

(1) rápido comienzo de la acción, debido al suministro local directo del compuesto a los receptores del órgano vomeronasal y su consiguiente acción. Los fármacos antidepresivos corrientes (típicamente administrados por vía oral) son ya conocidos por necesitar generalmente desde días a semanas, para lograr una efectividad terapéutica;

(2) falta de efectos sistémicos o toxicidad, debido a las dosis muy bajas empleadas (picogramos a nanogramos), y la ruta local de administración;

(3) falta de supresión del comportamiento sexual, debido a que la supresión de la CRH conducirá a la potenciación de la GnRH y un consiguiente aumento de liberación de gonadotropina pituitaria. Los fármacos antidepresivos más corrientes afectan negativamente el comportamiento sexual (disminución del deseo sexual, función eréctil y orgasmo).

Composiciones farmacéuticas y administración

En general, las composiciones de esta invención serán administradas, en cantidades terapéuticamente efectivas en el órgano vomeronasal, bien sea individualmente o en combinación con por lo menos otro compuesto de esta invención. Una cantidad terapéuticamente efectiva puede variar ampliamente en función de la enfermedad y de su gravedad, la edad y la salud relativa del ser humano que se está tratando, la potencia del (de los) compuesto(s) y otros factores. Cantidades terapéuticamente efectivas de compuestos de esta invención oscilan desde aproximadamente 20 picogramas (pg) hasta 20 nanogramas (ng), por ejemplo de 200 pg a 2 ng, cuando se administran directamente al órgano vomeronasal. Correspondientemente pueden emplearse dosis más altas, cuando los compuestos se administran por inhalación nasal general o se aplican a los pasos nasales mediante un ungüento, crema o gel, o impregnados sobre una almohadilla, por ejemplo, o cuando los compuestos se aplican a la piel de la cara cerca de la nariz, también por ejemplo en un ungüento, crema o gel. Una persona normalmente experta en la técnica será capaz sin una innecesaria experimentación, teniendo en cuenta la pericia y la presente descripción, de determinar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de esta invención para una enfermedad dada.

En general, los compuestos de esta invención se administrarán como composiciones farmacéuticas por la ruta vomeronasal [es decir, por administración intranasal, de manera que por lo menos una parte de la dosis administrada contacte con el órgano vomeronasal]. Las composiciones pueden presentar la forma de soluciones, suspensiones, aerosoles o cualesquiera otras composiciones adecuadas; y comprenden por lo menos un compuesto de esta invención en combinación con por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los excipientes adecuados son bien conocidos por las personas normalmente expertas en la especialidad, y pueden encontrarse, así como los métodos de formulación de las composiciones, en referencias estándar como p. ej., Alfonso: *Remington's Pharmaceutical Sciences* ("Ciencias farmacéuticas de Remington"), 17ava edición, Mack Publishing Company, Easton PA, 1985. La cantidad de un compuesto de la presente invención en la composición, puede variar ampliamente en función del tipo de composición, tamaño de la dosis unitaria, tipo de excipientes y otros factores bien conocidos por los normalmente expertos en la técnica. En general, la composición final comprende desde 0,000001 por ciento en peso (% en peso) hasta 10% en peso del compuesto de esta invención, de preferencia 0,00001% en peso hasta 1% en peso, siendo el resto el excipiente o excipientes.

Los compuestos o composiciones de esta invención pueden administrarse también por lo menos con otro agente útil para el tratamiento de la enfermedad que se está tratando, p. ej., otro antidepresivo, o un agente que potencia o de otra manera, modula el efecto de los compuestos de esta invención en el tratamiento de la enfermedad. Este otro agente puede ser otra vomerofarina, la cual puede ser coadministrada con los compuestos de esta invención o puede ser un agente administrado por métodos más habituales como p. ej., oralmente o parenteralmente.

Preparación de los compuestos de esta invención

Los materiales y reactivos de partida empleados en la preparación de estos compuestos, o bien pueden adquirirse en suministradores comerciales como p. ej., Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI) y Steraloids, Inc. (Newport, RI), o bien se preparan por métodos bien conocidos por una persona normalmente experta en la técnica siguiendo los procedimientos descritos en referencias como p. ej., *Reagents for Organic Synthesis* ("Reactivos para síntesis

orgánicas”), de Fieser and Fieser, vols. 1-17, John Wiley and Sons, Nueva York, NY, 1991; *Chemistry of Carbon Compounds* (“Química de los compuestos de carbono”), de Rodd, vols. 1-5 y suplem. Elsevier Science Publishers, 1989; *Organic Reactions* (“Reacciones orgánicas”), vols. 1-40, John Wiley and Sons, Nueva York, NY, 1991; March: *Advanced Organic Chemistry* (“Química Orgánica moderna”), 4ª edición, John Wiley and Sons, Nueva York, NY, 1992, y Larock: *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (“Transformaciones orgánicas extensas”), 1989. Estos esquemas son meramente ilustrativos de algunos métodos, mediante los cuales pueden sintetizarse los compuestos de la invención, pudiendo efectuarse modificaciones a estos esquemas que serán sugeridas por las personas normalmente expertas en la técnica teniendo en cuenta esta descripción.

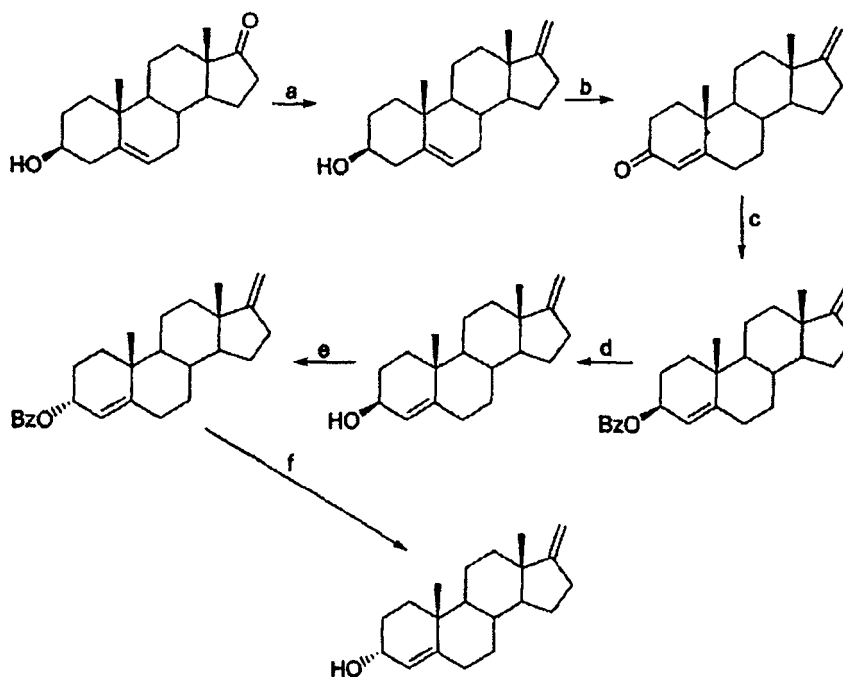
Los materiales de partida, productos intermedios y compuestos de esta invención pueden aislarse y purificarse siguiendo técnicas convencionales, entre las que se incluyen la filtración, destilación, cristalización y cromatografía. Pueden caracterizarse empleando métodos convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.

A no ser que se especifique lo contrario, las reacciones descritas en la presente tienen lugar a la presión atmosférica y a una temperatura que oscila entre aproximadamente 0°C y 125°C.

Los compuestos de esta invención pueden prepararse mediante métodos descritos más adelante y que se utilizan en los ejemplos.

Más adelante se muestran dos esquemas de reacción generales: el esquema de reacción 1 que produce compuestos en los cuales R¹ es H, y que muestra la inversión del grupo 3-hidroxilo; y el esquema de reacción 2 que produce compuestos en los cuales R¹ es metilo con ninguna inversión del grupo 3-hidroxilo. El empleo de combinaciones de los dos esquemas de reacción con los dos materiales de partida de los que se dispone normalmente, permite la preparación de los compuestos de esta invención.

Esquema de reacción 1



- a: $\text{Ph}_3\text{MeP}^+\text{Br}^-/\text{KO-t-Bu}$; b: 1-mepiperidona/ $\text{Al}(\text{O-}i\text{-Pr})_3$;
 c: $\text{NaBH}_4/\text{CeCl}_3$; PhCOCl /piridina; d: NaOH acuoso/ MeOH ;
 e: $\text{PhCO}_2\text{H}/\text{Ph}_3\text{P}/\text{DEAD}$; f: NaOH acuoso/ MeOH .

En el esquema de reacción 1, la deshidroepiandrosterona se trata mediante las condiciones de la reacción de Wittig para dar el 17-metilenoandrost-5-en-3 β -ol; el cual se oxida a continuación y se isomeriza a 17-metilenoandrost-5-en-3-ona; el cual se reduce (el empleo de una sal de cerio (III) con borohidruro de sodio es especialmente ventajoso en este paso), se convierte ópticamente en un éster para la purificación y a continuación se rehidroliza en el compuesto 3 β -hidroxilo (como se muestra en el esquema de reacción), a continuación se trata en las condiciones de la reacción de Mitsunobu para epimerizar el compuesto 3 β -hidroxilo en un éster de 17-metilenoandrost-4-en-3 α -ol, el cual se hidroliza a continuación para dar el propio 17-metilenoandrost-4-en-3 α -ol.

ES 2 278 962 T3

Esquema de reacción 2



15 En el esquema de reacción 2, la androsterona se trata en las condiciones de la reacción de Wittig para dar el pregna-17(20)Z-en-3 α -ol, con el pregna-17(20)E-en-3 α -ol como producto secundario.

20 Los éteres y ésteres de los compuestos 3-hidroxilo pueden prepararse fácilmente mediante técnicas estándar bien conocidas por una persona experta en la técnica.

25 Una persona normalmente experta en la técnica, teniendo en cuenta su pericia, esta descripción y las referencias citadas en la presente, estará en disposición de preparar los compuestos deseados de esta invención sin ninguna experimentación.

Ejemplos

30 Los siguientes ejemplos, que no son limitativos, ilustran la invención. Todos los materiales comercialmente disponibles se emplearon de la misma forma en que se recibieron.

Ejemplo 1

35 *17-metileno-androst-4-en-3 β -ol*

Paso 1

40 *17-metileno-5-androst-5-en-3 β -ol*

45 Se añadió sulfóxido de dimetilo anhidro (175 ml) a bromuro de metiltrifenilfosfonio (54,76 g, 0,1533 moles) y *tert*-butóxido de potasio (17,20 g, 0,1533 moles) en atmósfera de argón, y la mezcla se colocó en un baño a 79-85°C durante 1 hora, dando una suspensión de color naranja. A continuación se añadió deshidroepiandrosterona (8,84 g, 30,6 mmoles) en 80 ml de sulfóxido de dimetilo anhidro. Después de agitar otros 90 minutos, la mezcla se vertió en 440 ml de hielo-sal muera y se extrajo tres veces con porciones de 220 ml de heptano. Los extractos combinados se lavaron con 220 ml de acetonitrilo y a continuación se filtraron a través de un filtro auxiliar de Celite® 503. El residuo se lavó con 25 ml de heptano y los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. La cristalización con metanol del sólido resultante dio un polvo de color blanco (4,68 g, 16,3 mmoles), p.f. 134-135°C (lit. p.f. 134-135°C – Macdonald *et al.*, *Steroids*, **18**, 753-766 (1971).), homogéneo a la TLC (25% de acetato de etilo/hexanos sobre sílica gel; R_f del producto 0,31; R_f de la muestra auténtica 0,32).

Paso 2

50 *17-metileno-androst-4-en-3-ona*

55 Se suspendió *17-metilenoandrost-5-en-3 β -ol* (6,27 g, 21,9 mmoles) en tolueno (450 ml) y 1-metil-4-piperidona (32 ml, 0,26 moles). Después de eliminar por destilación 75 ml del disolvente, se añadió *iso*-propóxido de aluminio (5,36 g, 26,2 mmoles), y la mezcla se calentó a reflujo 5 horas. La mezcla enfriada se lavó a continuación con 300 ml de ácido cítrico 0,5 M y 100 ml de agua y se filtró a través de un filtro auxiliar de Celite® 503. El residuo se lavó con 25 ml de tolueno y los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para dar un sólido de color amarillo (6,18 g, 21,7 mmoles, 99%), cuya TLC (25% de acetato de etilo/hexanos sobre sílica gel; R_f 0,45) mostró que estaba contaminado con trazas del material de partida (R_f 0,30) y un contaminante más polar (R_f 0,01).

Paso 3

60 *Benzoato de 17-metileno-androst-4-en-3 β -ilo*

65 A una solución de *17-metilenoandrost-4-en-3-ona* (3,06 g, 10,8 mmoles) y heptahidrato de cloruro de cerio (III) (40,8 mg, 0,110 mmoles) en 270 ml de metanol, se añadió borohidruro de sodio (0,61 g, 16 mmoles). Después de agitar 20 minutos, se interrumpió la reacción con 15 ml de HCl 1N y se eliminó el metanol a presión reducida. Se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml) y la suspensión resultante se extrajo tres veces con porciones de 50 ml de cloruro de metileno. Los extractos combinados se lavaron con 50 ml de sal muera, se secaron con sulfato

ES 2 278 962 T3

de magnesio y se filtraron a través de un filtro auxiliar de Celite® 503. El residuo se lavó con 10 ml de cloruro de metileno y los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El sólido blanco residual se disolvió en 17 ml (0,21 moles) de piridina anhidra, se añadió cloruro de benzoilo (6,2 ml, 53 mmoles), y la mezcla se agitó 16 horas. La mezcla se vertió en 200 ml de HCl 1N y a continuación se extrajo tres veces en 50 ml de porciones de cloruro de metileno. Los extractos combinados se lavaron con 50 ml de HCl 1N, 50 ml de bicarbonato de sodio saturado, y 50 ml de sal muera, se secaron con sulfato de magnesio y se filtraron a través de un filtro auxiliar de Celite® 503. El residuo se lavó con 25 ml de cloruro de metileno y los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. La recristalización del residuo dos veces con etanol absoluto, la primera vez con tratamiento de carbón vegetal, dio por resultado unas agujas finas de color blanco (2,59 g, 6,63 mmoles, 61%), p.f. 154-155°C, homogéneas a la TLC (5% acetato de etilo/hexanos sobre sílica gel; R_f del producto 0,52; 1,3,5(10),16-estratetraen-3-il metil éter R_f 0,57).

Paso 4

17-metileno-androst-4-en-3β-ol

Se añadió hidróxido de sodio acuoso (15% p/p, 16 ml, 60 mmoles) a benzoato de 17-metileno-androst-4-en-3β-ilo (2,47 g, 6,32 mmoles) suspendido en 320 ml de metanol. Después de calentar a reflujo durante 1 hora, se añadió agua (160 ml) y la mezcla se refrigeró durante la noche. La suspensión resultante se filtró, y el residuo se lavó tres veces con 35 ml de alícuotas de agua y a continuación se secó durante la noche para dar unas plaquitas muy finas de color blanco (1,70 g, 5,93 mmoles, 94%), p.f. 120-121°C, homogéneas a la TLC (20% de acetato de etilo/hexanos sobre sílica gel; R_f del producto 0,31; 17-metilenoandrost-5-en-3β-ol, R_f 0,27).

Paso 5

Benzoato de 17-metileno-androst-4-en-3α-ilo

Se añadió azodicarboxilato de dietilo (1,1 ml, 7,0 mmoles) a 17-metilenoandrost-4-en-3β-ol (1,00 g, 3,49 mmoles), trifetilfosfina (0,85 g, 7,0 mmoles), y ácido benzoico (1,83 g, 6,98 mmoles) en 7 ml de tetrahidrofurano anhidro durante un tiempo de 2 minutos. Después de agitar 1 hora, se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se disolvió en 150 ml de metil *tert*-butil éter. La mezcla se lavó con 50 ml de bicarbonato de sodio y 50 ml de sal muera, se secó con sulfato de magnesio y se filtró a través de un filtro auxiliar de Celite® 503. El residuo se lavó con 10 ml de metil *tert*-butil éter y los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. La cromatografía flash (1% de acetato de etilo/hexanos sobre sílica gel) del sólido residual, seguida de dos recristalizaciones con etanol absoluto, la primera de ellas con tratamiento con carbón vegetal, suministró unas agujas finas de color blanco (311,2 mg, 0,797 mmoles, 23%), p.f. 117-118°C, homogéneas con la TLC (5% de acetato de etilo/hexanos en sílica gel; R_f del producto 0,50; benzoato de 17-metilenoandrost-4-en-3α-ilo, R_f 0,53).

Paso 6

17-metileno-4-androsten-3α-ol

Se añadió hidróxido de sodio acuoso (15% p/p, 2,0 ml, 7,5 mmoles) a benzoato de 17-metilenoandrost-4-en-3α-ilo (295,0 mg, 0,7553 mmoles) suspendido en 40 ml de metanol. Después de calentar a reflujo durante 2 horas, se añadió agua (10 ml) a la mezcla, se eliminó el metanol a presión reducida, y el residuo se extrajo tres veces con porciones de 10 ml de metil *tert*-butil éter. Los extractos combinados se lavaron con 10 ml de sal muera, se secaron con sulfato de magnesio y se filtraron a través de un filtro auxiliar de Celite® 503. El residuo se lavó con 5 ml de metil *tert*-butil éter y los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para suministrar un sólido cristalino de color blanco (210,5 mg, 0,7348 mmoles, 97%), p.f. 104-105°C, homogéneo a la TLC (20% de acetato de etilo/hexanos sobre sílica gel; R_f del producto 0,36; 17-metilenoandrost-4-en-3α-ol, R_f 0,30).

Ejemplo 2

Estudio del 17-metilenoandrost-4-en-3α-ol

Se administraron 17-metilenoandrost-4-en-3α-ol, 400 pg, o placebo, a órganos vomeronasales de voluntarios adultos normales machos y hembras, empleando un dispositivo de suministro que suministraba el compuesto a la entrada del órgano vomeronasal en una cantidad medida (dos "bombeos" de 2 segundos de una solución 10⁻⁸M del ingrediente activo en propilenglicol, o propilenglicol solo). Las evaluaciones del estudio incluyeron evaluaciones objetivas y subjetivas del sueño, un análisis espectral de la energía de los electroencefalogramas del sujeto, y un inventario autoinformativo con lápiz y papel (DABS-70) del estado efectivo del sujeto.

Los resultados de estos estudios sugirieron que el 17-metilenoandrost-4-en-3α-ol tiene propiedades antidepresivas, que no son parte de la presente invención.

La tabla que sigue a continuación, proporciona una comparación de los resultados del estudio con el 17-metilenoandrost-4-en-3α-ol con datos de la literatura sobre los efectos de los efectos de la paroxetina antidepresiva (Paxil®) del mercado; en donde los cambios en las variables del sueño están indicadas como un aumento (↑), una disminución (↓) o ningún cambio (=) con respecto al placebo.

ES 2 278 962 T3

Efectos comparativos del 17-metileno-4-androsten-3 α -ona, administrando 400 pg al órgano vomeronasal, y 30 mg de paroxetina oralmente, administrados a sujetos normales antes de irse a la cama: efectos combinados en varones y mujeres

5

10

15

20

25

30

Variable medida	17-metilenoan- drost-4-en-3 α -ol	Paroxetina*
Eficiencia del sueño	(↓)	(↓)
Duración total del sueño	(↓)	(↓)
Latencia del sueño	(↑)	(↑)
Latencia REM del sueño	(↑)	(↑)
Duración total del sueño REM	(↓)	(↓)
Estadio 1 del tiempo de sueño	(↑)	(↑)
Estadio 2 del tiempo de sueño	(↑)	=
Estadios 3+4 del tiempo de sueño	=	=

35

* de "Saletu *et al.*, "Sleep Laboratory studies on the single-dose effects of the serotonin reuptake inhibitors paroxetine and fluoxetine on human sleep and awakening qualities" ("Estudios de laboratorio del sueño sobre los efectos de una dosis única de los inhibidores de la reabsorción de la serotonina, paroxetina y fluoxetine, sobre el sueño humano y cualidades del despertar"), *Sleep*, **14** (5), 439-447 (1991).

40

La tabla muestra gran similitud en los perfiles del sueño de los sujetos tratados con 17-metilenoandrost-4-en-3 α -ol y con paroxetina. El aumento en la latencia REM y la reducción del tiempo de sueño REM total son indicadores típicos de potencial beneficio en la depresión; de hecho muchos pacientes diagnosticados con un trastorno depresivo importante puede mostrar disminuciones notables en la latencia del sueño REM y aumenta en la cantidad de sueño REM, si se compara con sujetos normales similares en edad y sexo.

45

En base a este estudio, el 17-metilenoandrost-4-en-3 α -ol comparte propiedades antidepresivas y estimulantes con la paroxetina y otros antidepresivos inhibidores selectivos de reabsorción de la serotonina. La actividad antidepresiva del 17-metilenoandrost-4-en-3 α -ol ha sido confirmada también por nuestras mediciones del EEG, las cuales mostraron un aumento de las actividades de las ondas β y θ : cambios similares se producen con los antidepresivos tricíclicos amitriptilina e imipramina. El 17-metilenoandrost-4-en-3 α -ol ocasiona también un aumento en la actividad de la frecuencia δ en los estadios S3 y S4 del sueño no REM, lo cual sugiere que pueden haber efectos mayores en varones que en mujeres.

50

55

El 17-metilenoandrost-4-en-3 α -ol reduce también la concentración de plasma del ACTH y cortisol y reduce también la concentración de cortisol en la orina. También aumenta con relación al placebo las concentraciones de los neurotransmisores norepinefrina y serotonina en la sangre y sus metabolitos en la orina. Estos resultados confirman además la suposición de que la aplicación del 17-metilenoandrost-4-en-3 α -ol al órgano vomeronasal produce efectos similares a los que producen los antidepresivos estándar.

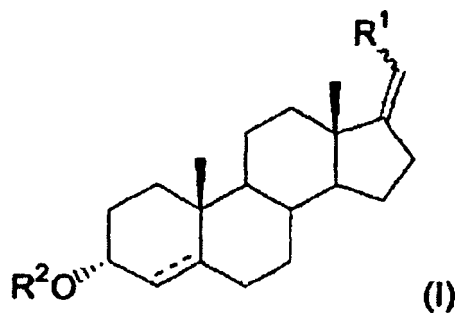
60

El pregna-17(20)Z-en-3 α -ol y otros compuestos de la invención muestran resultados similares.

65

REIVINDICACIONES

1. El empleo de un compuesto de fórmula I:



en donde

R¹ es hidrógeno o metilo;

R² es hidrógeno, alquilo ó R'CO, en donde R' es alquilo o fenilo;

la línea de trazos indica un doble enlace opcional; y

la línea de ondas indica el isómero Z ó E,

en la elaboración de un medicamento adaptado para la administración al órgano vomeronasal de un individuo para el tratamiento de una pubertad retrasada, criptorquidismo, amenorrea hipotalámica funcional, falta de deseo sexual, falta de orgasmo, pubertad precoz, endometriosis, y tumores dependientes de hormonas tales como el leiomioma uterino, cáncer de mama y cáncer de próstata en un ser humano.

2. El empleo de la reivindicación 1, en donde el compuesto es el 17-metilenoandrost-4-en-3 α -ol.

3. El empleo de la reivindicación 1, en donde el compuesto es el pregna-17(20)Z-en-3 α -ol.

4. El empleo de la reivindicación 1, en donde la cantidad efectiva es entre 20 pg y 20 ng.

5. El empleo de la reivindicación 4, en donde la cantidad efectiva es entre 200 pg y 2 ng.

6. El empleo de la reivindicación 1, en donde en la fórmula I:

R¹ es metilo;

la línea de ondas significa el isómero Z.

7. Un método para la preparación del 17-metileno-androst-4-en-3 α -ol, el cual comprende

(a) tratamiento del 17-metilenoandrost-4-en-3 β -ol en las condiciones de la reacción de Mitsunobu para dar un éster de 17-metilenoandrost-4-en-3 α -ol;

y

(b) hidrolización del éster para dar el 17-metileno-androst-4-en-3 α -ol.

8. El método de la reivindicación 7, en donde el 17-metilenoandrost-4-en-3 β -ol se prepara mediante:

(a) tratamiento de la deshidroepiandrosterona en las condiciones de Witting para dar el 17-metilenoandrost-5-en-3 β -ol;

(b) oxidación e isomerización del 17-metilenoandrost-5-en-3 β -ol para dar la 17-metilenoandrost-4-en-3-ona;

y

(c) reducción de la 17-metilenoandrost-4-en-3-ona para dar el 17-metilenoandrost-4-en-3 β -ol.

9. El método de la reivindicación 8, en donde la 17-metilenoandrost-4-en-3-ona se reduce con borohidruro de sodio en presencia de una sal de cerio (III).