



①9



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

①1 Número de publicación: **2 274 519**

⑤1 Int. Cl.:
A61K 31/7028 (2006.01)
C07J 1/00 (2006.01)
A61P 3/14 (2006.01)

①2

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧6 Número de solicitud europea: **95929349 .9**
⑧6 Fecha de presentación : **03.08.1995**
⑧7 Número de publicación de la solicitud: **0894000**
⑧7 Fecha de publicación de la solicitud: **03.02.1999**

⑤4 Título: **Uso para la administración de estrógeno.**

③0 Prioridad: **04.08.1994 US 285438**

④5 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.05.2007

④5 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.05.2007

⑦3 Titular/es: **Michael F. Holick**
31 Bishop Lane
Sudbury, Maryland 01776, US

⑦2 Inventor/es: **Holick, Michael F.**

⑦4 Agente: **Torner Lasalle, Elisabet**

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

Uso para la administración de estrógeno.

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

La invención se encuentra en el campo de la Química Médica.

10

Técnica relacionada

La menopausia se define como el episodio final de la menstruación en las mujeres. El término se utiliza también coloquialmente para referirse al periodo de tiempo que abarca el periodo de transición entre los años reproductivos hasta y más allá del episodio final de la menstruación. Para los fines de esta invención, la referencia a la menopausia abarcará este periodo de transición. La menopausia es el resultado del cese del desarrollo folicular, que conduce a una caída en la producción de estradiol y otras hormonas. Mientras que el 60% del estrógeno formado en mujeres premenopáusicas está en forma de estradiol, la mayor parte del que se produce en los ovarios de mujeres que ovulan, los ovarios posmenopáusicos producen una cantidad mínima de estrógeno, proporcionando los tejidos extraglandulares la mayoría de la síntesis de estrógeno posmenopáusico.

20

Los síntomas asociados con la menopausia incluyen inestabilidad vasomotora (sofocos), una disminución en el tamaño del pecho, atrofia del epitelio y de la piel genitourinarios, y osteoporosis, una enfermedad que se caracteriza por una notable pérdida de masa ósea. Los sofocos pueden ir acompañados de nerviosismo, ansiedad, irritabilidad y depresión. La osteoporosis y la disminución del tamaño del aparato reproductor femenino y los pechos se han correlacionado estrechamente con niveles bajos de estrógeno, mientras que la patología de los sofocos, aunque peor entendida, puede relacionarse también con la disminución en la producción de estrógeno que acompaña a la menopausia.

25

La pérdida significativa de masa ósea que se produce en el tiempo de la menopausia, en última instancia, da lugar a osteopenia, que a su vez da lugar a aplastamientos espontáneos de las vértebras y a fracturas de los huesos largos. Esta enfermedad se conoce generalmente como osteoporosis posmenopáusica y presenta un problema médico grave, tanto en los Estados Unidos como en la mayoría de los otros países en los que la duración de vida de las mujeres alcanza edades de al menos 60 y 70 años. Generalmente la enfermedad, que a menudo va acompañada de dolor óseo y disminución de la actividad física, se diagnostica mediante uno o dos aplastamientos vertebrales con pruebas de rayos-X de masa ósea disminuida. Se sabe que esta enfermedad va acompañada de una capacidad disminuida de absorber calcio, niveles inferiores de hormonas sexuales, particularmente estrógeno y andrógenos, y un equilibrio negativo de calcio.

35

Los métodos para tratar la enfermedad han variado considerablemente, pero hasta la fecha, no se ha practicado todavía ningún tratamiento realmente satisfactorio. Por ejemplo, el aporte complementario de calcio por sí mismo no ha tenido éxito en prevenir o curar la enfermedad. Otros tratamientos, para los que se han notificado de nuevo resultados variables, han incluido una combinación de vitamina D en grandes dosis, calcio y fluoruro. El problema fundamental con este enfoque es que el fluoruro provoca un hueso estructuralmente poco sólido denominado hueso reticular, y además, produce un número de efectos secundarios tales como un aumento en la incidencia de fracturas y reacción gastrointestinal a las grandes cantidades de fluoruro administradas.

45

La terapia con estrógeno es el tratamiento de los síntomas menopáusicos utilizado más comúnmente. La terapia con estrógeno mejora los síntomas incluyendo sofocos y atrofia del epitelio y la piel genitourinarios, y tiene efectos positivos sobre la incidencia de la osteoporosis.

50

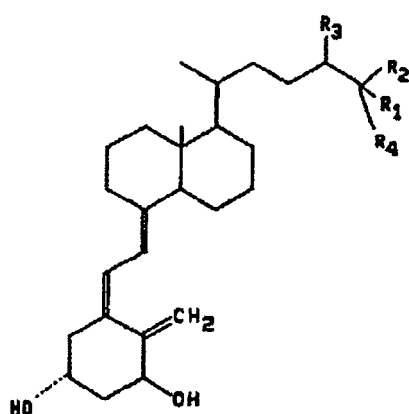
Premarin es el estrógeno recetado más comúnmente que se utiliza para el tratamiento de los síntomas posmenopáusicos, incluyendo la osteoporosis, en los Estados Unidos. Premarin se obtiene a partir de orina de yegua embarazada, y contiene las sales de sodio de sulfatos de estrógeno solubles en agua así como una variedad de derivados de estrógeno. Una de las razones por las que Premarin está tan generalizado es por la preocupación de que el estradiol no conjugado, administrado de manera oral, tiene un efecto de primer paso sobre el hígado. Este efecto puede tener potencialmente consecuencias graves que incluyen el aumento de los factores de coagulación sanguínea que pueden aumentar el riesgo del usuario de desarrollar coágulos sanguíneos.

55

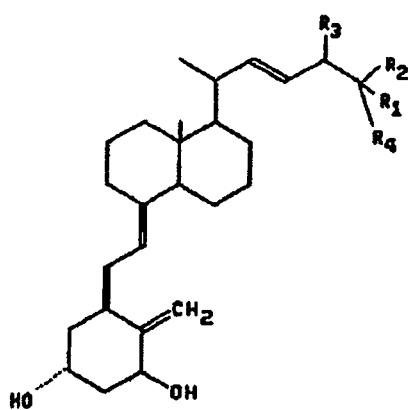
La patente de los EE.UU. número 4.225.596 describe métodos para tratar o prevenir la enfermedad metabólica de huesos que se caracteriza por la pérdida de masa ósea mediante la administración de al menos un compuesto que tiene las fórmulas (I) y (II).

60

65



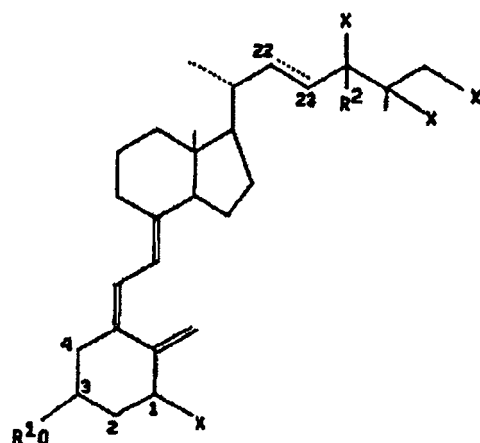
(I)



(II)

en las que R_1 , R_2 y R_4 se seleccionan cada uno del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, acilo y O-alquilo y R_3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, cetona, alquilo inferior, acilo y O-alquilo.

La patente de los EE.UU. número 4.410.515 describe los compuestos siguientes que tienen la fórmula (III) que son activos en el mantenimiento del metabolismo de fósforo y calcio y son útiles para tratar la hipocalcemia en animales:



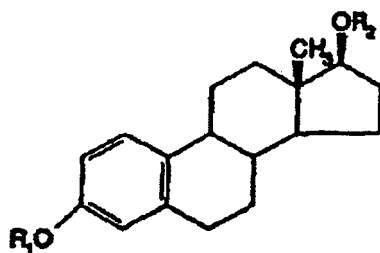
(III)

en la que el enlace entre las posiciones C-22 y C-23 es simple o doble; R_2 es hidrógeno, CH_3 o CH_2CH_3 ; X se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y $-OR^1$, en el que R^1 es hidrógeno o un residuo glucosídico de cadena lineal o ramificada que contiene 1-20 unidades glucosídicas por residuo; con la condición de que al menos uno de los R^1 es un residuo glucosídico.

Fujimoto, *et al.* (Fujimoto *et al.*, *Experientia* 42:567-568 (1988)) informaron de la síntesis bioquímica de 17 β -estradiol-3-(β -D-glucósido) y 17-(α -D-glucósido) por incubación de 17 β -estradiol con tejidos ováricos de un gusano de seda. De manera similar, la incubación de 17 α -estradiol 3-glucoronida con microsomas de hígado de conejo en presencia de uridin-difosfato glucosa da como resultado la síntesis de 17 α -estradiol-17-(β -glucósido). (Williamson *et al.*, *Biochemistry* 8:45299-4304 (1969)). Cuando se inyectaron 17 β -estradiol-17-glucósido y 17 α -estradiol-17-glucósido en mujeres normales, los derivados de 3-glucoronida de cada compuesto se recuperaron en la orina (Williamson *et al.*, *Canadian J. Biochemistry* 50:958-962 (1972)).

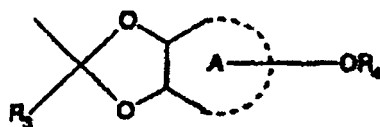
Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula (IV):



(IV)

en la que R₁ y R₂ son independientemente hidrógeno o un residuo glucosídico de cadena lineal o ramificada que contiene 1-20 unidades glucosídicas por residuo, o R₁ o R₂ es un resto glucósido de ortoéster de fórmula (V):



(V)

en la que A representa un anillo glucofuranosilo o glucopiranosilo;

R₃ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) inferior, aralquilo (C₇-C₁₀), o arilo, con la condición de que arilo es fenilo o fenilo sustituido por cloro, flúor, bromo, yodo, alquilo C₁-C₄ inferior, alcoxilo C₁-C₄; o naftilo;

R₄ es hidrógeno o un residuo glucosídico de cadena lineal o ramificada que contiene 1-20 unidades glucosídicas por residuo;

con la condición adicional de que al menos uno de R₁ y R₂ es o bien un residuo glucosídico o bien un resto glucósido de ortoéster para su uso en medicina.

Descripción breve de las figuras

La figura 1A muestra una HPLC en fase inversa (2% H₂O/metanol, 1,5 ml/min) de vitamina ³H D₃-glucósido tras la incubación con homogeneizado intestinal de rata durante 3 horas a 37°C. No se formó nada de vitamina ³H D₃.

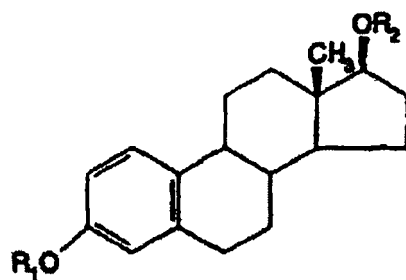
La figura 1B muestra una HPLC en fase inversa (2% H₂O/metanol, 1,5 ml/min) de ³H-vitamina D₃-glucósido tras la incubación con homogeneizado de riñón de rata durante 3 horas a 37°C. Obsérvese la formación de vitamina ³H D₃.

Las figuras 2A y 2B muestran la concentración de vitamina D en suero en sujetos humanos tras administrar oralmente 3.250 nmoles de o bien vitamina D₃ (2A) o vitamina D₃-glucósido (2B).

La figura 3 muestra la secuencia de reacciones para la síntesis de 17 β -estradiol-3 β -glucósido.

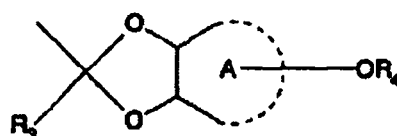
Descripción de las realizaciones preferidas

La invención se refiere al descubrimiento de que los compuestos de fórmula (IV) son útiles para tratar y prevenir la osteoporosis, así como para aliviar los síntomas asociados con la menopausia:



(IV)

en la que R_1 y R_2 son independientemente hidrógeno o un residuo glucosídico de cadena lineal o ramificada que contiene 1-20 unidades glucosídicas por residuo, o R_1 o R_2 es un resto glucosídico de ortoéster de fórmula (V):



(V)

en la que A representa un anillo glucofuranosilo o glucopiranosilo;

R_3 es hidrógeno, alquilo (C_1 - C_4) inferior, aralquilo (C_7 - C_{10}), o arilo, con la condición de que arilo es fenilo o fenilo sustituido por cloro, flúor, bromo, yodo, alquilo C_1 - C_4 inferior, alcoxilo C_1 - C_4 ; o naftilo;

R_4 es hidrógeno o un residuo glucosídico de cadena lineal o ramificada que contiene 1-20 unidades glucosídicas por residuo;

con la condición adicional de que al menos uno de R_1 y R_2 es o bien un residuo glucosídico o bien un resto glucosídico de ortoéster.

Según la invención, los síntomas de la menopausia que pueden aliviarse incluyen atrofia del epitelio y piel genitourinarios, disminución del tamaño de pecho, sofocos y osteoporosis. Cualquier animal que experimente cualquiera de estos síntomas y que pueda beneficiarse de los glucósidos de estradiol y los glucósidos de ortoéster de fórmula IV pueden tratarse según la presente invención. Los animales preferidos son por supuesto los humanos, en particular, mujeres pre o posmenopáusicas. Cuando se administra a una mujer premenopáusica, es posible prevenir la osteoporosis. Cuando se administra a una mujer posmenopáusica, es posible invertir las consecuencias adversas de la osteoporosis mencionadas anteriormente, y detener el deterioro adicional de los huesos. La administración de estos compuestos durante la menopausia puede aliviar la aparición de sofocos, la disminución del tamaño de pecho y la atrofia del aparato y la piel genitourinarios.

Por unidades glucosídicas se entienden glucopiranosilo o glucofuranosilo, así como sus derivados de aminoazúcar. Los residuos pueden ser homopolímeros, copolímeros aleatorios o en bloque o alternantes de los mismos. Las unidades glucosídicas tienen grupos hidroxilo libres, o grupos hidroxilo acilados con un grupo R_5 -(C=O)-, en el que R_5 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} inferior, arilo C_{6-10} sustituido o no sustituido o aralquilo C_{7-16} . Preferiblemente, los grupos acilo son acetilo o propionilo. Otros grupos preferidos son en los que R_5 es fenilo, nitrofenilo, halofenilo, fenilo sustituido por alquilo inferior, fenilo sustituido por alcoxilo inferior, y similares o bencilo, bencilo sustituido por alcoxilo inferior y similares.

Los compuestos útiles en la práctica de la invención contienen al menos un residuo glucosídico de ortoéster o glucosídico en las posiciones 3 ó 17. Éstos pueden contener, sin embargo, dos residuos glucosídico de ortoéster o glucosídico simultáneamente. Preferiblemente, los glucósidos o glucósidos de ortoéster están unidos a través del carbono 1 a la posición 3 ó 17 en el estradiol.

Los glucósidos pueden comprender hasta 20 unidades glucosídicas. Se prefieren, sin embargo, aquellos que tienen menos de 10, los más preferidos, aquellos que tienen 3 o menos de 3 unidades glucosídicas. Ejemplos específicos son aquellos que contienen 1 ó 2 unidades glucosídicas en el residuo de glucosídico.

Los anillos de glucopiranososa o glucofuranosa o derivados de amino de los mismos pueden estar acilados completa o parcialmente o completamente desacilado. Los glucósidos acilados parcial o completamente son útiles como productos intermedios definidos para la síntesis de los materiales desacilados.

Entre las estructuras posibles de glucopiranosilo están glucosa, manosa, galactosa, gulosa, alosa, altrosa, idosa, o talosa. Entre las estructuras de furanosilo, las preferidas son aquellas que provienen de fructosa, arabinosa o xilosa. Entre los diglicósidos preferidos están sacarosa, celobiosa, maltosa, lactosa, trehalosa, gentiobiosa, y melibiosa. Entre los triglicósidos, los preferidos pueden ser rafinosa o gentianosa. Entre los derivados de amino están N-acetil-D-galactosamina, N-acetil-D-glucosamina, N-acetil-D-manosamina, ácido N-acetilneuramínico, D-glucosamina, lixosilamina, D-galactosamina, y similares.

Cuando está presente más de una unidad glucosídica en un único grupo hidroxilo (es decir, residuos di o poli-glucosídicos), los anillos glucosídicos individuales pueden unirse mediante enlaces 1-1, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5 ó 1-6, más preferiblemente 1-2, 1-4 y 1-6. Los enlaces entre anillos glucosídicos individuales pueden ser α o β .

Los derivados glucosídicos solubles en agua de los compuestos mencionados anteriormente pueden obtenerse según el conjunto de métodos generales descrito en Holick, patente de los EE.UU. número 4.410.515, el contenido de la cual se incorpora en detalle por referencia en el presente documento. Los compuestos de glucosil ortoéster de estradiol pueden obtenerse según la patente de los EE.UU. número 4.521.410. Los glucosil ortoésteres de estradiol preferidos son 3-estradiol-17 β -(α -D-glucopiranosil-1',2'-ortoacetato) y 17 β -estradiol-3- β -glucopiranosil-1',2'-ortoacetato.

Los compuestos de la invención pueden administrarse en cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable apropiado para administración oral, parenteral, o tópica. Pueden administrarse por cualquier medio que trate o prevenga la osteoporosis o alivie los síntomas de la menopausia en animales, especialmente en los seres humanos. La dosis administrada dependerá de la edad, salud y peso del receptor, del tipo de tratamiento simultáneo, si hay alguno, de la frecuencia de tratamiento y de la naturaleza del efecto deseado. Por ejemplo, la dosis sistémica diaria de 3-(β -glucopiranosil)-17 β -estradiol es desde aproximadamente 0,001 miligramos/kg hasta 100 miligramos/kg, preferiblemente desde 0,01 hasta 1,0 miligramos por kg de peso corporal. Normalmente, desde aproximadamente 0,01 hasta 0,1 miligramos/kg por día del glucósido o glucósido de ortoéster, en una o más dosis por día es eficaz para obtener los resultados deseados. Un experto ordinario en la técnica puede determinar las dosis y concentraciones óptimas de otro estradiol activo, compuestos glucósido de ortoéster y glucósido de vitamina D solamente con la experimentación de rutina.

Los compuestos pueden emplearse en formas farmacéuticas tales como comprimidos, cápsulas o paquetes de polvos, o disoluciones líquidas, suspensiones o elixires para su administración oral, así como líquido estéril para formulaciones tales como disoluciones o suspensiones para uso parenteral. Los compuestos podían administrarse también por medio de parches tópicos, pomadas, geles u otras aplicaciones transdérmicas. En tales composiciones, el principio activo estará presente generalmente en una cantidad de al menos el 1,0% en peso en base al peso total de la composición, y no superior al 90% en peso. Se usa preferiblemente un excipiente farmacéuticamente aceptable inerte. Entre tales excipientes se incluye etanol al 95%, aceites vegetales, propilenglicoles, tampones salinos, etc.

Es bien reconocido que las β -glucosidasas no existen en el intestino delgado porque, si existieran, los seres humanos podrían digerir celulosa, como lo hacen los rumiantes. Se realizó un estudio por el que se incubó vitamina ^3H D₃-3 β -glucósido con homogeneizados de riñón e intestino. Se encontró que sólo el homogeneizado de riñón podía eliminar la glucosa de la vitamina D₃. Ninguno de los vitamina D₃-3 β -glucósidos se metabolizó en los homogeneizados intestinales. Véase la figura 1. Por tanto, se esperarían los mismos resultados para el estradiol-3 β -glucósido ya que ambos, vitamina D y estradiol, son esteroides liposolubles.

Ya que el intestino delgado no contiene β -glucosidasas, no se esperaba que el hígado recibiera estradiol libre procedente del intestino tras la ingestión oral de estradiol-3-(β -glucósido). Por tanto, esto atenuaría el efecto de primer paso del estradiol-3-(β -glucósido) cuando se compara con el estradiol en sí.

Estudios en rata *in vivo* han mostrado que cuando se proporcionó estradiol-3-(β -glucósido) por vía oral durante dos semanas a ratas ovariectomizadas, se encontró estradiol en la circulación (tabla 1). Por tanto, las β -glucosidasas no específicas encontradas en tejidos periféricos parecen ser responsables de la desconjugación de estradiol-3-(β -glucósido) a estradiol. Tal como se muestra en la figura 1, se realizó un estudio con la vitamina D-3 β -glucósido como compuesto modelo, que muestra que la(s) β -glucosidasa(s) en el riñón puede(n) desconjugar el β -glucósido del vitamina D-3 β -glucósido.

Uno de los efectos secundarios posibles de proporcionar estradiol por vía oral es un efecto biológico de primer paso sobre el hígado, especialmente porque está relacionado con aumentar la síntesis de proteínas asociadas con la coagulación sanguínea. Ya que existe un indicio de que el estradiol-3-(β -glucósido) no interactúa con el receptor de estradiol, se esperaba que el estradiol-3-(β -glucósido) no tendría la misma fuerza de actividad para aumentar factores de coagulación sanguínea en el hígado como el estradiol en sí.

La desconjugación de estradiol-3-(β -glucósido) a estradiol se producirá lentamente en tejidos periféricos, y por tanto, mantendrá los niveles de circulación de estradiol a un nivel más fisiológico durante un periodo de tiempo más largo. Un estudio en seres humanos, con el vitamina D-3 β -glucósido se realizó como un compuesto modelo. Se comparó el nivel en sangre de vitamina D tras una dosis equimolar de vitamina D₃ y vitamina D₃-(β -glucósido). Tal como puede verse en la figura 2, los niveles en sangre de vitamina D₃, que resultan de la desconjugación de su glucósido es aproximadamente el 30% de lo que se consiguió cuando se proporcionó por vía oral la misma dosis de vitamina D₃. Por tanto, a partir de este estudio de vitamina D-glucósido de dosis única, no parecería ser ningún

riesgo para la duración prolongada de la acción del estradiol que resulta de la desconjugación lenta del estradiol-3-(β -glucósido). También se realizó un estudio en ratas ovariectomizadas para determinar el nivel en sangre de estradiol y estrona tras recibir tres dosis diferentes de o bien estradiol o bien estradiol-3-(β -glucósido) por vía oral, cada día, durante dos semanas. Tal como puede verse en la tabla 1, los niveles de estradiol en la circulación en las ratas que recibieron o bien 1, 10 o bien 15 nmol de estradiol-3-(β -glucósido) fueron comparables o inferiores a los de las ratas que recibieron las mismas dosis de estradiol. Por tanto, el estradiol-3-(β -glucósido) aumentará las concentraciones de estradiol en la circulación.

En base a los resultados en ratas y seres humanos con el vitamina D-3-(β -glucósido) modelo y en la experiencia con proporcionar estradiol-3-(β -glucósido) a ratas ovariectomizadas, no hay indicio de posible toxicidad multiplicativa o aditiva. En efecto, en el estudio en el que se evaluó la administración oral de estradiol-3-(β -glucósido) a ratas ovariectomizadas durante un periodo de dos semanas, se encontró que los niveles de β -estradiol no fueron diferentes ni inferiores comparados con los animales que recibieron estradiol no conjugado (tabla 1). No se observó ningún efecto secundario adverso o hemorragia vaginal en ningún grupo de ratas.

Habiendo descrito ahora generalmente esta invención, se entenderá la misma por referencia a los ejemplos siguientes que se facilitan en el presente documento solamente para fines de ilustración.

Ejemplo 1

La síntesis de 17 β -estradiol-3-(β -glucósido)

Se sintetizó 17 β -estradiol-3- β -glucósido según se resume en la figura 3. Se asoció estrona con acetobromoglucosa en presencia de carbonato de cadmio (CdCO_3) como catalizador siguiendo el procedimiento de Conrow y Bernstein (Conrow y Bernstein, *J. Org. Chem.* 36:863-870 (1971)). La estrona 3 β -2',3',4',6'-tetra-O-acetil-D-glucopiranosido (A) fue el producto predominante (> 60%) de la reacción y se obtuvo por cristalización. El punto de fusión del producto fue de 212-214°C (p.f. facilitado 212-216°C) (Conrow y Bernstein, *J. Org. Chem.* 36:863-870 (1971)). Los espectros de IR y RMN de este producto coincidían con los valores facilitados (Conrow y Bernstein, *J. Org. Chem.* 36:863-870 (1971)).

Se redujo el conjugado (A) de estrona con borohidruro de sodio a 0°C en metanol-THF. Esta reducción dio como resultado la formación esteroespecífica del 17 β -alcohol (Hobkirk *et al. J. Clin. Endocrinol.* 32:476-480 (1971)). Se obtuvo el producto (B) en un rendimiento casi cuantitativo tras la purificación mediante TLC preparativa en placas de sílice (2:1 hexano - acetato de etilo).

Se trató el compuesto B con amoníaco metanólico a 4°C. La eliminación del disolvente y la trituración con agua produjo un sólido blanco cristalino, p.f. 210-220°C. El rendimiento del producto (C), 17 β -estradiol-3 β -glucósido fue cuantitativo. El análisis por HPLC del producto (columna C_{18} , 20% de agua en metanol, 0,5 ml/minuto, controlada con un detector UV ajustado a 254 nm) produjo un único pico lo que demostró su homogeneidad. A continuación se facilita la interpretación de los espectros de RMN y de masas.

Ejemplo 2

Análisis físico-químico de 17 β -estradiol-3 β -glucósido (C)

El espectro de absorción UV para el compuesto C en metanol presentaba un espectro típico para estradiol, en el que $\lambda_{\text{max}} = 280 \text{ nm}$.

Para el análisis de RMN y espectro de masas del compuesto C, éste se convirtió en su derivado penta-O-acetilo mediante tratamiento con una cantidad catalítica de anhídrido acético - piridina de 4,4'-dimetilaminopiridina. El producto de reacción fue homogéneo sobre TLC y se purificó mediante HPLC en columna de sílice con isopropanol al 5% en n-hexano a 1 ml/minuto. Se analizó el compuesto aislado mediante FABMS y RMN:

FABMS: 662,6, 643,5, 332,3, 331,3 288,4.

RMN: (200 MHz; disolvente CDCl_3 , norma interna TMS) δ 7,28 (solapado con el pico a 7,26 de CHCl_3 , H aromático); δ 6,85 (m, H aromático, 2H), δ 5,15 (m, 4H, H-1', 2', 3', 4'), δ 4,56 (d, J = 9 Hz; 1H, 17-CH); δ 4,2 (m, 2H, 6'- CH_2), δ 3,72 (m, 1H, 5'-CH); δ 2,85 (m, 2H, H-6- CH_2); δ 2,3 y 2,2 (5 singletes, 15H, 5-OAc-protones); δ 0,75 (s, 3H, 18- CH_3).

Ejemplo 3

Estudios en ratas *in vivo*

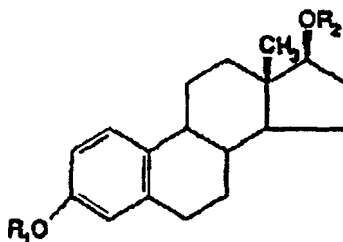
Se llevaron a cabo estudios en ratas *in vivo* en los que se proporcionó por vía oral estradiol-3-(β -glucósido) durante dos semanas a ratas ovariectomizadas. Se detectó estradiol en la circulación mediante ensayo radioinmunológico, usando un kit adquirido en ICN Biomedical (Costa Mesa CA, 92626). Se muestran los resultados en la tabla 1.

Tabla 1				
Concentración en circulación de 17 β -estradiol y estrona en seis ratas ovariectomizadas por grupo que recibió una dosis oral de o bien 17 β -estradiol o bien 17 β -estradiol-3- β -glucósido (estradiol-glc) cada día durante dos semanas				
	Compuestos	Dosis (mmol)	Concentraciones en sangre	(pg/ml)
			Estradiol	Estrona
1.	control	0	3,2 $\pm$ 0,5	22,7 $\pm$ 3,6
2.	estradiol	1	3,5 $\pm$ 0,7	17,8 $\pm$ 2,0
3.	estradiol	10	8,7 $\pm$ 2,1	18,5 $\pm$ 2,9
4.	estradiol	15	46,8 $\pm$ 10,4	19,8 $\pm$ 7,0
5.	estradiol-glc	1	3,8 $\pm$ 0,7	12,2 $\pm$ 1,5
6.	estradiol-glc	10	7,7 $\pm$ 2,1	12,8 $\pm$ 1,5
7.	estradiol-glc	15	12,3 $\pm$ 3,4	11,5 $\pm$ 0,7

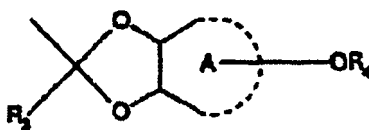
Tal como puede verse en la tabla 1, los niveles de estradiol en circulación en las ratas que recibieron o bien 1, 10 o bien 15 nmol de estradiol-3-(β -glucósido) fueron comparables o inferiores al de las ratas que recibieron la misma dosis de estradiol.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que tiene la fórmula:



en la que R_1 y R_2 son independientemente hidrógeno o un residuo glucosídico de cadena lineal o ramificada que contiene 1-20 unidades glucosídicas por residuo, o R_1 o R_2 es un resto glucósido de ortoéster de fórmula:



en la que A representa un anillo glucofuranosilo o glucopiranosilo;

R_3 es hidrógeno, alquilo (C_1 - C_4) inferior, aralquilo (C_7 - C_{10}), o arilo, con la condición de que arilo es fenilo o fenilo sustituido por cloro, flúor, bromo, yodo, alquilo C_1 - C_4 inferior, alcoxilo C_1 - C_4 inferior; o naftilo;

R_4 es hidrógeno o un residuo glucosídico de cadena lineal o ramificada que contiene 1-20 unidades glucosídicas por residuo;

con la condición adicional de que al menos uno de R_1 y R_2 es o un residuo glucosídico o un resto glucósido de ortoéster para uso en medicina.

2. Compuesto para su uso según la reivindicación 1 para tratar o prevenir la osteoporosis y/o para aliviar los síntomas de la menopausia.

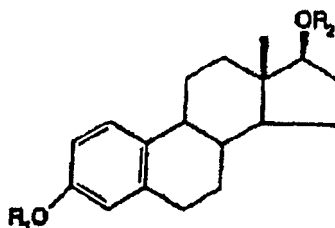
3. Compuesto para su uso, según la reivindicación 1 o reivindicación 2, en el que dicho compuesto es 17 β -estradiol-3-(β -glucósido).

4. Compuesto para su uso, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que dicho compuesto es parte de una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable.

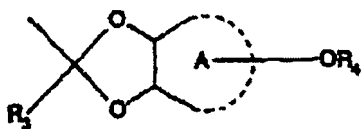
5. Uso de un compuesto que tiene la fórmula según se establece en la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para prevenir o tratar la osteoporosis y/o para aliviar los síntomas de la menopausia.

6. Uso de un compuesto según la reivindicación 5, en el que el compuesto se administra en una cantidad que oscila desde 0,01 hasta 10 miligramos/kg por día.

7. Compuesto que tiene la fórmula:



en la que R_1 es hidrógeno, un residuo glucosídico de cadena lineal o ramificada que contiene 1-20 unidades glucosídicas por residuo, o un resto glucósido de ortoéster de fórmula:



en la que A representa un anillo glucofuranosilo o glucopiranosilo;

R₃ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) inferior, aralquilo (C₇-C₁₀), o arilo, con la condición de que arilo es fenilo o fenilo sustituido por cloro, flúor, bromo, yodo, alquilo C₁-C₄ inferior, alcoxilo C₁-C₄; o naftilo;

R₄ es hidrógeno o un residuo glucosídico de cadena lineal o ramificada que contiene 1-20 unidades glucosídicas por residuo; y

R₂ es un residuo glucósido de ortoéster que tiene la fórmula anterior, o un hidrógeno cuando R₁ es un resto glucósido de ortoéster:

8. Compuesto según la reivindicación 7 que es 3-estradiol-17β-(α-D-glucopiranosil-1',2'-ortoacetato).

9. Compuesto según la reivindicación 7 que es 17β-estradiol-3-β-glucopiranosil-1',2'-ortoacetato.

10. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

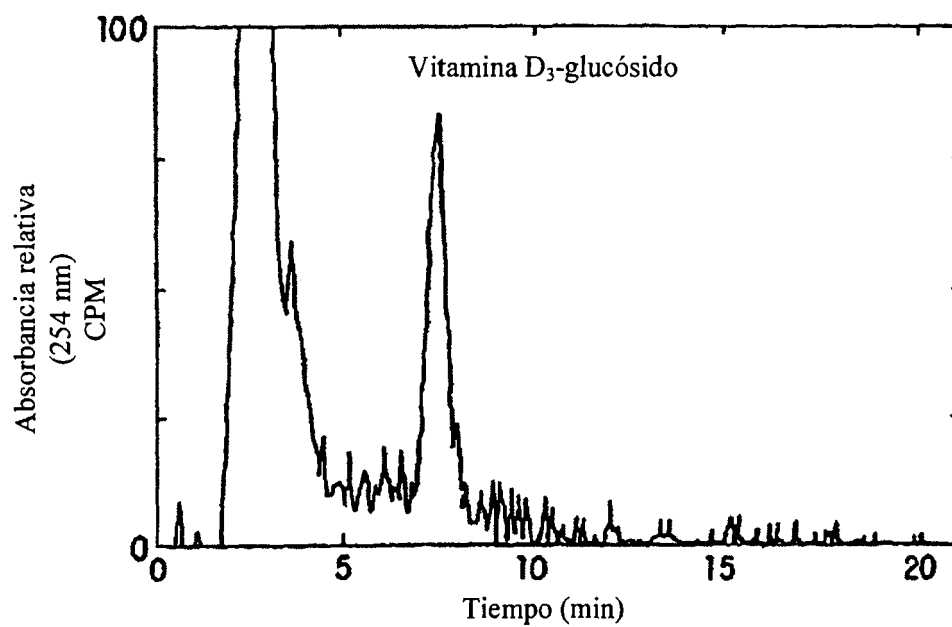


FIG. 1A

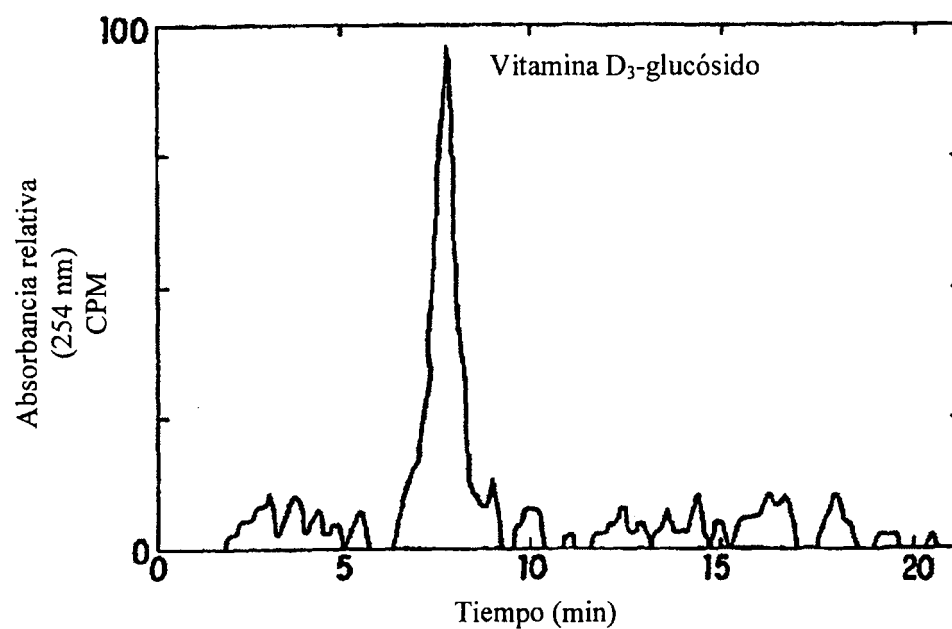


FIG. 1B

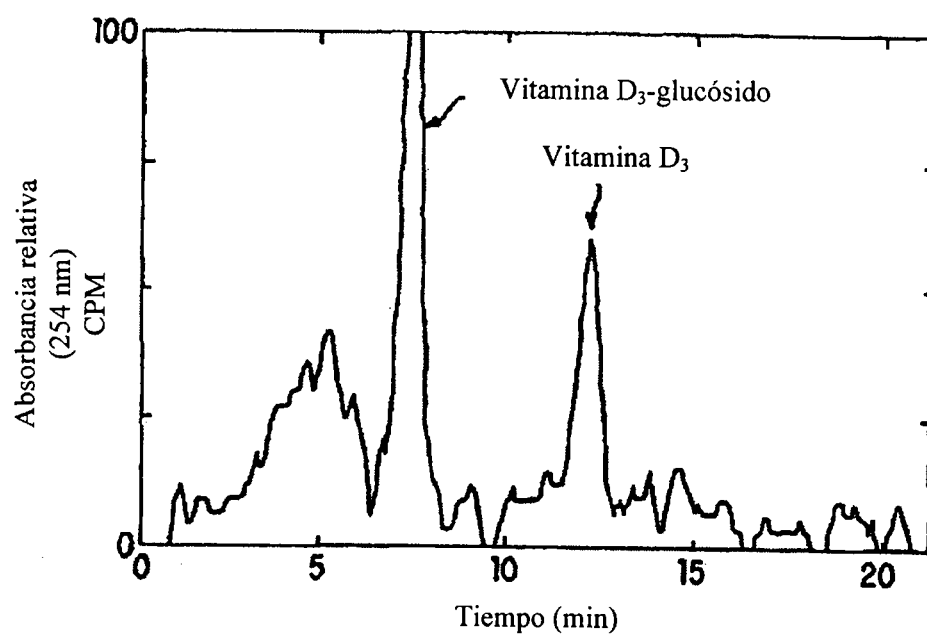


FIG. 1C

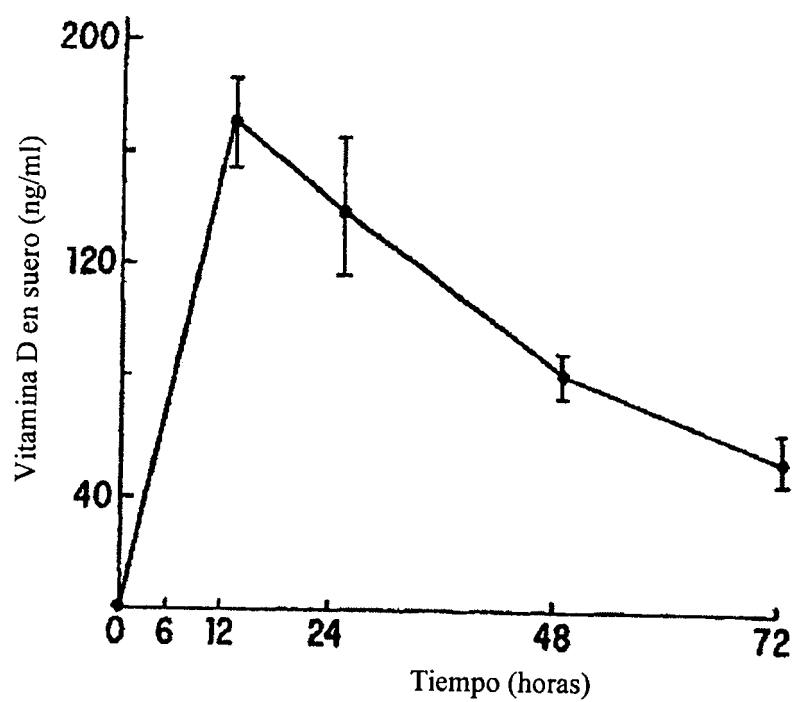


FIG. 2A

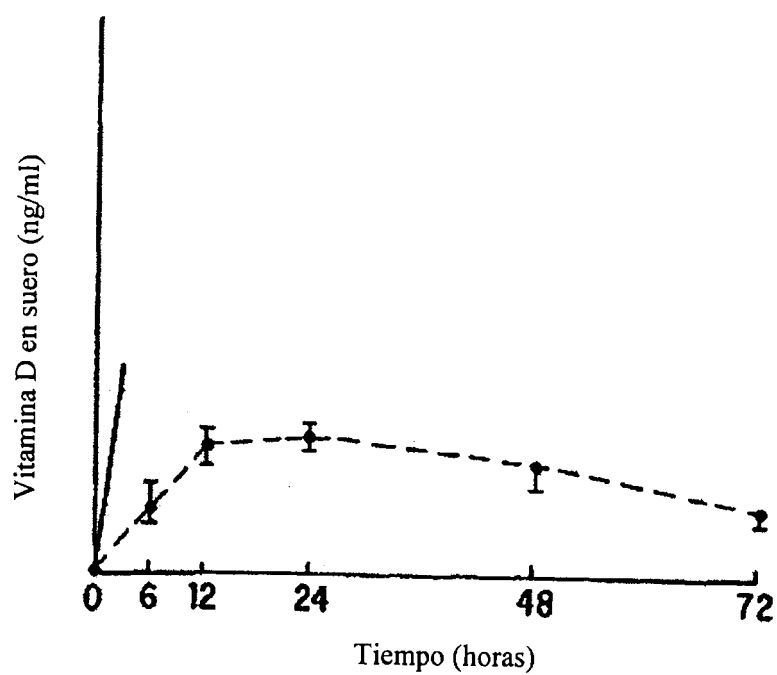


FIG. 2B

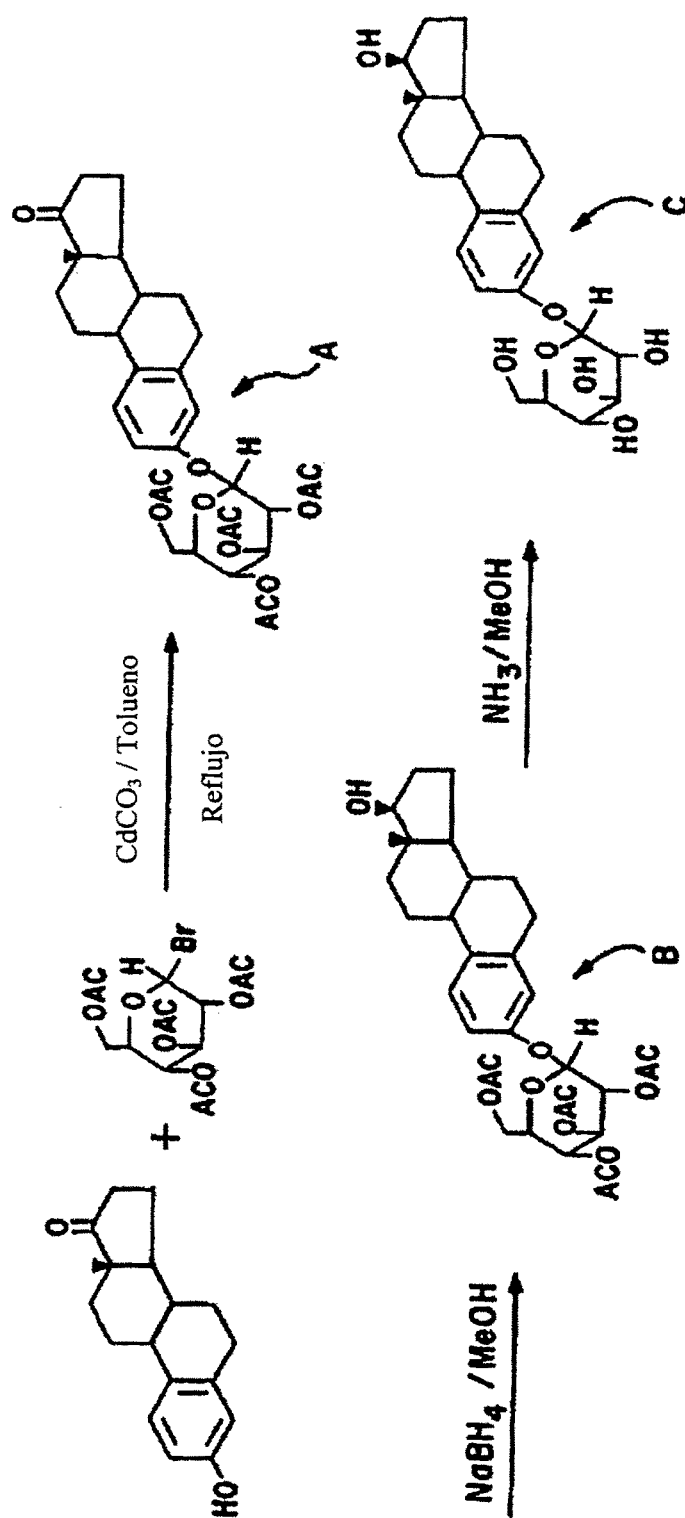


FIG. 3