



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 304 943**

(51) Int. Cl.:
A61K 31/573 (2006.01)
A61P 15/08 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **00907626 .6**
(86) Fecha de presentación : **25.02.2000**
(87) Número de publicación de la solicitud: **1162977**
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **19.12.2001**

(54) Título: **(Androst-5-en-17 β -il)alquil sulfóxidos y sulfonas, y su utilización para el control de la fertilidad.**

(30) Prioridad: **02.03.1999 EP 99200572**

(73) Titular/es: **N.V. Organon**
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss, NL

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.11.2008

(72) Inventor/es: **Leysen, Dirk;**
Van der Louw, Jaap y
Wiersma, Anja

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.11.2008

(74) Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 304 943 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

(Androst-5-en-17 β -il)alquil sulfóxidos y sulfonas, y su utilización para el control de la fertilidad.

5 La invención se refiere a (androst-5-en-17 β -il)alquil sulfóxidos y sulfonas, para composiciones farmacéuticas que los contienen, así como a la utilización de estos (androst-5-en-17 β -il)alquil sulfóxidos y sulfonas para la preparación de un medicamento para el control de la fertilidad como contraceptivo.

10 La reproducción sexual supone una alternancia cíclica de estados diploide y haploide: las células diploides se dividen por el proceso de meiosis para formar células haploides y las células haploides se funden en pares en la fertilización para formar nuevas células diploides. El proceso de meiosis se caracteriza por dos divisiones meióticas, únicas para células germinales masculinas y femeninas. Durante el proceso, dos divisiones celulares, que sigue a una ronda de replicado de ADN, dan lugar a cuatro células haploides a partir de una célula diploide singular. Durante la profase de la primera división meiótica tienen lugar episodios transversales cromosómicos durante los cuales se intercambia el material genético paterno y materno. Al final de la primera división meiótica se distribuye a cada célula hija un miembro de cada par de cromosomas, compuesto de dos cromátidas hermanas. La segunda división meiótica segrega cada cromátida hermana en una célula haploide separada. Las células germinales masculinas y femeninas son sometidas a divisiones meióticas similares pero difieren en la regulación de estos procesos. En la meiosis masculina hay un proceso continuo en células germinales derivadas de una población de células germinales inmaduras, la espermatogonia de células impulsoras. Después de la maduración sexual masculina, la espermatogonia de esta población de células impulsoras emprenden la meiosis. La primera y segunda división meiótica procede sin interrupción y eventualmente da lugar a cuatro espermatozoos maduros.

25 En la mujer, los oocitos primarios comienzan la primera división meiótica ya durante el estado embrionario pero permanecen detenidas en la profase (estado dictiato) hasta que la mujer se hace sexualmente madura. La meiosis se reasume en el momento de la ovulación (maduración del óvulo) después de que se completa la primera división meiótica y se inicia la segunda división meiótica. En la mayor parte de los vertebrados, la segunda división meiótica se detiene en la metafase y solo se completa después de la fertilización. Al final de la primera y segunda división meiótica, el citoplasma se divide asimétricamente para producir dos oocitos secundarios, cada uno con un número haploide de cromosomas individuales, pero con gran diferencia de tamaño: uno es un pequeño cuerpo polar que eventualmente degenera y el otro es una célula grande que contiene todo el potencial de desarrollo. Por último se produce un óvulo maduro.

35 El estadio en el cual se libera el desarrollo del oocito del ovario y está listo para la fertilización difiere para las diferentes especies. Tanto en invertebrados como en vertebrados, las células ováricas accesorias responden a polipéptidos (gonadotropinas) producidos por todas partes en el cuerpo así como para control de la maduración del oocito y eventualmente ovulación (en la mayor parte de las especies). En los seres humanos, los oocitos primarios de las recién nacidas son detenidos en la profase de división meiótica I la mayoría están rodeados por una capa sola de células de folículos; tales oocitos con sus células circundantes constituyen el folículo primordial. Una pequeña porción de folículos primordiales comienza secuencialmente a crecer para llegar a desarrollar folículos: las células folículos se agrandan y proliferan para formar una envoltura multicapa alrededor del oocito primario; el propio oocito se agranda y desarrolla la zona pelúcida, una matriz extracelular que consiste en su mayor parte en glicoproteínas, y gránulos corticales, vesículas secretoras especializadas justo bajo la membrana de plasma en la región externa, el cortex, del citoplasma del óvulo (cuando el óvulo es activado por el espermatozoide, estos gránulos corticales liberan su contenido por exocitosis; el contenido de los gránulos actúa para alterar el recubrimiento del óvulo para evitar así que otros espermatozoos se fundan con el óvulo).

50 El desarrollo de los folículos crece continuamente y parte de los mismos desarrolla una cavidad llena de fluido, o antrum, para hacerse folículos antrales. El desarrollo de tales folículos depende de gonadotropinas (principalmente hormona estimulante de folículo - FSH) secretadas por la glándula pituitaria y de estrógenos secretados por las propias células del folículo. Al comenzar la pubertad, un flujo de secreción por la pituitaria de otra gonadotropina, hormona luteinizante (LH), activa un folículo antral individual para completar su desarrollo: el oocito primario encerrado se madura para completar la división meiótica I a medida que el folículo estimulado se agranda rápidamente y se rompe en la superficie del ovario, liberando el oocito secundario dentro. Como es el caso de la mayoría de los mamíferos, el oocito secundario es impulsado a sufrir división II de meiosis solamente si es fertilizado por un espermatozoide.

60 Los estudios sobre los mecanismos de control de iniciación y regulación de los procesos meióticos en células germinales masculinas y femeninas sugieren un papel para nucleótidos cíclicos en mediación de detención meiótica. La maduración espontánea de oocitos puede evitarse por compuestos que mantienen niveles altos de APMc (Eppig, J. Y Downs, S (1984) *Biol. Reprod.* 30:1-11). Las purinas, tales como adenosina o hipoxantina, se cree que están implicadas en el mantenimiento mediado por AMPc de detención meiótica (Eppig, J. Ward-Bailey, P y Coleman, D. (1985) *Biol. Reprod.* 33. 1041-1049). La presencia de una sustancia que regula la meiosis en un sistema de cultivo de gónadas de ratón fetal ha sido descrita primero por Byskov, A. y col. (1976) *Dev. Biol.* 52. 193-200. Se ha sugerido que las concentraciones de una sustancia que activa la meiosis (MAS) y una sustancia que evita la meiosis (MPS) regula los procesos meióticos en concierto (Byskov, A. y col. (1994) en "The physiology of reproduction". Eds. Knobil, E. y Neill, J. Raven Press. New York). Más recientemente (3 β ,5 α ,20R)-4,4-dimetilcolesta-8,14,24-trien-3-ol (FF-MAS), aislado del fluido folicular humano, y (3 β ,5 α ,20R)-4,4-dimetilcolesta-8,24-dien-3-ol, aislado de testículo de toro, fueron identificados por Byskov, A. y col. (1995), *Nature* 374: 559-562) como sustancias activantes de meiosis

endógena en humanos y animales bovinos, respectivamente. Estos esteroides han demostrado ser capaces de activar la reanudación de meiosis en cúmulos cultivados encerrados y oocitos desnudados de ratones.

En la solicitud de patente internacional WO98/28323 (NOVO NORDISK A/S) se han descrito derivados de los esteroides endógenos que tienen una cadena lateral de un colestano saturado o insaturado como sustancias que inhiben la meiosis. Sustancias que inhiben la meiosis son compuestos que son antagonistas de una sustancia que activa la meiosis que aparece de forma natural. Según esto, se podrían utilizar para contracepción.

Una desventaja de los compuestos descritos en esta solicitud de patente es que son tendentes a una rápida desactivación en el cuerpo (Hall, P.F. (1985) *Vitamins and Hormones*, 42.315), restringiendo con ello su potencial terapéutico como agentes de control de fertilidad.

EP 063678 se refiere a derivados de colesisterina e intermediarios de los mismos.

Shimada y col. *Analytical Communications*, enero 1998, vol. 35, páginas 33-36, se refiere a la caracterización de monoglucuronidos de (24R)-24-25-dihidroxitamina D3, formados a partir de una fracción microsómica de hígado de rata utilizando cromatografía de líquidos de alto rendimiento y cromatografía de líquidos-espectrometría de masas.

Barton y col. *Bull. Soc. Chim. Fr.* No. 5, 1985, páginas 849-858 se refiere a la oxidación de urazoles a triazolidonas.

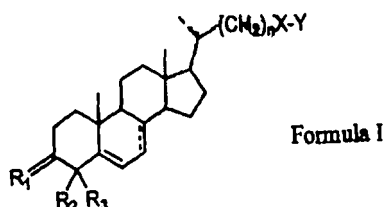
Schrotter y col., *Synthesis*, No. 3, 1990, páginas 193-195 se refiere a una síntesis mejorada de (24R)-24,25-dihidroxitamina D3.

Bogoslovskii y col. *ZH Org. Khim*, vol. 26, No. 11, 1990, páginas 2398-2411 se refiere a la síntesis de (24R)-24,25-dihidroxitamina D3.

Existe, por tanto, la necesidad de inhibidores de los procesos meióticos con actividad *in vivo* mejorada.

Con este fin, la invención proporciona un grupo de compuestos en los que se ha encontrado esta cualidad. Se ha encontrado que ciertos (androst-5-en-17 β -il)alquil sulfóxidos y sulfonas muestran actividad de inhibición de meiosis mejorada.

Según esto, la invención se refiere a la utilización de (androst-5-en-17 β -il)alquil sulfóxidos y sulfonas que tienen la fórmula general I dada a continuación, o un profármaco de los mismos, o a una sal farmacéuticamente aceptable de ellos, como contraceptivo.



donde

R₁ es (H, OR), (H, OSO₃H) o NOR; siendo R igual a H o acilo de C₁₋₆,

cada R₂ y R₃ es, independientemente, hidrógeno, o alquilo de C₁₋₆

n es 0, 1, 2 o 3;

X es S(O) o S(O)₂;

Y es -CH₂-CR₄=CR₅R₆, donde cada R₄, R₅ y R₆ es, independientemente hidrógeno, fenilo, halógeno o alquilo de C₁₋₄, opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi de C₁₋₄, oxo o halógeno; o R₄ y R₅, junto con los átomos de carbono a los que se unen forman un anillo de cicloalqueno de C₅₋₆; ó R₅ y R₆ junto con el átomo de carbono al que se unen forman un anillo de cicloalcano de C₃₋₆; o

Y es -CH=CR₇-CR₈R₉R₁₀, donde cada R₇, R₈ y R₉ es, independientemente hidrógeno, fenilo o alquilo de C₁₋₄, opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi de C₁₋₄, oxo o halógeno; R₁₀ es hidrógeno, hidroxilo o flúor; ó R₇ y R₈ junto con los átomos de carbono a los que se unen forman un anillo de cicloalcano de C₃₋₆; o R₈ y R₉ junto con los átomos de carbono a los que se unen forman un anillo de cicloalcano de C₃₋₆ o

ES 2 304 943 T3

Y es $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CR}_{11}$, donde R_{11} es hidrógeno o alquilo de C_{1-4} , opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi de C_{1-4} , oxo o halógeno; o R_{11} es fenilo, opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} o halógeno; o Y es fenilo, opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} o halógeno; y la línea de puntos indica un enlace adicional.

La invención se refiere también a un método de tratamiento, que comprende la administración, a un ser humano femenino de edad fértil, o a un ser humano masculino de edad fértil, de un contraceptivo, donde el contraceptivo comprende un (androst-5-en-17 β -il)alquil sulfóxido o sulfona que tienen la fórmula general I (o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo).

Los compuestos utilizados según esta invención no eran conocidos antes como inhibidores de la meiosis, que hubiera indicado su utilidad como contraceptivos. Al ser muchos de estos compuestos por sí mismos nuevos, la invención se refiere también a los compuestos anteriores, es decir, (androst-5-en-17 β -il)alquil sulfóxidos o sulfonas que tienen la fórmula anterior I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, excluyéndose aquellos compuestos que incidentalmente se han conocido, siendo dichos compuestos.

(3 β , 20S)-20-metil-21-(fenilsulfonil)pregna-5,7-dien-3-ol que es conocido de DD 247008 y DD 282230;

acetato de (3 β , 20S)-20-metil-21-(fenilsulfonil)pregna-5,7-dien-3-ol que es conocido de DD 272854 y DD 282230;

benzoato de (3 β , 20S)-20-metil-21-(fenilsulfonil)pregna-5,7-dien-3-ol que es conocido de DD 282230;

[3 β , 20S, (21S)]- 4,4,20-trimetil-21-[(2-metil-2-propenil)sulfinil]pregn-5-en-3-ol que es conocido como un subproducto en WO 98/55498;

(20S)-3 β -hidroxil-20-metil-21-fenilsulfonil-pregn-5-en-3-ol.

La invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende (androst-5-en-17 β -il)alquil sulfóxido o sulfona que tienen la fórmula general I. Las composiciones farmacéuticas que comprenden los no reivindicados entran dentro del ámbito de la presente invención.

El término alquilo de C_{1-6} , tal como se utiliza en la definición de la fórmula I significa un grupo alquilo ramificado o sin ramificar que tiene 1-6 átomos de carbono, tal como hexilo, pentilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, propilo, isopropilo, etilo y metilo. Asimismo, el término alquilo de C_{1-4} significa un grupo alquilo que tiene 1-4 átomos de carbono.

El término anillo de cicloalcano de C_{3-6} significa un anillo de cicloalcano que tiene 3-6 átomos de carbono, tal como ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano y ciclohexano.

El término anillo de cicloalqueno de C_{5-6} significa un anillo de cicloalqueno que tiene al menos un doble enlace y 5 o 6 átomos de carbono.

El término acilo de C_{1-6} significa un grupo acilo derivado de un ácido carboxílico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como hexanoilo, pentanoilo, pivaloilo, butirilo, propanoilo, acetilo, y formilo. También quedan incluidos dentro de la definición de acilo de C_{1-6} los grupos acilo derivados de ácidos dicarboxílicos, tales como hemi-glutariloilo, hemi-succinoilo y hemi-maloilo. Un grupo acilo de C_{1-6} preferido es hemi-succinoilo.

El término alcoxi de C_{1-4} significa un alquiloilo que tiene 1-4 átomos de carbono, tal como butiloilo, propiloilo, isopropiloilo, etiloilo y, preferiblemente, metiloilo.

El término halógeno significa F, Cl, Br ó I. Cuando el halógeno es un sustituyente del un grupo alquilo, como en la definición de R_{4-9} y R_{11} , se prefieren Cl y F, siendo F el preferido en primer lugar.

Ha de entenderse que los (androst-5-en-17 β -il)alquil sulfóxidos y sulfonas de la invención tienen las configuraciones naturales 8 β , 9 α , 10 β , 13 β , 14 α , 17 β . Los compuestos preferidos según la invención son los (androst-5-en-17 β -il)alquil sulfóxidos y sulfonas de fórmula I en los que n es 0 ó 1. Mas preferidos son los compuestos donde, además, R es (H, OR), donde R tiene el significado dado antes, y la línea de puntos indica un enlace saturado. Entre estos compuestos preferidos se prefieren en especial los que tienen sustituyente OR en 3 en la configuración β . La configuración en la posición 20 de los (androst-5-en-17 β -il) alquil sulfóxidos y sulfonas de la invención puede ser R o S. Los compuestos específicamente preferidos de la invención son [3 β , 20S, (21R)]-4,4,20-trimetil-21-[(2-metil-2-propenil)sulfinil]pregn-5-en-3-ol y [3 β , 20S, (21R)]-4,4,20-trimetil-21-(fenilsulfinil)pregn-5-en-3-ol.

La actividad de los (androst-5-en-17 β -il)alquil sulfóxidos y sulfonas de la invención que inhiben la meiosis se mide en un ensayo de oocito *in vitro* como capacidad de inhibir la maduración inducida por FF-Ma o 225-hidroxil-FF-Ma, en medio hipoxantina, en oocitos desnudados (DO) u oocitos encerrados en cúmulos (CEO) respectivamente. Los compuestos se pueden utilizar para inhibir meiosis tanto en individuos masculinos como femeninos y se pueden utilizar, según esto, como agentes contraceptivos.

Los (androst-5-en-17 β -il)alquil sulfóxidos y sulfonas de la invención se pueden utilizar para contracepción femenina por la inhibición de la maduración de oocitos inducida de forma natural causada por el flujo de gonadotropina. Estos compuestos conducen a la ovulación de un oocito inmaduro que no puede ser fertilizado.

Para contracepción masculina, los compuestos de la invención se pueden administrar para inhibir la espermatogénesis.

Los (androst-5-en-17 β -il)alquil sulfóxidos y sulfonas de esta invención tienen la configuración natural 8 β , 9 α , 10 β , 13 β , 14 α , 17 β y poseen también uno o más átomos de carbono quirales adicionales. Los compuestos pueden obtenerse, por tanto, como un diastereómero puro o como una mezcla de diastereómeros. Los métodos para obtener diastereómeros puros son muy conocidos en la técnica, por ejemplo, cristalización o cromatografía.

Pueden existir compuestos según la fórmula I donde X es S(O) como un par de sulfóxidos distereoméricos, debido a la presencia del átomo de azufre ópticamente activo. En la presente invención se incluyen tanto la mezcla de diastereoisómerica como los isómeros separados.

Para el uso contraceptivo, las sales de los compuestos de fórmula I son aquellas cuyo contra-ión son farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, se pueden utilizar también las sales de los ácidos según la fórmula I [es decir, los compuestos donde R₁ es (H, OSO₃H), por ejemplo en la preparación y purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, sean farmacéuticamente aceptables o no, se incluyen dentro del ámbito de la presente invención. Entre los ejemplos de sales de ácidos según la invención están las sales minerales tales como sal de sodio, sal de potasio y sales derivadas de bases orgánicas como amoníaco, imidazol, etilendiamina, trietilamina y similares.

Los compuestos de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, citados aquí también como ingrediente activo, se pueden administrar por vía enteral o parenteral. La dosis exacta y la vía de administración del ingrediente activo, o una composición farmacéutica del mismo, dependerán necesariamente del efecto que se ha de alcanzar (contracepción femenina o contracepción masculina) y variará con el compuesto particular, la ruta de administración, y la edad o el estado del sujeto individual al que se ha de administrar el medicamento.

La administración parenteral requiere dosis más bajas que otros métodos de administración que son más dependientes de la absorción. Sin embargo, una dosificación para humanos contiene preferiblemente 0,0001-25 mg por kilogramo de peso corporal. La dosis deseada puede presentarse como dosis unitarias o administrarse como subdosis múltiples a lo largo de intervalos apropiados diarios, o en receptores femeninos, como dosis para ser administradas a intervalos diarios apropiados a través del ciclo menstrual. La dosis así como el régimen de administración puede diferir entre un receptor femenino y receptor masculino.

En el caso de aplicaciones *in vitro* o *ex vivo*, los compuestos de la invención se utilizan en medios de incubación a una concentración de 0,01-5 μ g/ml.

La presente invención, se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden (androst-5-en-17 β -il)alquil sulfóxidos y sulfonas según la fórmula I en administración con auxiliares farmacéuticos aceptables, y opcionalmente otro agente terapéutico. Los auxiliares deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la composición y no deletéreos para los receptores del mismo.

Las composiciones farmacéuticas incluyen las adecuadas para administración oral, rectal, nasal, tópica (que incluye transdérmica, bucal y sublingual), vaginal o parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica). Las composiciones se pueden preparar por cualquiera de los métodos conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo utilizando métodos tales como los descritos en Gennaro y col. Remington's Pharmaceutical Sciences (18^o edición, Compañía editorial Mack 1990, véase especialmente Parte 8. "Preparaciones farmacéuticas y su manufactura"). Tales métodos incluyen la etapa de poner en asociación el ingrediente activo con cualquier agente auxiliar. El (los) agentes auxiliares, llamados también ingredientes accesorios, incluyen los convencionales en la especialidad (Gennaro, *supra*) tales como cargas, aglutinantes, diluyentes, disgregantes, lubricantes, colorantes, agentes saborizantes y agentes humectantes.

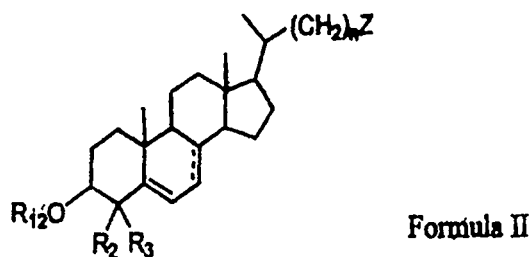
Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración oral se pueden presentar como unidades de dosificación discretas tales como píldoras, tabletas o cápsulas, o como polvos o gránulos o como una solución o suspensión. El ingrediente activo se puede presentar como un bolus o pasta. Las composiciones se pueden procesar, además, para obtener supositorios o enemas para administración rectal.

Para administración parenteral, las composiciones adecuadas incluyen inyecciones estériles acuosas y no acuosas. Las composiciones se pueden presentar en recipientes de dosis unitaria o multidosis, por ejemplos viales cerrados y ampollas, y se pueden almacenar en estado de secado por congelación (liofilizado) que requiere solamente la adición de vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua antes del uso.

Las composiciones, o formulaciones, adecuadas para administración por inhalación nasal incluyen polvos finos o nebulizaciones que se pueden generar por medio de aerosoles, nebulizadores o insufladores de dosis medidas.

Los (androst-5-en-17 β -il)alquil sulfóxidos y sulfonas de la invención se pueden administrar también en forma de dispositivos farmacéuticos implantables, consistentes en un núcleo de material activo, encajado dentro de una membrana de regulación de la velocidad de liberación. Tales implantes han de ser aplicados subcutánea o localmente, y liberarán el ingrediente activo a una velocidad aproximadamente constante a lo largo de periodos de tiempo relativamente largos, por ejemplo de semanas a años. Métodos para la preparación de dispositivos farmacéuticos aceptables tales como los conocidos en la técnica, son, por ejemplo, los descritos en la Patente Europea 0.303.306 (AKZO N.V.).

Los compuestos de la invención se pueden producir por varios métodos conocidos en la técnica de química orgánica, en general, y especialmente en la técnica de la química de esteroides (véase, por ejemplo, Fried J. y Edwards, J.A. "Reacciones Orgánicas en Química de esteroides", Volúmenes I y II, Van Nostrand Reinhold Company, Nueva York, 1972). Un método adecuado para la preparación de compuestos de fórmula I es la reacción de un compuesto de fórmula general II



donde R_2 y R_3 tienen los significados dados antes, R_{12} es un grupo protector de hidroxilo tal como un grupo acilo, como un grupo acetilo, un grupo benzoilo o un grupo pivaloilo, o un grupo alcoxialquilo, como el grupo etoxietilo o un grupo tetrahidropiranilo (THP), n es 0, 1, 2 ó 3, y donde Z es un halógeno, preferiblemente bromuro o yoduro, o un grupo saliente como toxiloxilo o mesiloxilo, y la línea de puntos indica un enlace opcional, con un 2-propenil mercaptano, un 2-propinil mercaptano, o un derivado de tiofenol, o la reacción de un compuesto según la fórmula II donde Z es SH, con un cloruro, bromuro o yoduro, de 2-propenilo, o un cloruro, bromuro o yoduro de 2-propinilo, o con un derivado de alcohol 2-propenílico o 2-propinílico, donde el grupo hidroxílico se convierte en un grupo saliente, tal como mesiloxilo o tosiloilo,

después de lo cual se oxida un derivado de 17 β -aril(2-propenil)(2-propinil)tioalquil-androst-5-eno al correspondiente derivado sulfóxido [$X = S(O)$] o sulfona [$X = S(O)_2$], después de lo cual el derivado 17 β -(2-propenilsulfinil)alquil-androst-5-eno o el derivado 17 β -(2-propenilsulfonyl)alquil-androst-5-eno, se isomeriza opcionalmente al derivado de 17 β -(1-propenilsulfinil)alquil-androst-5-eno o derivado de 17 β -(1-propenilsulfonyl)alquil-androst-5-eno respectivamente una vez separados los grupos protectores, y el grupo OH de posición 3 del producto es convertido opcionalmente a grupo OR en 3, donde el significado de R es como el dado previamente, o donde el grupo OH de 3 se oxida y da lugar a un grupo ceto en 3 convertido a NOR, donde el R tiene el significado previamente definido.

La preparación de compuestos que tienen la fórmula II se lleva a cabo empleando métodos conocidos en la técnica.

Por ejemplo, los compuestos de fórmula II ($Z = OH$, $R_{12} =$ acilo) se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula II ($Z = OSi$ t-BuMe₂, $R_{12} =$ acilo), descritos en WO 09852965 y WO09855498, por hidrólisis del éter silílico.

Los compuestos de fórmula II ($Z = OH$) en que la función hidroxilo en 3 está protegida como éter alcoxialquilo se pueden obtener a partir de compuestos de fórmula II ($Z = OSi$ t-BuMe₂, $R_{12} =$ acilo) como sigue: la función éster en C-3 se elimina por reducción con hidruro de litio y aluminio o por otros agentes reductores hidruro conocidos en la técnica, tras lo cual el grupo hidroxilo en 3 se vuelve a proteger como un éter alcoxialquilo, por ejemplo un éter etoxietílico o un éter tetrahidropiranílico. Por último, el tratamiento con un agente fluoruro, por ejemplo fluoruro de potasio, fluoruro de tetrabutilamonio u otros reactivos conocidos en la técnica, entonces da lugar a la formación de derivados de dialcohol insaturados de fórmula II ($Z = OH$) en que la función hidroxilo en 3 está protegida como un éter alcoxialquilo. Estos y otros grupos protectores adecuados son conocidos en la técnica, por ejemplo, de Greene, T.W. y Wuts, P.G.M.: "Grupos protectores en síntesis orgánica" Wiley, Nueva York, 1991.

Los compuestos que tienen fórmula II ($Z = SH$) se obtienen a partir de compuestos de fórmula II ($Z = OH$) utilizando métodos conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Schoberl A. y col. "Methoden der Organischen Chemie" (Houbert-Weyl), Tomo IX, p. 7, Georg Thieme Publishers, Stuttgart, 1955). Por ejemplo, esta conversión se puede llevar a cabo por medio de una reacción de Mitsunobu con ácido tioacético seguido de conversión al derivado de tialcohol por reducción o saponificación [véase Hughes, D.L., *Organic Reactions* 42, 335 (1992). Alternativamente, se pueden preparar por reacción de compuestos de fórmula general II en que Z es un grupo saliente tal como un bromuro, yoduro, tosiloilo y mesiloilo, con tiourea seguido de reacción con una base, como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio [véase, por ejemplo, Allewaert, K. y col., *Bioorganic & Med. Chem. Lett* 3, 1859 (1993)].

La reacción de esterificación de compuestos que tienen fórmula II se lleva a cabo utilizando métodos conocidos en la técnica.

Por ejemplo, los compuestos de fórmula I ($X = S$; $Y =$ arilo, 2-propenilo, 2-propinilo) se pueden preparar por reacción de compuestos de fórmula general II, donde Z es un grupo saliente tal como bromuro, yoduro, tosiloilo y mesiloilo, con un derivado de 2-propenilmercaptano adecuadamente sustituido, un derivado 2-propinil mercaptano, o un derivado de tiofenol, que se convierte previamente a sal de litio, sodio o potasio [véase, por ejemplo, Meerwein, H., "Methoden der organischen Chemie" (Houben-Weyl, Tomo VI/3, p. 1, Georg Thieme Publishers, Stuttgart, 1965; Yin, J. y col. *Tetrahedron Lett.* 38, 5953 (1997) y referencias allí citadas].

Los compuestos de fórmula I ($X = S$; $Y =$ 2-propenilo, 2-propinilo) se pueden preparar también, análogamente, mediante una reacción de eterificación entre un compuesto de fórmula II donde Z es SH, que se convierte previamente en sal de litio, sodio, o potasio, con un haluro de 2-propenilo o 2-propinilo (Cl, Br, I) adecuadamente sustituido o con un derivado de alcohol 2-propenílico y 2-propenílico adecuadamente sustituido en que el grupo hidroxilo se convierte a grupo saliente, tal como mesiloilo o tosiloilo.

Los compuestos de fórmula general I donde X es $S(O)$ ó $S(O)_2$ se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula I donde X es S por oxidación utilizando agentes capaces de convertir un tio éter en un sulfóxido o una sulfona, por ejemplo peryodato de sodio, oxona, H_2O_2 y otros [véase, por ejemplo Varma, R.S. y col. *Tetrahedron Lett.* 38, 6525 (1997) y referencias allí citadas].

La isomerización de derivados de 17β -(2-propenilsulfinil)-androst-5-eno o 17β -(2-propenilsulfonyl)alquil-androst-5-eno a los derivados de 1-propenilo se puede llevar a cabo con base, por ejemplo terc-butóxido de potasio, etóxido de sodio y otras [véase, por ejemplo Svat, v. y col. *Collect. Czech. Chem. Commun.* 2619 (1978) Kimmelma, R. *Acta Chem. Scand.* 47 1201 (1993); Maerker A. y col. *J. Organomet. Chem.* 116 21 (1976)].

Los compuestos de la fórmula general I [$X = S(O)_2$; $n = 1,2,3$] se pueden preparar también directamente por reacción de compuestos de fórmula general II en los que Z es un grupo saliente tal como bromuro, yoduro, tosiloilo y mesiloilo, con un derivado de un ácido bencenosulfínico sin sustituir o adecuadamente sustituido, que se convierte previamente en sal de sodio o potasio [véase Trost, B.M. y col., *J. Am. Chem. Soc.* 105, 5075 (1983)].

Los compuestos de fórmula I en los que R_1 es (H; OH) pueden servir como material de partida para la síntesis, utilizando métodos conocidos en la técnica, de compuestos de fórmula I en los que R_1 es (H; OR), (H; OSO_3H) o NOR, y R es H, alquilo C_{1-6} , o acilo C_{1-6} .

La invención se ilustra además con los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

[3 β ,20S,(21R)]-4,4,20-Trimetil-21-[(2-metil-2-propenilsulfinil]pregn-5-en-3-ol (a) y [3 β ,20S,(21S)]-4,4,20-trimetil-21-[(2-metil-2-propenilsulfinil]pregn-5-en-3-ol (b)

i) Se añadió p-toluensulfonato de piridinio (0,31 g) a una solución de (3 β , 20S)-21-[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oxi]-4,4,20-trimetilpregn-5-en-3-ol (WO 9852965; 7 28 g) en diclorometano (50 ml) y éter etil vinílico (20 ml). Después de agitar la mezcla de reacción durante 6 horas a temperatura ambiente, se vertió en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. El producto se extrajo en diclorometano; las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para dar (3 β , 20S)-21-[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oxi]-4,4,20-trimetilpregn-5-eno (8,19 g), que se utilizó en la siguiente etapa sin más purificación.

ii) - Se agitó una solución del producto obtenido en la etapa previa (8,19 g) en una solución de fluoruro de tetraetilamonio en tetrahidrofurano (1 M, 35 ml) a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y el producto se extrajo en acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secaron con sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La cromatografía en columna condujo a (3 β , 29S)-3-[(1-etoxietil)oxi]-4,4,20-trimetilpregn-5-en-21-ol (5,17 g).

iii) - Se añadió anhídrido p-toluensulfónico (7,50 g) a una solución del alcohol obtenido en la etapa precedente (5,17 g) en piridina seca (45 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se vertió en agua (200 ml). Al cabo de 30 minutos, se añadió mientras se agitaba una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y el producto se extrajo en acetato de etilo. Se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para dar (3 β ,20S)-3-[(1-etoxietil)oxi]-4,4,20-trimetil-21-[[4-metilfenil]sulfonyl]oxi]pregn-5-eno (6,50 g). El producto se empleó en la siguiente etapa sin más purificación.

iv) - Se añadió tiourea (3,36 g) a una solución del tosiloato obtenido en la etapa previa (6,50) en dimetilsulfóxido seco (56 ml) y la mezcla se calentó a 50-60°C durante 3 horas. Se añadieron 3-cloro-2-metil-1-propeno (4,42 ml) e hidróxido de potasio pulverizado (4,06 g) y se continuó agitando a 50-60°C durante 5 horas. Se vertió la mezcla en agua y el producto se extrajo en acetato de etilo. Se lavaron con agua, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a

ES 2 304 943 T3

presión reducida, para dar (3 β ,20S)-3-[(1-etoxietil)oxi]-4,4-dimetil-23-tia-colesta-5,25-dieno (5,0 g) que se utilizó en la siguiente etapa sin más purificación.

v) - Se trató una solución del producto obtenido en la etapa previa (5,0 g) en acetona (100 ml) con una solución acuosa 4 M de ácido clorhídrico (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y, subsiguientemente, se vertió en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se eliminó la acetona a presión reducida y el producto se extrajo en acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La cromatografía en columna condujo a (3 β ,20S)-4,4-dimetil-23-tiacolesta-5,25-dien-3-ol (146 g).

vi) - Se añadió peróxido de hidrógeno (30%, 0,51 ml) a una solución del producto obtenido en la etapa previa (1,08 g) y trifluoroacetona (0,045 ml) en diclorometano (13 ml). Al cabo de 6 horas de agitar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio. El producto se extrajo en acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio y con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio a presión reducida, para dar una mezcla 1:1 de sulfóxidos (1,77g). La cromatografía en columna y cristalización de una parte de este material (0,77 g), condujo a [3 β ,20S,(21R)]-4,4,20-trimetil-21-[(2-metil-2-propenil)sulfinil]pregn-5-en-3-ol (0,134 g), p.f. 199-204°C, y [3 β ,20S,(21S)]-4,4,20-trimetil-21-[(2-metil-2-propenil)-sulfinil]pregn-5-en-3-ol (0,135 g), p.f. 193-202°C

Ejemplo 2

(3 β ,20S)-4,4,20-Trimetil-21-[(2-metil-2-propenil)sulfinil]pregn-5-en-3-ol

Se añadió oxona (0,90 g) a una solución de una mezcla de [3 β ,20S,(21R)]-4,4,20-trimetil-21-[(2-metil-2-propenil)sulfinil]pregn-5-en-3-ol (0,134g) y [3 β , 20S,(21S)]-4,4,20-trimetil-21-[(2-metil-2-propenil)-sulfinil]pregn-5-en-3-ol (Ejemplo 1, etapa vi; 0,27 g) en una mezcla de diclorometano (12 ml), metanol (12 ml) y agua (3 ml). Al cabo de 3 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio. El producto se extrajo en éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio y con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La cromatografía en columna condujo a (3 β ,20S)-4,4,20-trimetil-21-[(2-metil-2-propenil)sulfinil]pregn-5-en-3-ol (0,15 g), p.f. 189°C.

Ejemplo 3

[3 β ,20S,(21R)]-4,4,20-Trimetil-21-(fenilsulfinil]pregn-5-en-3-ol (a) y [3 β ,20S,(21S)]-4,4,20-trimetil-21-(fenilsulfinil]pregn-5-en-3-ol (b)

i) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en v del Ejemplo 1, se convirtió benzoato de (3 β ,20S)-[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi-4,4,20-trimetilpregn-5-en-3-ol (WO 09852965; 10,7 g) en benzoato de (3 β , 20S)-4,4,20-trimetilpregn-5-eno-3,21-diol (7,70 g).

ii) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en iii del Ejemplo 1, se convirtió benzoato de (3 β ,20S)-4,4,20-trimetilpregn-5-en-3,21-diol (5,00 g) en benzoato de (3 β ,20S)-4,4,20-trimetil-21-[(4-metilfenil)sulfonyl]-oxi]pregn-5-en-3-ol (6,32 g).

iii) - Se añadió hidruro de sodio (0%, 0,456 g) a una solución del tosilato descrito en la etapa previa (8,32 g) en dimetilformamida seca (60 ml). Se añadió tiofenol (1,22 ml), gota a gota, y la mezcla de reacción se añadió durante 1 hora a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y el producto se extrajo en acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar benzoato de (3 β ,20S)-4,4,20-trimetil-21-(feniltio)pregn-5-en-3-ol (6,58 g). El producto se empleó en la siguiente etapa sin más purificación.

iv) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito bajo vi del Ejemplo 1, el producto obtenido en la etapa previa (4,78) se convirtió en una mezcla 1:1 de benzoato de [3 β ,20S,(21R)]-4,4,20-trimetil-21-(fenilsulfinil]pregn-5-en-3-ol y benzoato de [3 β ,20S,(21S)]-4,4,20-trimetil-21-(fenilsulfinil]pregn-5-en-3-ol (4,39 g)

v) - Se añadió hidróxido de potasio en polvo (2,0 g) a una solución de la mezcla de sulfóxidos obtenida en la etapa previa (4,39 g) en tetrahidrofurano (40 ml) y metanol (6 ml). Se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente y después se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. El producto se extrajo con acetato de etilo; las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La cromatografía en columna y cristalización condujo a [3 β ,20S,(21R)]-4,4,20-trimetil-21-(fenilsulfinil]pregn-5-en-3-ol (0,435 g), p.f. 191-200°C, y [3 β ,20S,(21S)]-4,4,20-trimetil-21-(fenilsulfinil]pregn-5-en-3-ol (0,2223 g), p.f. 218-220°C.

ES 2 304 943 T3

Ejemplo 4

(3 β ,20S)-4,4,20-Trimetil-21-(fenilsulfonyl)pregn-5-en-3-ol

5 i) - Se añadió yodo (2,30 g) a una mezcla de trifenilfosfina (2,50 g), imidazol (0,65 g) y diclorometano seco (59 ml). Al cabo de 10 minutos, mientras se agitaba, se añadió 3-benzoato de (3 β ,20S)-4,4,20-trimetil-pregn-5-en-3,21-diol (Ejemplo 3, etapa i; 2,48 g) en diclorometano seco (25 ml) y se continuó agitando durante 30 minutos. Se vertió la mezcla de reacción en una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio y el producto se extrajo en diclorometano. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. La cromatografía en columna condujo a benzoato de (3 β ,20S)-21-yodo-4,4,20-trimetilpregn-5-en-3-ol (1,20 g).

15 ii) - Se añadió bencenosulfinato de sodio (0,50 g) a una solución del yoduro obtenido en la etapa previa (1,20 g) en dimetilformamida seca (10 ml). Esta mezcla de reacción se agitó a 75°C durante 1 hora, se enfrió y se vertió en agua. El producto se extrajo en acetato de etilo; las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar benzoato de (3 β ,20S)-4,4,20-trimetil-21-(fenilsulfonyl)pregn-5-en-3-ol (1,22 g). El producto se utilizó sin posterior purificación.

20 iii) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la etapa v del Ejemplo 3, el benzoato obtenido en la etapa previa (1,22 g) se convirtió en el compuesto 3-hidroxilado, para dar, tras cromatografía en columna y cristalización, (3 β ,20S)-4,4,20-trimetil-21-(fenilsulfonyl)pregn-5-en-3-ol (0,154 g). Punto de fusión 176-181°C.

Ejemplo 5

Ensayo del oocitos

General

30 Los oocitos detenidos en meiosis contienen cromosomas difusos que están rodeados por una envoltura nuclear intacta como vesícula germinal (GV). Al reiniciarse la meiosis por el aflujo de gonadotropina del ciclo medio, los cromosomas se recondensan y la vesícula germinal GV se rompe por abajo (GVBD). *In vivo*, el oocito queda expuesto a hipoxantina (HX), que mantiene el oocito detenido en la profase meiótica. Esta detención meiótica se puede mimetizar *in vitro* por adición de hipoxantina al medio de cultivo. La actividad agonista de sustancias que activan la meiosis se mide como la capacidad para superar la detención meiótica mantenida por hipoxantina en oocitos desnudados (DO) u oocitos encerrados en cúmulos (CEO), es decir como la capacidad de inducir reasunción meiótica *in vitro*.

40 La reasunción natural de meiosis se puede mimetizar *in vitro* por adición de FF-Mas u otros agonistas al medio de cultivo que contiene hipoxantina. La actividad antagonista de los compuestos se mide como la capacidad para inhibir la maduración de oocito inducida por FF-Mas o 22S-hidroxi-FF-Mas en oocitos desnudados u oocitos encerrados en cúmulos, respectivamente, *in vitro*.

Aislamiento de oocitos encerrados en cúmulos

45 Se obtienen ovarios de ratones hembra inmaduros (B6D2-F1, cepa C57BL x DBA). Cuando los ratones tuvieron 19, 20 o 21 días, se les inyectó subcutáneamente una sola dosis de 20 UI de hormona estimulante de folículo (Humegon, Organon, Holanda) en solución salina.

50 Cuarenta y ocho horas después de la inyección de la hormona estimulante de folículo, se sacrificaron los ratones por dislocación cervical. Se extrajeron los ovarios, libres de tejidos extraños y se colocaron en una placa múltiple que contenía 0,5 ml de medio de preparación a 37°C. Como medio de preparación se utiliza medio de Leibovitz L-15 (Gibco, pH 7,3 $\pm$ 0,1) suplementado con albúmina de suero bovino (3 mg.ml⁻¹), L-glutamina (0,23 mM), piruvato de sodio (2 mM) e hipoxantina (4 mM). Los folículos antrales de los ovarios se punzan bajo el microscopio de disección empleando dos agujas de calibre 27 unidas a dos jeringuillas de 1 ml. Se seleccionan oocitos encerrados en cúmulos (CEO) de tamaño uniforme con una pipeta de boca controlada y se enjuagan en 0,5 ml de medio preparativo fresco. De un ovario se obtienen aproximadamente 20 CEO.

Aislamiento de oocitos desnudados

60 Se obtienen oocitos libres de células de cúmulos, es decir, oocitos desnudados (DO), por flujo suave de CEO a través de una pipeta de boca controlada de orificio fino. Los oocitos desnudados se recogieron en medio alfa MEM fresco, que contiene albúmina de suero bovino (3 mg.ml⁻¹), L-glutamina (0,23 mM), piruvato de sodio (2 mM) e hipoxantina (4 mM), y se lavaron dos veces antes de transferir al medio de ensayo.

Diseño experimental

El ensayo de oocitos se lleva a cabo en tres bloques, cada bloque representa los ovarios de un ratón (diseño de bloques al azar). A $t = 0$, los DO ó CEO del primer ovario del primer ratón se extienden sobre el pocillo 1 y 3 y los oocitos del segundo ovario sobre los pocillos 2 y 4 de una multiplaca de 4 pocillos que contiene 0,5 ml de medio de cultivo al que se añade (androst-5-en-17 β -il)alquil sulfóxido o sulfona de la invención en el caso de ensayo de agonista. En el caso de ensayo de antagonista, se añade un (androst-5-en-17 β il)alquil sulfóxido o sulfona de la invención junto con FF-Mas (ensayo de DO) o 22S-hidroxi-FF-Mas (ensayo de CEO) (bloque primero). En el caso de ensayo de agonista, se utiliza como control el medio de cultivo. En el caso de ensayo de antagonista, se utiliza como control el medio de cultivo que contiene FF-Mas (ensayo de DO) o 22S-hidroxi-FF-Mas (ensayo de CEO) como control. El mismo procedimiento se lleva a cabo para el segundo y tercer ratón (bloque 2 y 3). El medio de cultivo empleado es el medio alfa MEM (Gibco, pH 7,3 $\pm$ 0,1) saturado con CO₂, y suplementado con albúmina de suero bovino (3 mg.m⁻¹), L-glutamina (0,23 mM), piruvato de sodio (2 mM) e hipoxantina (4 mM). En total, cada control o compuesto de ensayo se ensaya sobre 30 oocitos (10 oocitos por bloque). A $t = 0$, se cuenta el número de oocitos con vesículas germinales (GV) intactas o vesículas germinales rotas por abajo (GVBD) al microscopio invertido con equipo de contraste de interferencia diferencial. Solo se utilizan oocitos con una GV intacta en el experimento. Los oocitos se cultivan 22 horas a 37°C en atmósfera humidificada al 100% con 5% de CO₂, al aire. Al final del período de cultivo, se cuenta el número de oocitos con GV o GVBD por grupo. Para análisis estadístico, se calcula el porcentaje de roturas de vesículas germinales para cada grupo en un bloque. Estos porcentajes se someten a transformación de arcsina, y se analizan las diferencias entre controles y compuestos de ensayo por un ensayo ANOVA para un diseño de bloque al azar. Los resultados se presentan en la Tabla I (efectos agonistas) y II (efectos antagonistas)

TABLA I

Porcentaje de rotura de vesículas germinales (GVBD) en oocitos a continuación del cultivo en la presencia de compuestos de ensayo en ensayos de agonista

Compuestp ¹	% de GVBD exp. ensayo de DO (control)
[3 β ,20S,(21R)-4,4,20-trimetil-21-[(2-metil-2-propenil)sulfinil]preg-5-en-3-ol (Ejemplo 1a)	3(12)
[3 β ,20S,(21R)-4,4,20-trimetil-21-(fenilsulfinil]preg-5-en-3-ol (Ejemplo 3 a)	4(12)
(3 β ,5 α ,20R)-4,4-dimetilcolesta-8.14,24-trien-3-ol (FF-Mas) ²	
(3 β ,5 α ,20S,22S)-4,4-dimetilcolesta-8,14,24-trieno-3,22-diol (22S-hidroxi-FF-Mas)	

¹ Cada compuesto se ensayó a una concentración de 5 μ M

² Ensayado a una concentración de 10 μ M

TABLA II

Porcentaje de rotura de vesícula germinal (GVBD) en oocitos después del cultivo en presencia de los ensayos de los compuestos de ensayo y FF-Mas (ensayo de DO) o 22S-hidroxi-FF-Mas (ensayo de CEO) en ensayo de antagonista

Compuesto	% de GVBD exp. ensayo ¹ de DO (control)	exp. ensayo de CEO ² (control)
[3 β ,20S,(21R)-4,4,20-trimetil-21-[(2-metil-2-propenil)sulfinil]pregn-5-en-3-ol (Ejemplo 1a)	14 (84)	9 (96) ³
[3 β ,20S,(21R)-4,4,20-trimetil-21-(fenilsulfinil)-pregn-5-en-3-ol (Ejemplo 3 a)	4 (64)	34(96) ³
(3 β ,20S,22R)-colest-5-en-3-ol [compuesto de referencia, 22R-hidroxicoolesterol (WO-98/28323)]	36(89)	52 (89) ^{4*}

¹ Concentración de (3 β ,5 α ,20R)-4,4-dimetilcolesta-8,14,24-trien-3-ol (FF-Mas): 5 μ M; concentración del compuesto ensayado: 5 μ M

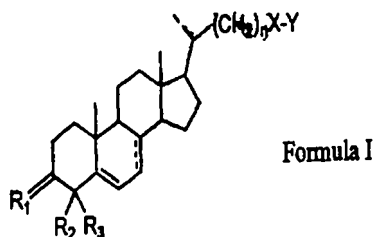
² Concentración de (3 β ,5 α ,20S,22S)-4,4-dimetilcoleste-8,14,24-trieno-3,22-diol (22S-hidroxi-FF-Mas); 5 μ M

³ Concentración de compuesto ensayado: 1,0 μ .

⁴ Concentración de compuesto ensayado: 2,5 μ M

REIVINDICACIONES

1. La utilización de un compuesto que es un (androst-3-en-17 β -il)alquil sulfoxido o sulfona, o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como contraceptivo, donde el citado compuesto satisface la siguiente fórmula estructural general 1:



donde:

R_1 es (H, OR), (H, OSO_3H) ó NOR, siendo R igual a H, alquilo de C_{1-6} ó acilo de C_{1-6} ,

cada R_2 y R_3 es, independientemente, hidrógeno, o alquilo de C_{1-6}

n es 0, 1, 2 o 3,

X es S(O) o S(O)₂;

Y es $CH_2-CR_4=CR_5R_6$, donde cada R_4 , R_5 y R_6 es, independientemente hidrógeno, fenilo, halógeno o alquilo de C_{1-4} , opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi de C_{1-4} , oxo o halógeno o R_4 y R_5 , junto con los átomos de carbono a los que se unen forman un anillo de cicloalqueno de C_{5-8} ; ó R_5 y R_6 junto con el átomo de carbono al que se unen forman un anillo de cicloalcano de C_{3-6} ; o

Y es $-CH=CR_7-CR_8R_9R_{10}$, donde cada R_7 , R_8 y R_9 es, independientemente hidrógeno, fenilo o alquilo de C_{1-4} , opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi de C_{1-4} , oxo o halógeno; R_{10} es hidrógeno, hidroxilo y fluoro; ó R_7 , R_8 junto con los átomos de carbono a los que se unen forman un anillo de cicloalcano de C_{3-6} ; o

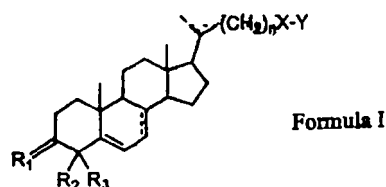
Y es $-CH_2-C=CR_{11}$, donde R_{11} es hidrógeno o alquilo de C_{1-4} , opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi de C_{1-4} , oxo o halógeno; o R_{11} es fenilo, opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} o halógeno; o

Y es fenilo, opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} o halógeno; y la línea de puntos indica un enlace adicional.

2. La utilización de un (androst-5-en-17 β -il)alquil sulfóxido o sulfona según la reivindicación 1, **caracterizado** porque n es 0 ó 1.

3. La utilización de un (androst-5-en-17 β -il)alquil sulfóxido o sulfona según la reivindicación 2, **caracterizado** porque R_1 es (H, OR), donde R es H o acilo de C_{1-6} , la línea de puntos indica un enlace saturado, y la configuración del sustituyente -OR en 3 de esta configuración β .

4. Un (androst-3-en-17 β -il)alquil sulfoxido o sulfona, según la fórmula I



donde:

R_1 es (H, OR), (H, OSO_3H) o NOR, siendo R igual a H o acilo de C_{1-6} ,

cada R_2 y R_3 es, independientemente, hidrógeno, o alquilo de C_{1-6}

n es 0, 1, 2 o 3,

X es S(O) o S(O)₂;

Y es CH₂-CR₄=CR₅R₆, donde cada uno de R₄, R₅ y R₆ es, independientemente hidrógeno, fenilo, halógeno o alquilo de C₁₋₄, opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi de C₁₋₄, oxo o halógeno; o R₄ y R₅, junto con los átomos de carbono a los que se unen forman un anillo de cicloalqueno de C₃₋₆; ó R₅ y R₆ junto con los átomos de carbono a los que se unen forman un anillo de cicloalqueno de C₃₋₆; o

Y es -CH=CR₇-CR₈R₉R₁₀, donde cada R₇, R₈ y R₉ es, independientemente hidrógeno, fenilo o alquilo de C₁₋₄, opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi de C₁₋₄, oxo o halógeno; R₁₀ es hidrógeno, hidroxilo o flúor; ó R₇ y R₈ junto con los átomos de carbono a los que se unen forman un anillo de cicloalcano de C₃₋₆; o

Y es -CH₂-C=CR₁₁, donde R₁₁ es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄, opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄, o halógeno; o

Y es fenilo, opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄ o halógeno; y la línea de puntos indica un enlace adicional opcional;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con la condición de que se excluyen

(3β,20S)-20-metil-21-(fenilsulfonyl)pregna-5,7-dien-3-ol,

acetato de (3β,20S)-20-metil-21-(fenilsulfonyl)pregna-5,7-dien-3-ol,

benzoato de (3β,20S)-20-metil-21-(fenilsulfonyl)pregna-5,7-dien-3-ol,

[(3β,20S,(21S))-4,4,20-trimetil-21-[(2-metil-2-propenil)sulfinil]pregn-5-en-3-ol, y

(20S)-3β-hidroxi-20-metil-21-fenilsulfonyl-pregn-5-en-3-ol.

5. Un (androst-5-en-17β-il)alquil sulfóxido o sulfona según la reivindicación 4, **caracterizado** porque n es 0 ó 1.

6. Un (androst-5-en-17β-il) alquil sulfóxido o sulfona según la reivindicación 5, **caracterizado** porque R₁ es (H, OR), donde R es H o acilo de C₁₋₆, la línea de puntos indica un enlace saturado, y la configuración del sustituyente -OR de 3 es la configuración β.

7. Un (androst-5-en-17β-il) alquil sulfóxido o sulfona según la reivindicación 4, seleccionado del grupo que consiste en [3β,20S)(21R)-4,4,20-trimetil-21-[(2-metil-propenilsulfinil)pregn-5-en-3-ol, [3β,20S)(21R)]-4,4,20-trimetil-21-(fenil-sulfinil)pregn-5-en-3-ol, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

8. Una composición farmacéutica que comprende un (androst-5-en-17β-il)alquil sulfóxido o sulfona que satisface la fórmula general I, o su sal farmacéuticamente aceptable, en mezcla con auxiliares farmacéuticamente aceptables.