



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 273 374**

51 Int. Cl.:
A61K 31/57 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **97937019 .4**
86 Fecha de presentación : **23.07.1997**
87 Número de publicación de la solicitud: **0914165**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **12.05.1999**

54 Título: **Esteroides como estimuladores neuroquímicos del OVN para aliviar los síntomas de PMS.**

30 Prioridad: **23.07.1996 US 686092**
04.10.1996 US 725862

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2007

73 Titular/es: **Pherin Pharmaceuticals, Inc.**
Suite 240, 535 Middlefield Road
Menlo Park, California 94025-3444, US

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

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 273 374 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

Esteroides como estimuladores neuroquímicos del OVN para aliviar los síntomas de PMS.

5 Remisión a otras solicitudes relacionadas

Esto es una continuación en parte del Número de Serie Estadounidense 08/725 862, archivado el 4 de Octubre de 1996, que es una continuación en parte del Número de Serie Estadounidense 08/686 092, archivado el 23 de Julio de 1996, que es una continuación en parte del Número de Serie Estadounidense 08/625 268, archivado el 29 de Marzo de 1996, que es una continuación en parte del Número de Serie Estadounidense 08/286 073, archivado el 4 de Agosto de 1994.

Esta solicitud se refiere a la Solicitud Estadounidense con Número de Serie 08/127 908, archivada el 28 de Septiembre de 1993, que es una continuación en parte de la Solicitud Estadounidense con Número de Serie 07/903 604, archivada el 24 de Junio de 1992, que a su vez es una continuación en parte de la Solicitud Estadounidense con Número de Serie 07/708 936, archivada el 31 de Mayo de 1991, que a su vez es una continuación en parte de la Solicitud Estadounidense con Número de Serie 07/638 185, archivada el 7 de enero de 1991, actualmente abandonadas.

La solicitud también se refiere a la Solicitud Estadounidense con Número de Serie 08/127 980 archivada el 28 de Septiembre de 1993, que es otra continuación en parte de las Solicitudes de Patente Estadounidense con Números de Serie 07/903 604 y 08/077 359 archivadas el 15 de Junio de 1993, y a la Solicitud de Patente Estadounidense con Número de Serie 07/903 525 pendiente asignada de forma general, archivada el 24 de Junio de 1992 (una continuación en parte de la Solicitud de Patente Estadounidense con Número de Serie 07/707 862 archivada el 31 de Mayo de 1991, que es una continuación en parte de la Solicitud de Patente Estadounidense Núm. 07/638 743 archivada el 7 de Enero de 1991, actualmente abandonada) titulada "Estrene Steroids as Neurochemical Initiators of Change in Human Hypothalamic Function and Related Pharmaceutical Compositions and Methods"; y con continuación en parte de 07/903 525 pendiente asignada de forma general Solicitud de Patente Estadounidense con número de Serie 08/077 140.

30 Campo técnico

Esta invención se refiere en general a métodos para aliviar los síntomas del PMS.

Descripción de la materia relacionada

La presente invención se refiere a determinados esteroides y métodos para utilizar estos esteroides como vomeroforinas humanas para alterar la función hipotalámica, afectando de esta manera determinados comportamientos y fisiologías, por ejemplo reduciendo la ansiedad. Ohloff, G. *et al.* (*Helv. Chim. Acta* (1983) **66**:192-217), han demostrado que ciertos esteroides (androstenos) tiene un olor que cambia con las diferentes formas isoméricas, diastereoméricas y enantioméricas. Se ha descrito que algunos miembros de este grupo coactúan como feromonas en determinadas especies de mamífero: por ejemplo, 5 α -androst-16-en-3-ona y 5 α -androst-16-en-3 α -ol en cerdos (Melrose, D.R. *et al.*, *Br. vet. J.* (1971) **127**:497-502). Estos 16-androstenos producidos por el cerdo inducen comportamiento de apareamiento en las cerdas en celo (Claus *et al.*, *Experimentia* (1979) **35**:1674-1675).

Algunos estudios han señalado que, en algunas especies, diversas características de ciertos 16-androstenos (incluyendo 5 α -androst-16-en-3 α -ol y 5 α -androst-16-en-3-ona), como la concentración, metabolismo y localización, son sexualmente dimórficas (Brooksbank *et al.*, *J. Endocr.* (1972) **52**: 239-251; Claus, *et al.*, *J. Endocr.* (1976) **68**:483-484; Kwan, *et al.*, *Med. Sci. Res.* (1987) **15**:1443-1444). Por ejemplo, 5 α -androst-16-en-3 α -ol y 5 α -androst-16-en-3-ona, así como androsta-4,16-dien-3-ona, se han encontrado a distintas concentraciones en la sangre periférica, saliva y secreciones axilares de hombres y mujeres (Kwan, T.K. *et al.*, *Med. Sci. Res.* (1987) **15**:1443-1444), y también se han sugerido sus funciones como feromona humana, hasta el punto de afectar las capacidades de elección y juicio, (*Id.*; véase también Gower, *et al.*, "The Significance Of Odorous Steroids in Axillary Odor", en *Perfumery*, pp. 68-72, Van Toller y Dodds, Eds., Chapman and Hall, 1988); Kirk-Smith, D.A., *et al.*, *Res. Comm. Psychol. Psychiat. Behav.* (1978) **3**:379). Se ha reivindicado que el androstenol (5 α -androst-16-en-3 α -ol) presenta una actividad del tipo feromona en una colonia de hombre y un perfume de mujer comerciales (AndronTM para hombre y AndronTM para mujer de Jövan). La Kokai Japonesa Núm. 2295916 se refiere a composiciones de perfume que contienen androstenol o análogos. El androstadien-3 β -ol (y tal vez el 3 α -ol) también ha sido identificado en la secreción axilar humana (Gower, *et al.*, *supra*, en 57-60). Por otro lado, en la literatura hay poco consenso sobre si alguna feromona putativa realmente desempeña algún papel en el comportamiento sexual o reproductor en mamíferos, particularmente en humanos. Véase: Beauchamp G.K., *et al.*, "The Pheromone Concept in Mammalian Chemical Communication: A Critique", en: *Mammalian Olfaction, Reproductive Processes and Behavior*, Doty R.L., Ed., Academic Press, 1976). Véase también: Gower, *et al.*, *supra* en 68-73.

Se han descrito las propiedades feromónicas de algunos esteroides de estreno de ciertas especies de mamífero. Michael, R.P. *et al.*, *Nature* (1968) **218**:746 se refiere a los Estrógenos (particularmente Estradiol) como atrayentes feromónicos de monos Rhesus macho. Parrot R.F. informa en *Hormones and Behavior* (1976) **2**:207-215 de que la inyección de benzoato de estradiol induce el comportamiento de apareamiento en ratas ovariectomizadas, y se ha descrito el papel del nivel sanguíneo del estradiol en la respuesta sexual masculina (Phoenix C.H., *Physiol and*

Behavior (1976) **16** 305-310) y en la respuesta sexual femenina (Phoenix C.H., *Hormones and Behavior* (1977) **8**:356-362) en monos Rhesus. Por otro lado, en la literatura científica hay poco consenso sobre si las feromonas desempeñan o no un papel en el comportamiento reproductor y la comunicación interpersonal en mamíferos (Beuchamp G.K., et. al., *The Pheromone Concept in Mammalian Chemical Communication: A Critique*, En: *Mammalian Olfaction, Reproductive Processes and Behavior*, Doty R.L., Ed., Academic Press, 1976).

La invención se refiere a la administración no sistémica en el órgano vomeronasal (OVN) de ciertos esteroides para aliviar los síntomas del PMS y la ansiedad, así como para el tratamiento de una elevada temperatura corporal y de la taquicardia paroxística (tasa de pulso elevada). La administración sirve para poner en contacto receptores neuroquímicos del OVN (también conocido como "Órgano de Jacobson") con uno o más esteroides o con composiciones que contengan los esteroides. A este órgano se accede a través de las narinas de la mayoría de los animales superiores, y se ha asociado, entre otros, con la recepción de feromonas en determinadas especies (véase, en general, Muller-Schwarze & Silverstein, *Chemical Signals*, Plenum Press, Nueva York (1980)). Los axones de los neuroepitelios del órgano vomeronasal, de localización suprapalatina, forman el nervio vomeronasal y tienen una conexión sináptica directa con el bulbo olfativo accesorio y aferencias indirectas de éste hacia la parte corticomedial amigdaloides basal anterior y los núcleos hipotalámicos del cerebro. Los axones distales de las neuronas nerviosas terminales también pueden actuar como receptores neuroquímicos del OVN. Stensaas L.J., et al., *J. Steroid Biochem. and Molec. Biol.* (1991) **39**:553. Este nervio tiene una conexión sináptica directa con el hipotálamo.

Johnson, A. et al. (*J. Otolaryngology* (1985) **14**:71-79) muestran pruebas de la presencia del órgano vomeronasal en la mayoría de los humanos adultos, pero concluyen que el órgano probablemente no es funcional. Se proporcionan estudios contrarios, cuyos resultados sugieren que el OVN es un receptor quimiosensitivo funcional en Stensaas L., et al., *supra*; y en Moran D.T., et al., García-Velasco J. y Mondragón M.; Monti-Bloch L. y Grosser B. todos en *J. Steroid Biochem. and Molec. Biol.* (1991) **39**.

Esta invención se refiere al descubrimiento inesperado de que, al administrarse en el OVN de sujetos humanos, determinados ligandos neuroquímicos, particularmente esteroides y compuestos relacionados, se unen específicamente a quimiorreceptores de determinadas células neuroepiteliales nasales y su unión genera una serie de respuestas neurofisiológicas que resultan en el alivio de síntomas de PMS y ansiedad. Un efecto a través del OVN sobre el hipotálamo puede afectar la función del sistema nervioso autónomo y diversos fenómenos fisiológicos o del comportamiento que incluyen, entre otros, los siguientes: ansiedad, estrés premenstrual, miedo, agresión, hambre, presión arterial y otras funciones fisiológicas y del comportamiento reguladas normalmente por el hipotálamo. Véase Otto Appenzeller, *Autonomic Nervous System. An Introduction of basic and clinical concepts* (1990); Korner, P.I. *Central nervous control of autonomic cardiovascular function*, y Levy N.M. y Martin P.J. *Neural control of the heart*, ambos en *Handbook of Physiology*; Sección 2; *Cardiovascular System - the heart*, Vol. I, Washington DC, 1979, American Physiological Society; Fishman A.P., et al. editors, *Handbook of Physiology. Sección 3: Respiratory System. Vol. II. Control of breathing*, Bethesda MD, 1986. American Physiological Society.

Los pacientes diagnosticados con trastornos disfóricos premenstruales (PMDD, llamados comúnmente síndrome premenstrual, PMS), muestran cambios negativos de humor junto con síntomas físicos, durante la fase lútea del ciclo menstrual (véase Tabla 1). Los síntomas son lo suficientemente graves como para causar dolor físico o emocional, y remiten poco después del comienzo de la menstruación. Aun así, no son únicos o patognomónicos para esta enfermedad. Diversas encuestas muestran que el 30% de las mujeres tienen síntomas clásicos del trastorno disfórico premenstrual, estando del 2% al 10% afectadas de forma grave (Woods et al., *Am. J. Pub. Health*, 72: 1257-62, 1982; Van Keep et al., "The Premenstrual Syndrome - An Epidemiologic and Statistical Exercise", Van Keep P.A. y Utian W. H. Eds., *The Premenstrual Syndrome*, MTP Press Ltd., Lancaster, Inglaterra, 1981; y Andersch et al., *J. Psychosom. Obstet. Gyn.* 5:39-46, 1986). También se ha descrito que el PMDD no es simplemente una enfermedad de mujeres mayores, dado que las adolescentes y mujeres jóvenes presentan sintomatología con la misma frecuencia que las mujeres mayores (Rivera-Tovar et al., *Am. J. Psychiatry*, 147:1634-43, 1990).

A muchos pacientes que buscan un tratamiento para PMDD puede diagnosticárseles un trastorno psiquiátrico generalizado. Aun así, la característica principal para distinguir el PMDD de los trastornos psiquiátricos crónicos es la presencia de al menos una semana asintomática en la fase folicular de cada ciclo menstrual. En la Tabla 1 se proporciona un listado de los síntomas habituales de este síndrome. La mayoría de las mujeres informan de varios cambios emocionales, físicos y de conducta asociados con la fase lútea del ciclo menstrual. Pero solamente aquellas mujeres que informan de síntomas cíclicos de fase lútea que remiten durante la menstruación, y que afectan de forma significativa a sus niveles de operatividad psicológica u ocupacional, tienen PMDD.

TABLA 1

Síntomas habituales de PMDD

	<u>Emocionales</u>	<u>Físicos</u>	<u>De comportamiento</u>
5	Ansiedad	Dolor de cabeza	Antojos alimenticios
	Irritabilidad	Migrañas	Aumento del apetito
10	Humor inestable	Sensibilidad mamaria	Aumento en el consumo de alcohol
	Depresión	Hinchazón de las extremidades	Desmotivación
	Irascibilidad	Propensión a la hinchazón	Descenso en la eficiencia
	Tristeza	Fatiga	Evitar actividades
15	Propensión al lloro	Calambres abdominales	Permanecer en casa
	Tensión nerviosa	Dolor y molestias	Trastornos del sueño
	Hipersensibilidad	Aumento de peso	Cambios en la libido
		Problemas cutáneos	Reducción de la función cognitiva
20		sofocos	Aislamiento social
		Malestar gastrointestinal	Problemas de concentración
		Palpitación	Despistes

25 En estudios recientes se ha descubierto que cantidades en picogramos de determinadas vomeroferinas administradas localmente en forma de vapor en el OVN de mujeres normales (20 a 60 años de edad), producen cambios autónomos y de comportamiento significativos. Monti-Bloch *et al.*, *J. Ster. Biochem. Molec. Biol.*, 39 (4B):573-582 (1991); Monti-Bloch *et al.*, *Psychoneuroendocrinology*, 19:673-686 (1994). Los sujetos muestran cambios de humor caracterizados por un descenso de la negatividad. Existe un claro descenso del aspecto y el carácter negativos, y los

30 pacientes se sienten relajados. Estos cambios se relacionan con el aumento del tono parasimpático en todos los individuos (bradipnea y bradicardia leves, aumento ligero pero significativo de la temperatura corporal $[0,7^{\circ}\text{C} + 0,5]$, cambio en la conductancia de la piel y también aumento en la actividad alfa-cortical). También cabe destacar la latencia de estos efectos, que se relaciona bien con la latencia de los reflejos polisinápticos. La conclusión es que aquellas vomeroferinas estimulan receptores en el órgano vomeronasal que a su vez está influido por el hipotálamo a través del sistema vomeronasal-terminal.

35 La presente invención también proporciona la atenuación de síntomas de ansiedad general, que están caracterizados por el criterio estándar de Hamilton-A.

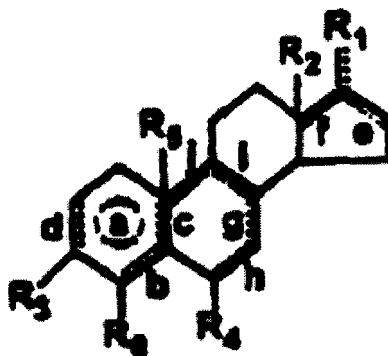
40 Resumen de la invención

El método de la invención tiene las siguientes ventajas: 1) administración directa de los quimiorreceptores en las vías nasales y el órgano vomeronasal sin comprimidos ni jeringas, es decir, no invasiva; 2) un modo de acción farmacológica a través del sistema de la invención y no a través del sistema circulatorio (de esta forma se puede afectar la función cerebral sin considerar la barrera hematoencefálica); 3) un medio directo para afectar el hipotálamo - sólo

45 hay una función sináptica entre los receptores de feromona y el hipotálamo; y 4) proporcionar un efecto farmacológico altamente específico, reduciendo así el potencial de efectos adversos debido a que los nervios sensitivos se dirigen a una localización específica del cerebro.

50 Nuevos objetivos, ventajas y características adicionales se detallan en parte en la siguiente descripción, y los expertos en la materia que la examinen adquirirán una comprensión adecuada al examinar el siguiente texto o poner en práctica la invención.

Las composiciones contienen esteroides de fórmula:

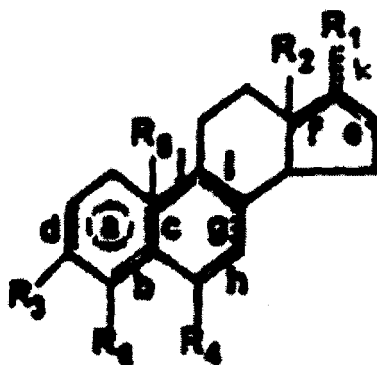


en la que R_1 se selecciona del grupo que consiste esencialmente en uno o dos átomos de hidrógeno, metilo, metileno y uno o dos átomos de haluro; R_2 no está presente o se selecciona del grupo que consiste esencialmente en hidrógeno o metilo; R_3 se selecciona del grupo que consiste esencialmente en oxo, hidroxilo, alcoxi inferior, aciloxi inferior, benzoilo, cipionilo, glucorónido y sulfonilo; R_4 se selecciona del grupo que consiste esencialmente en hidrógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, aciloxi, oxo y haluro; R_5 está ausente o se selecciona del grupo que consiste esencialmente en hidrógeno, hidroxilo, alcoxi inferior o aciloxi inferior; R_6 es un hidrógeno o un grupo haluro; y "a" representa insaturación aromática opcional del anillo A de dicho esteroide, o "b", "c" y "d" son dobles enlaces opcionales; "e", "f", "g", "h", "i" y "j" son cada uno opcionalmente enlaces dobles; y "e" forma un anillo epoxi con C_{16} y C_{17} . En esta realización, el esteroide se administra preferiblemente en forma de una composición farmacéutica que contiene uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Un subgrupo preferido de la tercera clase de esteroides es aquel en que "a" está presente y "g", "h" o "i" son enlaces dobles opcionales. Otra clase preferida contiene "b", "c" o "j" como enlace doble. Otra clase contiene "c" y "d" como dobles enlaces. Otra clase tiene el R_2 como metilo y "e" como doble enlace.

El término alquilo inferior, alcoxi inferior, etc., engloba las cadenas de carbonos de 1 a 6 átomos, preferiblemente de 1 a 4 átomos. Halo incluye I, Br, F y Cl.

También se proporciona una clase de esteroides nuevos que tienen átomos de oxígeno unidos al anillo D. Estos esteroides tienen la fórmula:



en la que R_1 se selecciona del grupo que consiste esencialmente en uno o dos átomos de hidrógeno, alquilo de 1 a 10 átomos; R_2 no está presente o se selecciona del grupo que consiste esencialmente en hidrógeno, metilo y oxígeno para formar un anillo epoxi con C_{17} ; R_3 se selecciona del grupo que consiste esencialmente en oxo, hidroxilo, alcoxi inferior, aciloxi inferior, benzoilo, cipionilo, glucorónido y sulfonilo; R_4 se selecciona del grupo que consiste esencialmente en hidrógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, aciloxi, oxo y halo; R_5 está ausente o se selecciona del grupo que consiste esencialmente en hidrógeno, hidroxilo, alcoxi inferior o aciloxi inferior; R_6 es un hidrógeno o un grupo halo; y "a" representa insaturación aromática opcional del anillo A de dicho esteroide, o "b", "c", y "d" son cada uno dobles enlaces opcionales; "g", "h", "i" y "j" son cada uno opcionalmente enlaces dobles; y "e" forma un anillo epoxi con C_{16} y C_{17} .

Otros objetivos de esta invención se alcanzan al proporcionar un método para alterar la función hipotalámica o la función autónoma de un individuo. Se proporciona un ligando para un quimiorreceptor dispuesto en la superficie de una célula neuroepitelial nasal en el que la célula es una parte de un tejido distinto al epitelio olfativo; y el ligando se administra en un conducto nasal del individuo de tal forma que el ligando se une de manera específica con el quimiorreceptor, conduciendo a una alteración de la función hipotalámica del individuo.

Todas las realizaciones de esta solicitud se refieren a, e incluyen, los equivalentes funcionales de las estructuras esteroideas descritas en esas realizaciones y aquellos esteroides modificados que demuestran dicha equivalencia funcional, estén o no estos esteroides modificados explícitamente descritos.

Breve descripción de las figuras

La Fig. 1 representa los datos correspondientes al electrovomerograma (EVG) integrado, la respuesta superficial galvánica (GSR) y la temperatura de la piel (ST) referentes al compuesto A1-P1 en machos ensayado de acuerdo con los ejemplos 16 y 17.

La Fig. 2 representa los datos correspondientes al EVG integrado para los compuestos A1-P1, A2-P1, A4-P1, A3-P1, A1-P4 y A2-P4 en hembras.

La Fig. 3 representa los datos correspondientes a las mediciones de ST de los compuestos A1-P1, A2-P1, A4-P1, A3-P1, A1-P4 y A2-P4 en hembras.

ES 2 273 374 T3

La Fig. 4 representa los datos correspondientes a las mediciones de GSR de los compuestos A1-P1, A2-P1, A4-P1, A3-P1, A1-P4 y A2-P4 en hembras.

La Fig. 5 representa los datos correspondientes a las mediciones de ST, GSR y EVG del compuesto A1-P3 en hembras.

La Fig. 6 representa los datos correspondientes a las mediciones de frecuencia respiratoria (FR) y electrocardiograma (EKG) del compuesto A1-P3 en hembras.

La Fig. 7 representa los datos correspondientes a las mediciones de electroencefalograma (EEG) del compuesto A1-P3 en hembras.

La Fig. 8 representa los datos correspondientes a las mediciones de ST, GSR y EVG del compuesto A1-P3 en machos.

La Fig. 9 representa los datos correspondientes a las mediciones de FR y EKG en machos del compuesto A1-P3.

La Fig. 10 representa los datos correspondientes a las mediciones de EEG del compuesto A1-P3 en machos.

Las Figs. 11 y 12 muestran los datos correspondientes a las mediciones de ST, GSR y EVG en machos y hembras, respectivamente, para el compuesto A2-P3.

Las Figs. 13 y 14 muestran los datos correspondientes a las mediciones de EEG en machos y hembras, respectivamente, para el compuesto A2-P3.

Las Figs. 15 y 16 muestran los datos correspondientes a las mediciones de FR y EKG en machos y hembras, respectivamente, para el compuesto A2-P3.

Las Figs. 17 y 18 muestran los datos correspondientes a las mediciones de ST, GSR y EVG en machos y hembras, respectivamente, para el compuesto A8-P1.

Las Figs. 19 y 20 muestran los datos correspondientes a las mediciones de FR y EKG en machos y hembras, respectivamente, para el compuesto A8-P1.

Las Figs. 21 y 22 muestran los datos correspondientes a las mediciones de EEG en machos y hembras, respectivamente, para el compuesto A8-P1.

Las Figs. 23 y 24 muestran los datos correspondientes a las mediciones de ST, GSR y EVG en machos y hembras, respectivamente, para el compuesto A6-P1.

Las Figs. 25 y 26 muestran los datos correspondientes a las mediciones de FR y EKG en machos y hembras, respectivamente, para el compuesto A6-P1.

Figs. 27 y 28 muestran los datos correspondientes a las mediciones de EEC en machos y hembras, respectivamente, para el compuesto A6-P1.

Figs. 29, 30 y 31 muestran los datos correspondientes a las mediciones de ST, GSR, EVG, FR, EKG y EEC para el 20,21-dimetilpregna-5,20-dien-3 β -ol en machos.

Las Figs. 32, 33 y 34 muestran los datos correspondientes a las mediciones de ST, GSR, EVG, FR, EKG y EEG para el 20,21-dimetilpregna-5,20-dien-3 β -ol en hembras.

Las Figs. 35, 36 y 37 muestran los datos correspondientes a las mediciones de ST, GSR, EVG, FR, EKG y EEG de la 20,21- dimetilpregna-5,20-dien-3-ona en machos.

Las Figs. 38, 39 y 40 muestran los datos correspondientes a las mediciones de ST, GSR, EVG, FR, EKG y EEG de la 20,21-dimetilpregna-5,20-dien-3-ona en hembras.

Las Figs. 41, 42 y 43 muestran los datos correspondientes a las mediciones de ST, GSR, EVG, FR, EKG y EEG del compuesto A14-P2 en machos.

Las Figs. 44, 45 y 46 muestran los datos correspondientes a las mediciones de ST, GSR, EVG, FR, EKG y EEG del compuesto A14-P2 en hembras.

Las Figs. 47, 48 y 49 muestran los datos correspondientes a las mediciones de ST, GSR, EVG, FR, EKG y EEG del compuesto A7-P2 en machos.

ES 2 273 374 T3

Las Figs. 50, 51 y 52 muestran los datos correspondientes a las mediciones de ST, GSR, EVG, FR, EKG y EEG del compuesto A7-P2 en hembras.

5 Las Figs. 53 y 54 muestran los datos correspondientes a las mediciones de ST, GSR, EVG, EEG del compuesto A11-P1 en machos.

La Fig. 55 muestra los datos correspondientes a las mediciones de EEG del compuesto A13 -P1 en machos.

10 Las Figs. 56, 57 y 58 muestran los datos correspondientes a las mediciones de ST, GSR, EVG, FR, EKG y EEG del compuesto A13-P1 en hembras.

La Fig. 59 muestra los datos correspondientes a las mediciones de EVG, AED y TC del compuesto A3/P1 en mujeres.

15 La Fig. 60 muestra los datos correspondientes a las mediciones de EVG, AED y TC del compuesto A4/P1 en mujeres.

20 Las Figs. 61 y 62 muestran los datos correspondientes a las mediciones en hombres y mujeres, respectivamente, del compuesto A8/P1.

Las Figs. 63 y 64 muestran los datos correspondientes a las mediciones en hombres y mujeres, respectivamente, del compuesto A13/P8.

25 Las Figs. 65 y 66 muestran los datos correspondientes a las mediciones en hombres y mujeres, respectivamente, del compuesto A6/P1.

Las Figs. 67 y 68 muestran los datos correspondientes a las mediciones en hombres y mujeres, respectivamente, del 20-metil derivado del compuesto A6/P1.

30 Las Figs. 69 y 70 muestran los datos correspondientes a las mediciones en hombres y mujeres, respectivamente, del 20,21-dimetil derivado del compuesto A1/P1.

35 Las Figs. 71 y 72 muestran los datos correspondientes a las mediciones en hombres y mujeres, respectivamente, del 20,21-dimetil derivado del compuesto A6/P1.

Las Figs. 73 y 74 muestran los datos correspondientes a las mediciones en hombres y mujeres, respectivamente, del compuesto A14/P2.

40 Las Figs. 75 y 76 muestran los datos correspondientes a las mediciones en hombres y mujeres, respectivamente, del compuesto A12/P1.

Las Figs. 77 y 78 muestran los datos correspondientes a las mediciones en hombres y mujeres, respectivamente, del compuesto A7/P2.

45 Las Figs. 79 y 80 muestran los datos correspondientes a las mediciones en hombres y mujeres, respectivamente, del compuesto A13/P1.

50 Las Figs. 82. y 82 muestran los datos correspondientes a las mediciones en hombres y mujeres, respectivamente, del compuesto A2/P7.

Las Figs. 83 y 84 muestran los datos correspondientes a las mediciones en hombres y mujeres, respectivamente, del compuesto A3/P5.

55 Las Figs. 85-96 representan los colanos del Cuadro II.

Las Figs. 85 y 86 muestran los datos correspondientes a las mediciones en hombres y mujeres, respectivamente, del compuesto A8/C1.

60 Las Figs. 87 y 88 muestran los datos correspondientes a las mediciones en hombres y mujeres, respectivamente, del compuesto A2/C1.

Las Figs. 89 y 90 muestran los datos correspondientes a las mediciones en hombres y mujeres, respectivamente, del acetato del compuesto A2/C1.

65 Las Figs. 91 y 92 muestran los datos correspondientes a las mediciones en hombres y mujeres, respectivamente, del compuesto A1/C1.

ES 2 273 374 T3

Las Figs. 93 y 94 muestran los datos correspondientes a las mediciones en hombres y mujeres, respectivamente, del compuesto A3/C1.

Las Figs. 95 y 96 muestran los datos correspondientes a las mediciones en hombres y mujeres, respectivamente, del compuesto A13/C1.

La Fig. 97 y la Fig. 98 muestran respectivamente el EVG y la frecuencia de descarga nerviosa vomeronasal del esteroide E2/P4 y del control en ratas hembra.

Las Figs. 99 a 120 muestran los datos de EVG, AED, FR, FC, EMG, TC y EEG (alfa-V, alfa-T, beta-V y beta-T) referentes a la administración en el OVN de mujeres de 19-nor-esteroides señalados.

Las Figs. 121 a 142 muestran los datos de EVG, AED, FR, FC, EMG, TC y EEG referentes a la administración de en el OVN de hombres 19-nor-esteroides señalados.

La Fig. 143 ilustra la síntesis de 1,3,5(10),16-Estratetraen-3-ol.

Las Figs. 144A, 144B y 144C son representaciones gráficas del efecto electrofisiológico sobre el potencial del receptor de la administración localizada de unos esteroides en concreto en el órgano vomeronasal de sujetos macho (Fig. 144A) y en el epitelio olfativo (Fig. 144C). La Fig. 144B es una comparación gráfica del efecto de un Estreno sobre el potencial receptor del OVN de sujetos macho y hembra.

La Fig. 145 es una representación gráfica del efecto electrofisiológico de la administración localizada de unos esteroides concretos en el órgano vomeronasal de sujetos macho (145A) y hembra (146B).

La Fig. 146 muestra diversas respuestas autónomas de sujetos macho al acetato de 1,3,5(10),16-Estratetraen-3-ilo.

A = potencial receptor del neuroepitelio vomeronasal;

B = cambio en la respuesta superficial galvánica (K-ohms);

C = cambio en la temperatura de la piel (grados Celsius).

La Fig. 147 muestra cambios comparativos del potencial del OVN tras la exposición al metil 5 éter y al acetato de 1,3,5(10),16-Estratetraen-3-ol.

La Fig. 148 muestra el dimorfismo sexual de las respuestas locales y autónomas a la estimulación del OVN con vomeroferinas. Diversas vomeroferinas (200 fmoles) y el diluyente control se administraron a 30 sujetos macho y 30 hembra (edades de 20 a 45 años) del modo descrito. Las barras indican la respuesta media de la población.

Figs. 148A y 148B: las respuestas de EVG se midieron del modo descrito en sujetos macho (A) y hembra (B).

Figs. 148C y 148D: La actividad electrodérmica se midió del modo descrito. Se muestran los cambios en la respuesta (medidos en $x\Omega$) debidos a la administración de vomeroferinas en el OVN de cada sujeto en sujetos macho (C) y hembra (D).

Figs. 148E y 148F: La actividad alfa-cortical se midió del modo descrito. Se muestran los cambios de respuesta debido a la administración de vomeroferinas en el OVN de sujetos macho (E) y hembra (F).

Figs. 148G y 148H: La temperatura de la piel (ST) se midió del modo descrito. Se muestran los cambios de respuesta debido a la administración de vomeroferinas en el OVN de cada sujeto en sujetos macho (G) y hembra (H).

A = acetato de 1, 3, 5(10),16-Estratetraen-3-ilo

B = Androsta-4,16-dien-3-ona

C = 1,3,5(10),16-Estratetraen-3-ol

D = 3-Metoxi-Estra-1,3,5(10),16-tetraeno

E = Androsta-4,16-dien-3 α -ol

F = Androsta-4,16-dien-3 β -ol

La Fig. 149 muestra los electroolfactogramas de sujetos macho y hembra inducidos mediante la estimulación del epitelio olfativo con atrayentes olfativos y vomeroferinas A: 400 fmoles de los atrayentes olfativos l-carvona y cineola así como 200 fmoles de las vomeroferinas A, B, C, D y F; y el 10 estereoisómero E se aplicaron de forma separada

en pulsos de un segundo al epitelio olfativo de 20 sujetos (tanto machos como hembras) y cada respuesta de EOG se registró de la manera descrita. Tanto los atrayentes olfativos como E y B produjeron una respuesta local significativa ($p < 0,01$). B: 400 fmoles de los atrayentes olfativos 1-carvona y cineola no inducen una respuesta de EVG significativa cuando se administran en el OVN de los sujetos macho y hembra.

La Fig. 150 muestra el efecto electrofisiológico de las siguientes vomeroferinas sobre el órgano vomeronasal 20 sujetos hembra:

G = Androst-4-en-3-ona

H = Androsta-4,16-dien-3,6-diona

J = 10,17-Dimetilgona-4,13(17)-dien-3-ona

K = 1,315(10),16-Estratetraen-3-ol-metil éter

L = 1,3,5(10),16-Estratetraen-3-il-propionato

EVG = Electrovomeronasograma

GSR = Respuesta superficial galvánica

AED = Actividad Electrodérmica

ST = Temperatura de la piel

La Fig. 151 muestra el efecto electrofisiológico de las vomeroferinas en el órgano vomeronasal de 20 sujetos macho.

M = 1,3,5(10)-Estratrien-3-ol

La Fig. 152 muestra la síntesis de Estra-1,3,5(10),6-tetraen-3-ol y Estra-4,16-dien-3-ol.

La Fig. 153 muestra la síntesis de los compuestos descritos en los Ejemplos 63 a 66.

La Fig. 154 ilustra los pasos de síntesis descritos en los Ejemplos 67 a 71.

La Fig. 155 ilustra los pasos de síntesis descritos en los Ejemplos 72 a 75.

La Fig. 156 ilustra los pasos de síntesis descritos en los Ejemplos 76 a 77.

La Fig. 157 ilustra los pasos de síntesis descritos en los Ejemplos 78 a 83.

La Fig. 158 ilustra los pasos de síntesis descritos en los Ejemplos 84 a 86.

La Fig. 159 ilustra los pasos de síntesis descritos en los Ejemplos 87 a 93.

La Fig. 160 ilustra los pasos de síntesis descritos en los Ejemplos 94 a 96.

La Fig. 161 ilustra los pasos de síntesis descritos en los Ejemplos 97 a 98.

Las Figs. 162A, 162B y 162C muestran los datos respectivos de EVG, GSR y ST en mujeres para 13 estranos del Cuadro I.

Las Figs. 163A, 163B y 163C muestran los datos respectivos de EVG, GSR y ST en hombres para 13 estranos del Cuadro I.

Las Figs. 164A y 164B a 176A y 176B muestran los datos respectivos de EEG de hombres (A) y mujeres (B) para los 13 estranos identificados en las Figs. 163A-163C.

La Fig. 177 ilustra la síntesis de Androsta-4,16-dien-3-ona, Androsta-4,16-dien-3 α -ol y Androsta-4,16-dien-3 β -ol.

La Fig. 178 ilustra la síntesis de Androsta-5,16-dien-3 α -ol y Androsta-5,16-dien-3 β -ol.

La Fig. 179 ilustra una síntesis alterna de Androsta-4,16-dien-3-ona.

La Fig. 180 es una representación gráfica del efecto electrofisiológico sobre el potencial receptor de la administración localizada de unos esteroides en particular en el órgano vomeronasal de sujetos hembra (180A) y en el epitelio

olfativo (180C). La Fig. 180B es una comparación gráfica del efecto de un Androstano en el potencial receptor del OVN de sujetos macho y hembra.

La Fig. 181 es una representación gráfica del electrofisiológico de la administración localizada de unos esteroides en particular en el órgano vomeronasal de sujetos macho (182A) y hembra (182B).

Las Figs. 182A a 182F recogen diversas respuestas autónomas de sujetos hembra a un Androstano. A = potencial receptor del neuroepitelio vomeronasal; B = cambio en la actividad alfa cortical de un electroencefalograma (%); C = cambio en la respuesta superficial galvánica (K-ohms); D = cambio en el pulso arterial periférico (cuentas/min); E = cambio en la temperatura de la piel (grados Celsius); y, F = cambio en la frecuencia respiratoria (cuentas/min).

La Fig. 183 muestra cambios en el potencial receptor del OVN tras la exposición de 5 hembras a dos Androstanos diferentes.

La Fig. 184 muestra el dimorfismo sexual de las respuestas locales y autónomas a la estimulación del OVN con vomeroferinas. Diversas vomeroferinas (200 fmoles) y el diluyente control se administraron a 30 sujetos macho y 30 hembra (edades de 20 a 45 años) del modo descrito. Las barras indican la respuesta media de la población.

Figs. 184A y 184B: Las respuestas de EVG se midieron del modo descrito en sujetos macho (A) y hembra (B).

Figs. 184C y 184D: La actividad electrodérmica se midió del modo descrito. Se muestran los cambios en la respuesta (medidos en $x\Omega$) debidos a la administración de vomeroferinas en el OVN de cada sujeto en sujetos macho (C) y hembra (D).

Figs. 184E y 184F: La actividad alfa-cortical se midió del modo descrito. Se muestran los cambios en la respuesta debidos a la administración de vomeroferinas en el OVN de sujetos macho (E) y hembra (F).

Figs. 184G y 184H: La temperatura de la piel (ST) se midió del modo descrito. Se muestran los cambios en la respuesta debidos a la administración de vomeroferinas en el OVN de cada sujeto en sujetos macho (G) y hembra (H).

Los compuestos de los gráficos son:

A = acetato de 1,3,5(10),16-Estratetraen-3-ilo

B = Androsta-4,16-dien-3-ona

C = 1,3,5(10),16-Estratetraen-3-ol

D = 3-Metoxi-Estra-1,3,5(10),16-tetraene

E = Androsta-4,16-dien-3 α -ol

F = Androsta-4,16-dien-3 β -ol

La Fig. 185 muestra los electroolfactogramas de sujetos macho y hembra inducidos mediante la estimulación del epitelio olfativo con atrayentes olfativos y vomeroferinas. Fig. 185A: 400 fmoles de los atrayentes olfativos 1-carvona y cineola así como 200 fmoles de las vomeroferinas A, B, C, D y F junto con el estereoisómero E se aplicaron de forma separada en pulsos de un segundo en el epitelio olfativo de 20 sujetos (tanto machos como hembras) y se registró cada respuesta de EOG del modo descrito. Tanto los atrayentes olfativos como E y B produjeron una respuesta local significativa ($p < 0,01$). Fig. 185B: 400 fmoles de los atrayentes olfativos 1-carvona y cineola no inducen una respuesta de EVG significativa al administrarse en el OVN de sujetos macho y hembra.

La Fig. 186 muestra el efecto electrofisiológico de las siguientes vomeroferinas sobre el órgano vomeronasal de 20 sujetos hembra:

G = Androst-4-en-3-ona

H = Androsta-4,16-dien-3,6-diona

J = 10,17-Dimetilgona-4,13(17)-dien-3-ona

K = 1,3,5(10),16-Estratetraen-3-ol-metil éter

L = 1,3,5(10),16-Estratetraen-3-il-propionato

EVG = Electrovomeronasograma

GSR = Respuesta superficial galvánica

AED = Actividad Electrodermica

ST = Temperatura de la piel

La Fig. 187 muestra el efecto electrofisiológico de las vomeroferinas en el órgano vomeronasal de 20 sujetos macho.

M = 1,3,5(10)-Estratrien-3-ol

La Fig. 188 muestra los pasos de síntesis de los Ejemplos 108 a 112.

La Fig. 189 ilustra los pasos de síntesis de los Ejemplos 113 a 118.

La Fig. 190 ilustra los pasos de síntesis de los Ejemplos 120 a 121.

La Fig. 191 ilustra los pasos de síntesis descritos en los Ejemplos 123 a 124.

La Fig. 192 ilustra los pasos de síntesis de los Ejemplos 125 a 126.

La Fig. 193A muestra la frecuencia respiratoria y los datos de EKG de hembras de los ensayos con androsta-5,16-dien-3 β ,19-diol en el OVN.

La Fig. 193B muestra la frecuencia respiratoria y los datos de EKG en hembras de los ensayos con androsta-5,16-dien-3 β ,19-diol en el OVN.

Las Figs. 194A, 194B y 194C muestran los datos de EVG, GSR y ST en mujeres de cuatro androstanos del cuadro y androsta-5,16-dien-3 β ,19-diol.

Las Figs. 195A, 195B y 195C muestran los datos de EVG, GSR y ST en hombres para los cinco androstanos identificados en la Fig. 194. Las Figs. 196A y 196B muestran los datos de EEG en hombres y mujeres para el androstano A4/N3.

Las Figs. 197A y 197B muestran los datos de EEG en hombres y mujeres para el androstano A3/N3.

Las Figs. 198A y 198B muestran los datos de EEG en hombres y mujeres para el androstano A13/N1.

Las Figs. 199A y 199B muestran los datos de EEG en hombres y mujeres para el 5,16-dien-3 β ,19-diol.

Las Figs. 200A y 200B muestran los datos de EEG en hombres y mujeres para el androstano A6/N3.

Las Figs. 201A y 201B son rastros de las EVG en el OVN de un sujeto macho, ensayadas con dos vomeroferinas (Fig. 201A), y electrogramas de la mucosa respiratoria nasal (Fig. 201B) utilizando las mismas vomeroferinas.

La Fig. 202 muestra el efecto dependiente de dosis de dos vomeroferinas en sujetos macho.

La Fig. 203 muestra la respuesta refleja del sistema nervioso central de dos vomeroferinas.

La Fig. 204 muestra la diferencia en los niveles de testosterona de un sujeto al que se ha administrado en el OVN un placebo en una primera visita (curva B) y el compuesto pregna-4,20-dien-3,6-diona en una segunda visita (curva A).

Las Figs. 205, 206 y 207 muestran los datos de los ensayos con testosterona realizados en tres sujetos adicionales a los que se administra un placebo, en el caso B, y pregna-4,20-dien-3,6-diona en el caso A.

Las Figs. 208 y 209 muestran la amplitud de los esteroides E2/NC2, E1/NC2, E2/NC3, E1/NC3, E2/NC2 metilado, E2/NC3 metilado y E8/NC3 del Cuadro VI, en los OVN humanos de hombre y mujer, respectivamente.

La Fig. 210 muestra los resultados de once síntomas de PMDD en mujeres a las que se ha administrado un placebo o estra-4,16-dien-10 β -ol-3-ona.

La Fig. 211 muestra los resultados del electromiograma en mujeres a las que se ha administrado un placebo o estra-4,16-dien-10 β -ol-3-ona.

La Fig. 212 muestra la frecuencia de sucesos de actividad electrodermica en mujeres a las que se ha administrado un placebo o estra-4,16-dien-10 β -ol-3-ona.

Las Figs. 213 y 214 muestran los resultados de pruebas de ansiedad de Hamilton-A para el tratamiento con androsta-4,16-dien-3 β -ol en el OVN de pacientes con ansiedad.

La Fig. 215 muestra los resultados del efecto sobre la frecuencia respiratoria y la frecuencia cardíaca del tratamiento en el OVN de pacientes con ansiedad con androsta-4,16-dien-3 β -ol.

La Fig. 216 muestra los resultados sobre el tono parasimpático del tratamiento en el OVN de pacientes con ansiedad con androsta-4,16-dien-3 β -ol.

La Fig. 217 muestra los resultados sobre la actividad electrodérmica del tratamiento en el OVN de pacientes con ansiedad con androsta-4,16-dien-3 β -ol.

La Fig. 218 muestra los resultados sobre el cambio en la temperatura corporal del tratamiento en el OVN de pacientes con ansiedad con androsta-4,16-dien-3 β -ol.

La Fig. 219 muestra los resultados de pruebas de EVG en mujeres a las que se ha administrado los compuestos de los Ejemplos 133, 134 y 134A.

La Fig. 220 muestra los resultados de las pruebas de las ondas encefálicas alfa en mujeres a las que se ha administrado los compuestos de los Ejemplos 133, 134 y 134A.

La Fig. 221A es un resumen de los efectos electrofísicos debidos a la estimulación del OVN de sujetos macho mediante ocho esteroides que contienen grupos epoxi en el anillo D.

La Fig. 221B es un resumen de los efectos electrofísicos debidos a la estimulación del OVN de sujetos hembra mediante ocho esteroides que contienen grupos epoxi en el anillo D.

Descripción detallada de la invención

I. Definiciones

Una “emoción” es un estado emocional transitorio. Las emociones negativas clásicas son sentimientos de nerviosismo, tensión, vergüenza, ansiedad, irritabilidad, irascibilidad, rabia y similares.

Los “estados de ánimo” son estados emocionales de mayor duración como culpa, pena, desesperanza, inutilidad, remordimiento, aflicción, desdicha y similares.

Los “rasgos de carácter” son aspectos más permanentes de la personalidad de un individuo. Los rasgos de carácter negativos clásicos son sensibilidad, arrepentimiento, culpabilidad, tozudez, resentimiento, amargura, timidez, pereza y similares.

Las vomeroferinas según la presente invención pueden quizás utilizarse para la estimulación, a través del contacto con el OVN, de una o más de las funciones hormonales, comportamentales y autónomas del hipotálamo. Debido al papel predominante que desempeña el hipotálamo en una amplia variedad de funciones internas del organismo y a la conexión nerviosa que existe entre el OVN y el hipotálamo, las vomeroferinas según la presente invención se encuentran en posición de estimular estas funciones a modo de control de secreción endocrina, por ejemplo, el control de la secreción de vasopresina y oxitocina de la pituitaria así como de una serie de otros péptidos. La vasopresina es una hormona antidiurética debido a la acción que desempeña en el riñón aumentando la captación de agua y concentrando la orina. Además, en el organismo desempeña la función de regular la presión arterial a través de su acción sobre el músculo liso de las arterias y desempeña una función sobre el metabolismo impulsando la conversión del glicógeno en glucosa en el hígado. La oxitocina, los receptores de la cual se encuentran en el músculo liso uterino y mamario, puede provocar la secreción de leche mediante la contracción del músculo liso mamario y causar contracciones uterinas durante el parto. El hipotálamo también controla la liberación de hormonas del lóbulo anterior de la glándula pituitaria como la ACTH, la prolactina, la LH (Hormona Luteinizante), la GH (Hormona del crecimiento), la TSH (Hormona estimulante del tiroides), la FSH (Hormona foliculoestimulante) y las beta-endorfinas. Por tanto, por ejemplo, la capacidad para controlar la secreción de LH puede conducir al control de la fertilidad en las hembras o de la producción de testosterona en machos. La producción de testosterona puede utilizarse para el tratamiento de trastornos como una libido baja en machos o para el tratamiento enfermedades de desgaste muscular o procesos como el envejecimiento. Es posible utilizar la reducción de testosterona para el tratamiento de trastornos como el cáncer de próstata.

El control de las funciones hipotalámicas comportamentales también es factible mediante el uso de las vomeroferinas según la presente invención. Se sabe que el hipotálamo controla comportamientos como el miedo, el placer, la rabia y los ritmos circadianos que regulan el sueño y la vigilia. Otras funciones controladas por el hipotálamo incluyen el apetito o la sed, funciones simpáticas como las reacciones de “lucha o huida”, funciones como el control cardiovascular, la termorregulación y funciones viscerales como el control del músculo intestinal y la secreción ácida en la digestión. Así, mientras al hipotálamo le llegan una multitud de señales sensoriales desde diversas partes de la anatomía, se cree que las vomeroferinas de la presente invención proporcionan, por primera vez, una vía de estimulación a través de la cavidad nasal mediante la inhalación por contacto las células epiteliales del OVN, un método de estimulación de las funciones del hipotálamo anteriormente comentadas.

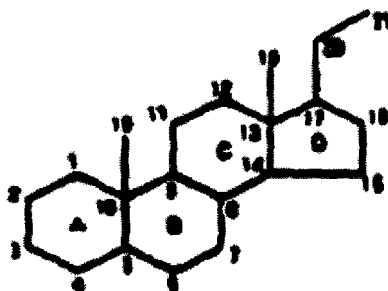
Los “esteroides derivados del pregnano” son hidrocarburos policíclicos alifáticos caracterizados por una estructura esteroidea de cuatro anillos con una metilación en las posiciones 10 y 13 y una etilación (que incluye grupos insaturados) en la posición 17. Un pregnano es un subgrupo de pregnanos lo que en general se entiende que significa que el compuesto presenta al menos un doble enlace. Además, todos los derivados que presentan las características estructurales antes descritas también se les denomina de forma genérica como esteroides del pregnano.

Un “esteroide derivados del colano” es un hidrocarburo policíclico alifático caracterizado por una estructura esteroidea de cuatro anillos, con metilación en las posiciones 10 y 13 y un grupo 2-pentilo (que incluye grupos insaturados) en la posición 17.

Un “quimiorreceptor” es una molécula receptora dispuesta en la superficie de una célula neuroepitelial “quimiosensitiva” que se une de forma estereoespecífica a uno o varios ligandos en particular. Esta unión específica desencadena una señal de transducción que inicia un impulso nervioso aferente. Los quimiorreceptores se encuentran, *inter alia*, en las papilas gustativas, el epitelio olfativo y el tejido vomeronasal.

Los “esteroides derivados del pregneno”, tal como se utiliza aquí el término, son hidrocarburos policíclicos alifáticos con una estructura esteroidea de cuatro anillos, al menos una enlace doble en el anillo A, una metilación en las posiciones 10 y 13, una etilación (que incluye grupos insaturados) en la posición 17 y un oxo, hidroxilo o derivado de hidroxilo como alcoxi, éster, benzoato, cipionato, sulfato o glucurónido, en la posición 3. Los derivados que contienen estas características estructurales también se denominan de forma genérica como esteroides de pregneno.

La estructura que aparece a continuación muestra la estructura esteroidea de cuatro anillos que tienen en común los esteroides. Con fines ilustrativos se muestra una cadena lateral en el anillo D del pregnano. Para describir la situación de los grupos y sustituyentes, se empleará el siguiente sistema numérico:



El término “sexualmente dimórfico” se refiere a la diferencia en el efecto de, o en la respuesta a, un agente farmacéutico entre machos y hembras de la misma especie.

Una “cantidad efectiva” de un fármaco es un margen de cantidad o de concentración que provoca un efecto fisiológico o psicológico deseado cuando se administra a un individuo que necesita el fármaco. En el caso que nos ocupa, un individuo necesitado es aquel que presenta un rasgo fisiológico o comportamental que normalmente está regulado por el hipotálamo y en el que se pretende afectar la función del hipotálamo o del rasgo. La cantidad efectiva de un fármaco dado puede variar dependiendo de la función sobre la que hay que actuar, el efecto deseado, la ruta de administración y similares. Por ejemplo, cuando el esteroide se administra en forma de solución aplicada sobre la piel facial de un sujeto una concentración efectiva sería de 1 microgramo/ml a 100 $\mu\text{g/ml}$, preferiblemente de 10 a 50 $\mu\text{g/ml}$ y aún más preferiblemente de 20 a 30 $\mu\text{g/ml}$. En el caso de introducir el esteroide directamente dentro del OVN, una cantidad efectiva sería de alrededor de 1 picogramo a alrededor de 1 nanogramo, más preferiblemente de alrededor de 10 picogramos a alrededor de 50 picogramos. Cuando el esteroide se administra por las vías nasales, mediante pomada, crema, aerosol o similares, una cantidad efectiva sería de alrededor de 100 pg a alrededor de 100 microgramos, preferiblemente de alrededor de 1 ng a alrededor de 10 microgramos. Otro factor a tener en cuenta es que algunos fármacos pueden ser efectivos al ser administrados mediante algunas vías, pero en cambio no lo son cuando se administran mediante otras.

El “Hipotálamo” es la parte de diencefalo que contiene la pared ventral del tercer ventrículo bajo el surco hipotalámico y que incluye estructuras que forman el suelo ventricular, entre las que está el quiasma óptico, el tuber cinereum, el infundíbulo y los cuerpos mamilares. El hipotálamo regula el sistema nervioso autónomo y controla varias funciones fisiológicas y del comportamiento como las respuestas denominadas de lucha o huida, la motivación sexual, el equilibrio hídrico, el metabolismo de glúcidos y lípidos, el apetito, la regulación de la temperatura corporal, las secreciones endocrinas y otras. El hipotálamo también es el origen de la secreción de vasopresina, que regula la presión arterial, y de oxitocina que induce el parto y la eyeción de leche. El tratamiento con vomeroferinas aquí descrito tiene el potencial de modular todas las funciones hipotalámicas.

Un “ligando”, tal como se utiliza aquí, es una molécula que actúa en forma de señal química mediante su unión específica a una molécula de receptor expuesta en la superficie de una célula receptora, iniciando así una transducción de señal a lo largo de la superficie celular. La unión de ligandos a receptores quimiosensitivos se puede medir. El tejido quimiosensitivo, como el neuroepitelio vomeronasal o el neuroepitelio olfativo, contiene una multitud de células

neurorreceptoras, mostrando cada una de ellas al menos un receptor de superficie celular. Muchas de las moléculas receptoras presentan una especificidad idéntica por el ligando. Por tanto, cuando el tejido se expone a un ligando para el cual tiene especificidad (por ejemplo una exposición del OVN a una vomeroferina) es posible medir un cambio acumulado del potencial del receptor de superficie.

El término “alquilo de cadena corta”, como aquí se utiliza, hace referencia a una cadena de hidrocarburo saturada anillada o no ramificada de 1 a 4 carbonos, como por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, i-butilo y similares. “Alcoxi” aquí se utiliza en su sentido habitual que se refiere al grupo -OR en el que R es un alquilo como el aquí descrito.

Una “feromona” es una sustancia que proporciona medios químicos de comunicación entre miembros de la misma especie mediante la secreción y la quimiorrecepción periférica. En los mamíferos las feromonas normalmente son detectadas por receptores del órgano vomeronasal de la nariz. De manera habitual las feromonas producen desarrollo, reproducción y comportamientos relacionados. Una “vomeroferina” es un término mucho más general que incluye a las feromonas y describe una sustancia de cualquier origen que funciona como un mensajero quimiosensitivo, se une a un receptor neuroepitelial vomeronasal específico e induce un efecto fisiológico o comportamental. El efecto fisiológico de una “vomeroferina” viene facilitado por el órgano vomeronasal.

Un picogramo (pg) es igual a 0,001 nanogramos (ng). Un ng es igual a 0,001 microgramos (μg). Un μg es igual a 0,001 mg.

II. Modos de llevar a cabo la invención

A. Esteroides útiles para la invención

La invención está dirigida a un grupo de determinados esteroides.

Se describen las síntesis de los siguientes compuestos señalados en el cuadro:

C. Métodos sintéticos

1. Preparación de derivados en las posiciones 3, 6, 19, 20 y 21

Los compuestos utilizados en los métodos de esta invención son esteroides de pregnano sustituidos en las posiciones 3, 6, 19, 20 y 21. Muchos de los esteroides sustituidos en 3 son compuestos conocidos que pueden derivar de 3-oxo-esteroides. Como se muestra en la Figura 1, prena-4,20-dien-3-ona (1) puede convertirse en un 3,5,20-trien éter (2) o una 1,4,20-trien-3-ona, que son materiales respectivos de los derivados hidroxí sustituidos en 6 y 3.

Los derivados de alcoxi se preparan a partir de sus esteroides hidroxí correspondientes mediante la reacción con agentes alquilantes como el fluoroborato de trimetiloxonio, fluoroborato de trietiloxonio o el metilfluorosulfonato en un disolvente inerte clorocarbónico como el cloruro de metileno. De forma alternativa, agentes alquilantes como NaH, KM o KOBu, óxido de plata u óxido de bario en disolventes polares afóticos como, por ejemplo, DMF, DMSO y hexametilfosforamida.

Los procedimientos generales para las reacciones de síntesis de esteroides son bien conocidas por los expertos en la materia. En los casos en que se deben determinar el tiempo y la temperatura de las reacciones, estos pueden determinarse mediante una metodología rutinaria. Tras la adición de los reactivos necesarios, la mezcla se agita bajo una atmósfera inerte y se extraen alícuotas a intervalos de una hora. Las alícuotas se analizan por cromatografía para hacer el seguimiento de la desaparición del material inicial, punto en el que se inicia el procedimiento de preparación. Si el material inicial no se consume en el plazo de veinticuatro horas, la mezcla se calienta a reflujo y se analizan alícuotas cada hora, igual que antes, hasta la desaparición del material inicial. En este caso se permite que la mezcla se enfríe antes de comenzar con el procedimiento de preparación.

La purificación de los productos se consigue mediante cromatografía o cristalización, como saben los expertos en la materia.

Los derivados de alcoxi se preparan a partir de sus esteroides hidroxí correspondientes mediante su reacción con un agente alquilante como el fluoroborato de trimetiloxonio, fluoroborato de trietiloxonio o metilfluorosulfonato en un disolvente clorocarbónico inerte como el cloruro de metileno. De forma alternativa se pueden utilizar agentes alquilantes como haluros de alquilo, tosílato de alquilo, mesílatos de alquilo y dialquilsulfato con una base como NaH, KM o KOBu, óxido de plata u óxido de bario en disolventes polares afóticos como, por ejemplo, DMF, DMSO y hexametilfosforamida.

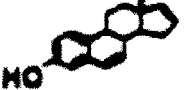
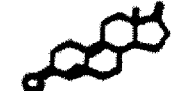
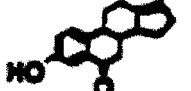
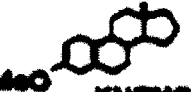
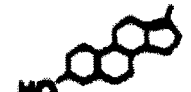
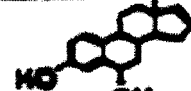
Los procedimientos generales para las reacciones de síntesis de esteroides son bien conocidas por los expertos en la materia. En los casos en que se deben determinar el tiempo y la temperatura de las reacciones, estos pueden determinarse mediante una metodología rutinaria. Tras la adición de los reactivos necesarios, la mezcla se agita bajo una atmósfera inerte y se extraen alícuotas a intervalos de una hora. Las alícuotas se analizan por cromatografía para hacer el seguimiento de la desaparición del material inicial, punto en el que se inicia el procedimiento de preparación. Si el material inicial no se consume en el plazo de veinticuatro horas, la mezcla se calienta a reflujo y se analizan

alícuotas cada hora, igual que antes, hasta la desaparición del material inicial. En este caso se permite que la mezcla se enfríe antes de comenzar con el procedimiento de preparación.

La purificación de los productos se consigue mediante cromatografía o cristalización, como saben los expertos en la materia.

CUADRO IV

Estranos

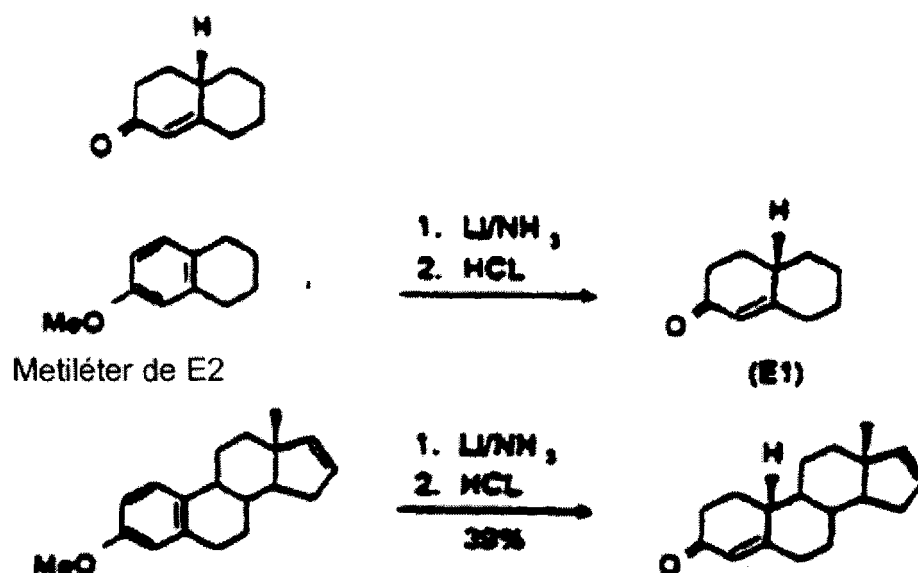
E N	1	2	3	4
1	 KNOWN	 KNOWN	 KNOWN	 KNOWN
2	 KNOWN	 KNOWN	 KNOWN	 Me Ether KNOWN
3	 KNOWN	 KNOWN	 KNOWN	 KNOWN
4	 KNOWN	 KNOWN	 KNOWN	 KNOWN
5	 KNOWN	 KNOWN	 KNOWN	 KNOWN
6	 KNOWN	 KNOWN	 KNOWN	 KNOWN
7	 KNOWN	 KNOWN	 KNOWN	 KNOWN
8	 KNOWN	 KNOWN	 KNOWN	 KNOWN
9	 KNOWN	 KNOWN	 KNOWN	 KNOWN
10	 KNOWN	 KNOWN	 KNOWN	 KNOWN
11	 KNOWN	 KNOWN	 KNOWN	 KNOWN
12	 KNOWN	 KNOWN	 KNOWN	 KNOWN

Síntesis de subestructura

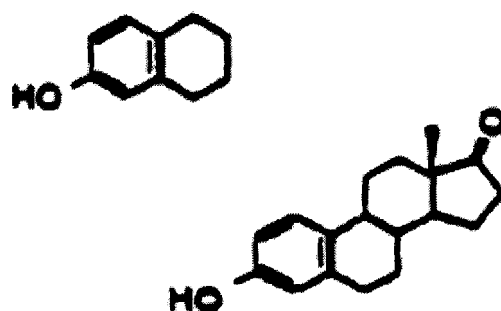
En referencia a la tabla anterior, a continuación se ilustran ejemplos de la síntesis de intermedios de una fila (desde E1 hasta E12) o columna (desde N1 hasta N4) determinadas.

Tipo E

E1:

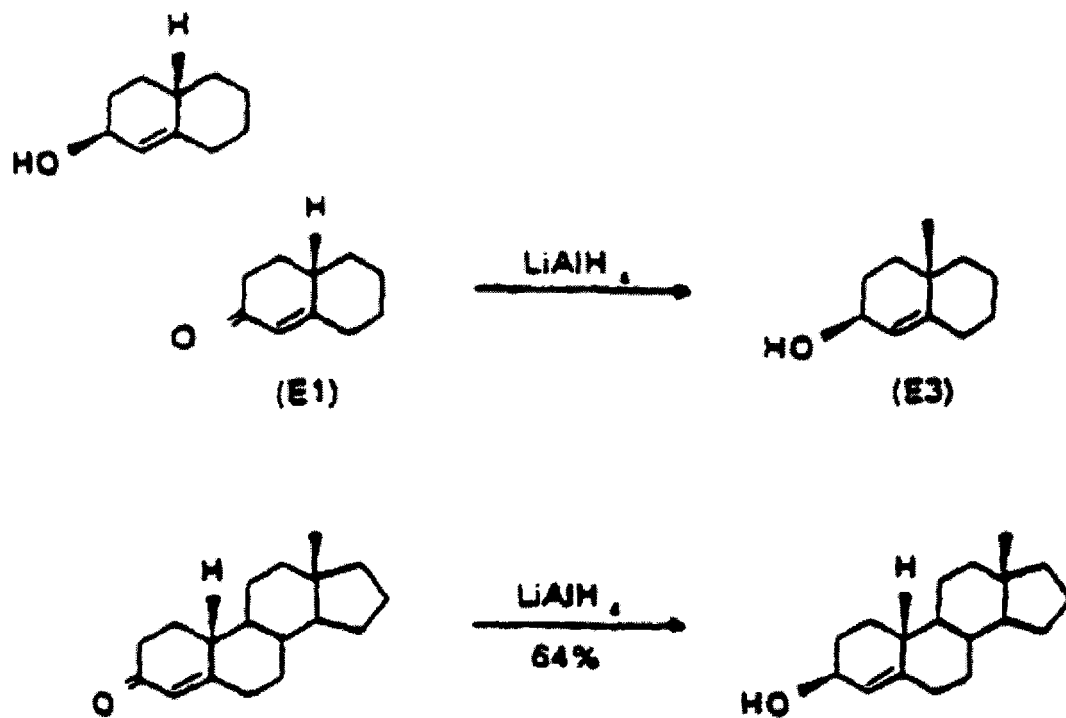


E2:



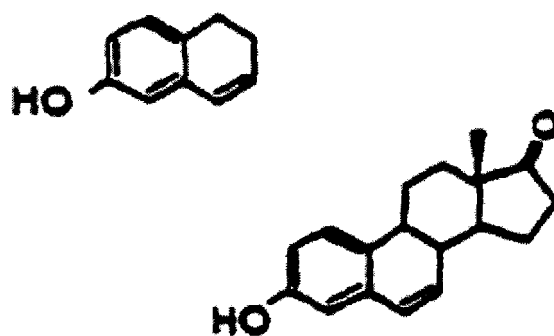
Subestructura comercializada; por ejemplo, ESTRONA.

E3:



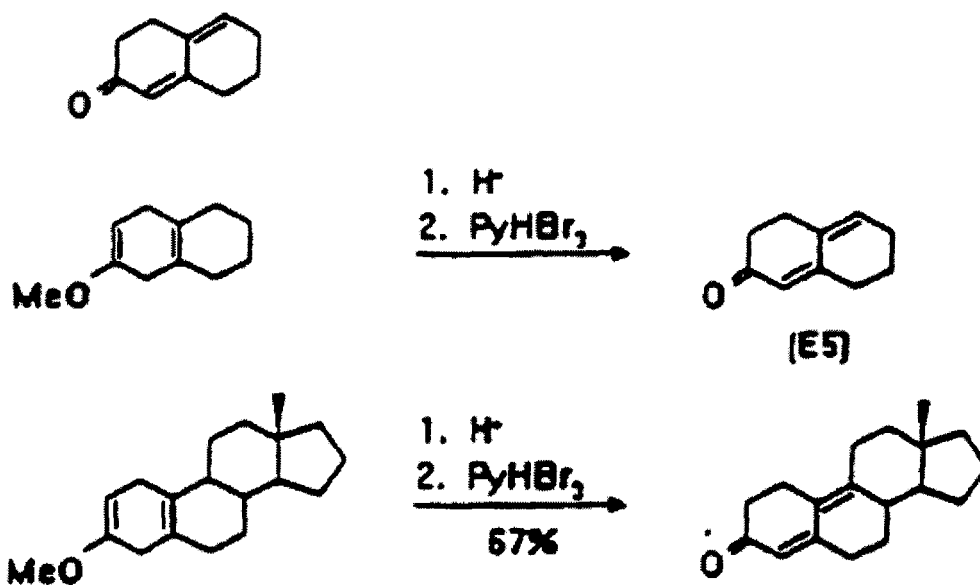
James R. Bull y Jan Floor, J. Chem. Soc. Perkin I, 1977 (7), 724.

E4:



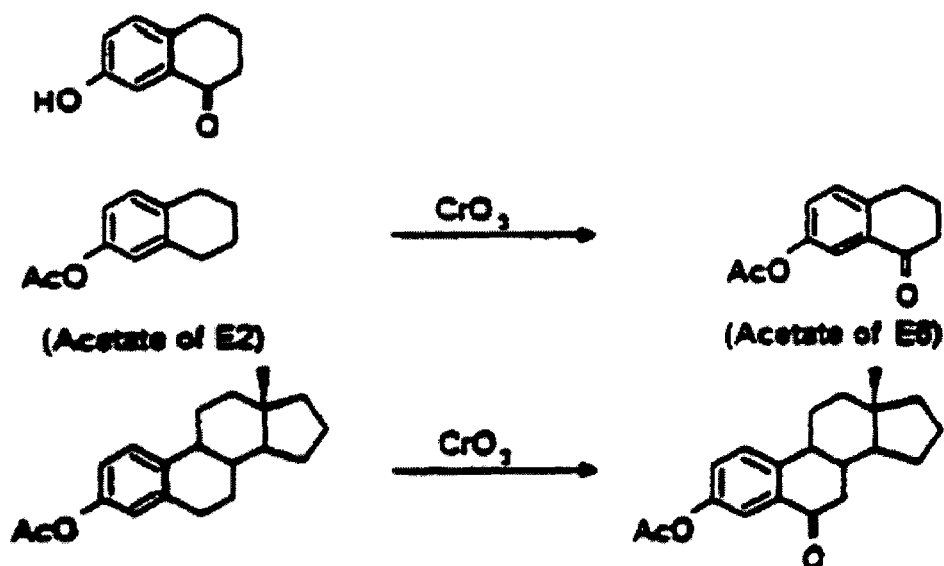
Subestructura comercializada; por ejemplo, 6-DESHIDROESTRONA.

E5:



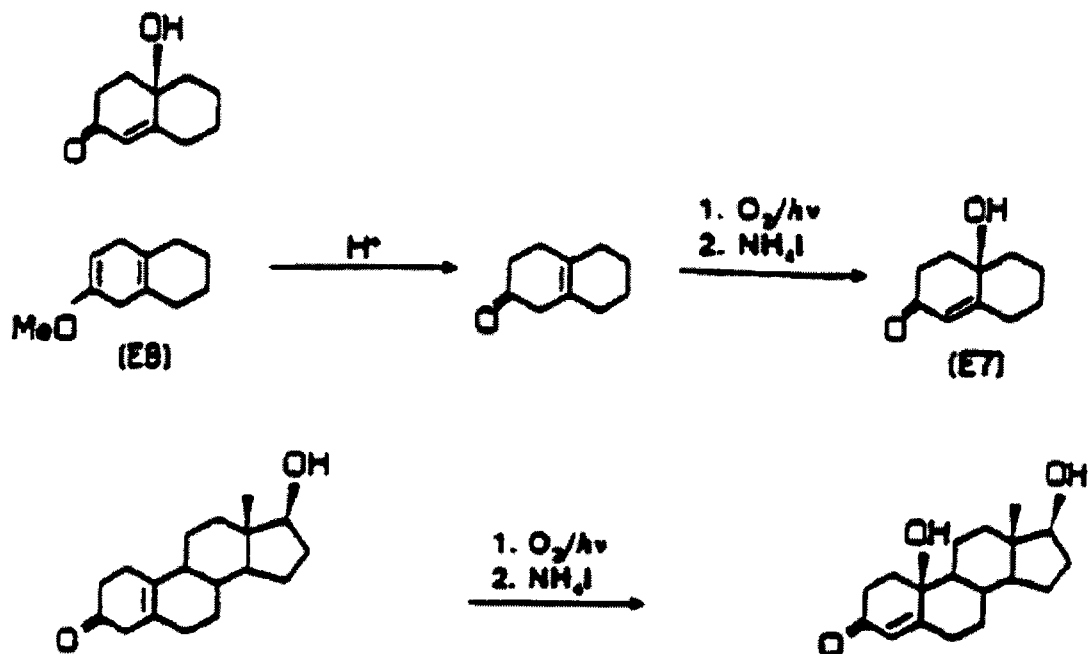
V.I. Mel'nikova y K.K. Pivnitskii, Zhurnal Organicheskoi Khimii, 1974, Vol. 10, No. 5, pp. 1014-1019).

E6:



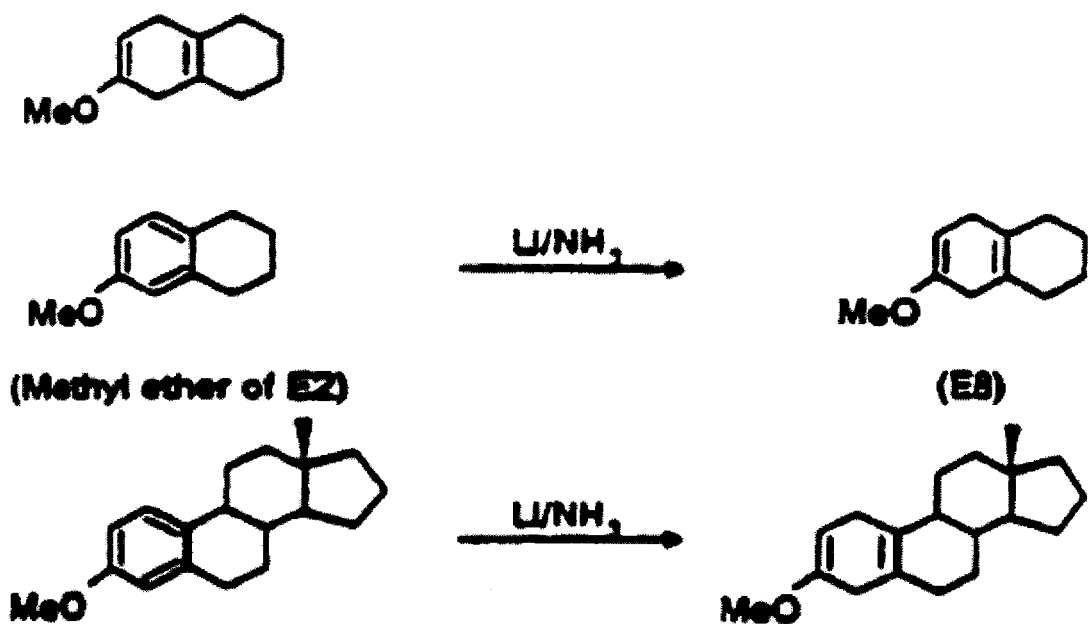
Hidetoshi Takagi, Ken-ichi Komatsu y Itsuo Yoshisawa, Steroids, 1991, Vol. 56, p. 173.

E7:



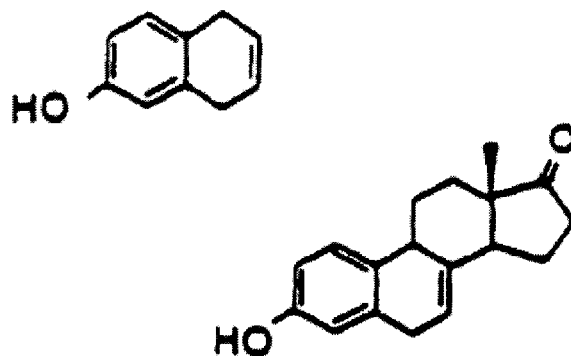
Michel Mauney y Jean Rigaudy, Bull. Soc. Chien, 1976, No. 11-12, 2021.

E8:



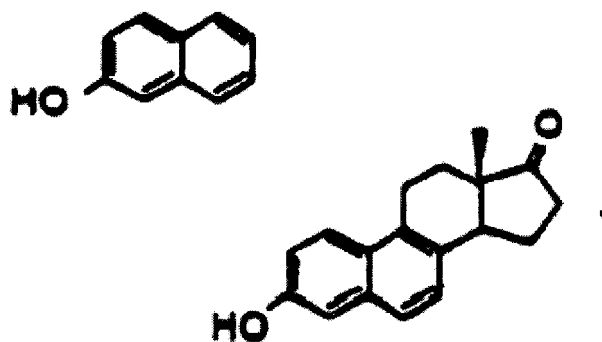
K.J. San, R.K. Blank, R.H. Evans Jr., L.I. Feldman y C.E. Holmbund, J. Org. Chem., 1964, 29, 2351.

E9:



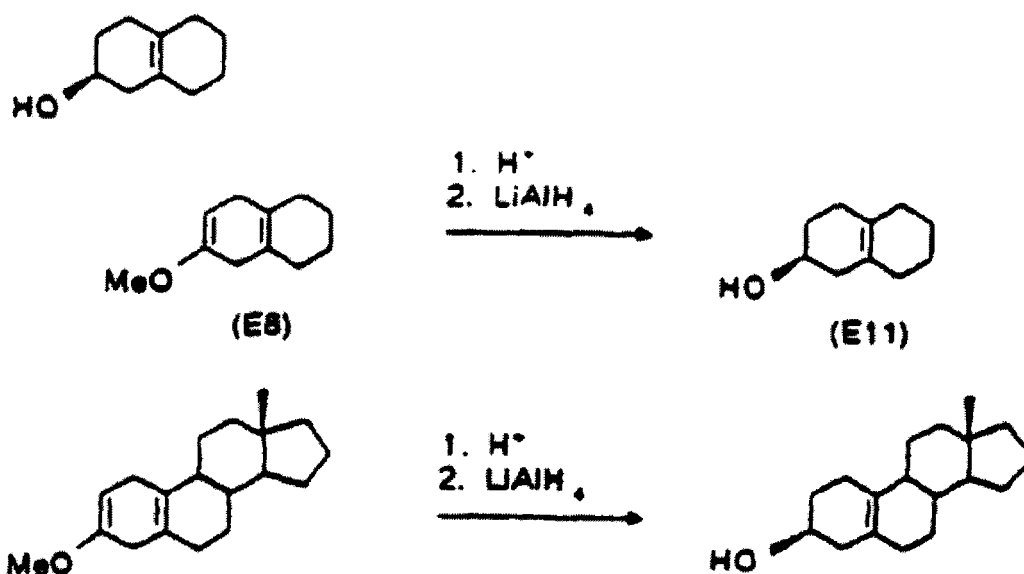
Subestructura comercializada, como en EQUILINA.

E10:

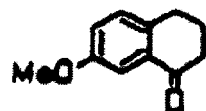
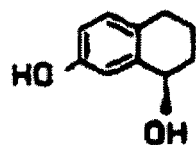


Subestructura comercializada, como en EQUILENINA.

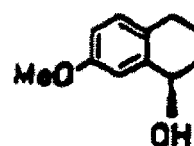
E11:



E12:

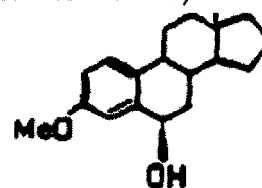
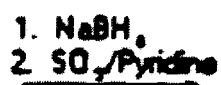
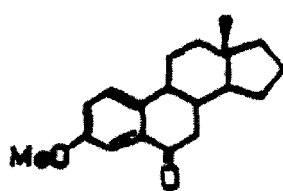


(Metil éter de E6)



(Methyl ether of E12)

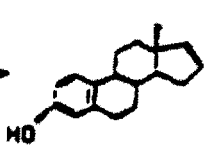
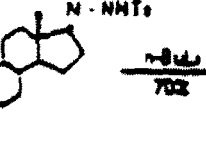
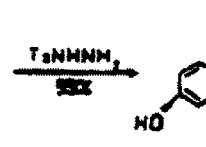
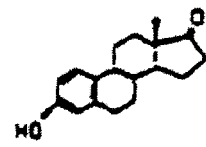
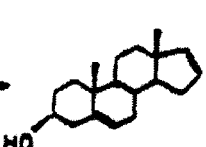
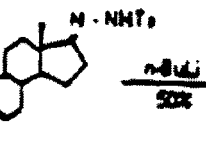
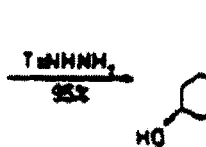
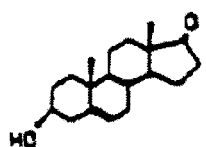
(Metil éter de E12)



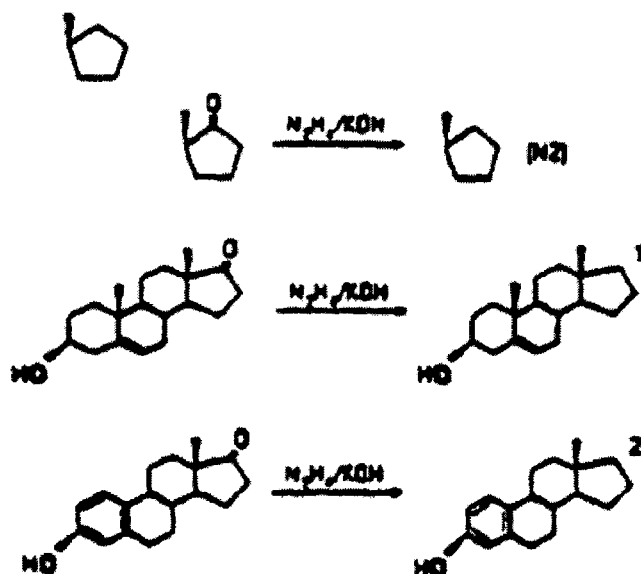
Hidetoshi Takagi, Ken-ichi Komatsu y Itsuo Yoshisawa, Steroids, 1991, Vol. 56. p. 173.

Tipo N

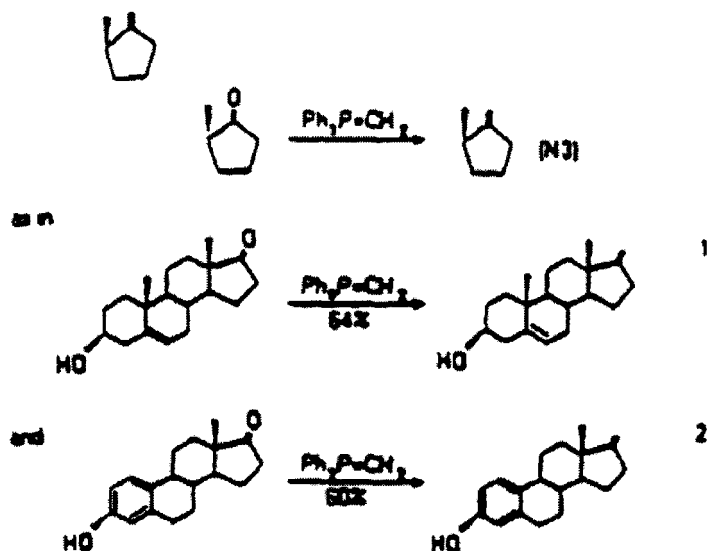
N1:



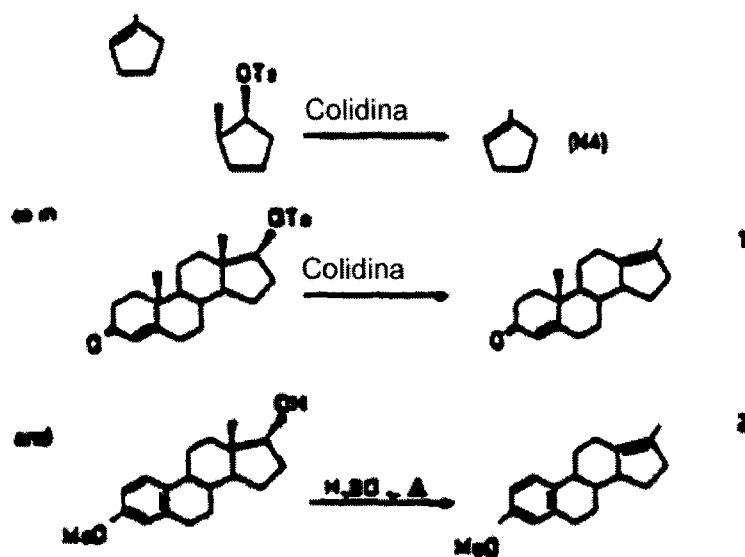
N2:

1. Robert H. Saphiro y Carl Djerassi, J. Am. Soc., 1964, **86**, 2825.2. Pilar Lupón, Frances C. Canals, Arsenio Iglesias, Joan C. Ferrer, Albert Palomar y Juan-Julio Bonet, J. Org. Chem., 1988, **53**, 2193-2198.

N3:

1. Günter Drefahl, Kurt Ponold y Hans Schick, Berichte, 1965, **98**, 604.2. Richard H. Peters, David F. Crows, Mitchell A. Avery, Wesley K.M. Chong y Masako Tanabe, J. Med. Chem., 1989, **32**, 1642.

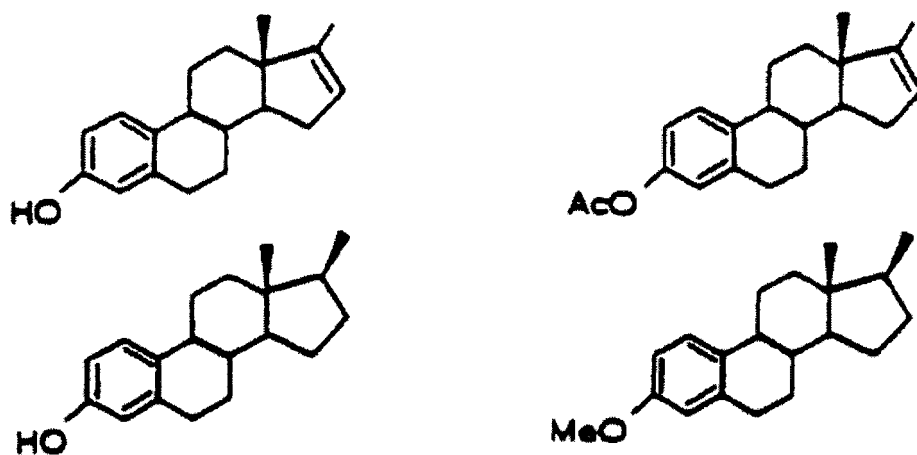
N4:



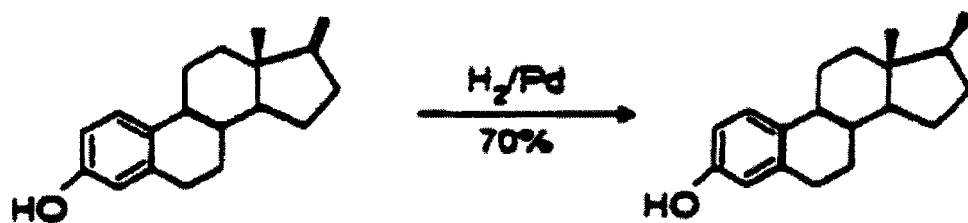
1. Franz Sonheimer, O. Moncara, M. Viquiza y G. Rosenkranz 819959 J. Am. Chem. Soc. 77:4145.

2. William F. Johns, J. Org. Chem., 1961, 26, 4583.

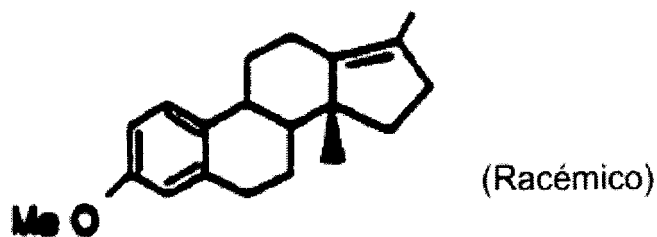
Metilestrenos



Harold J. Nicholas, J. Org. Chem. 1958, 23, 1747



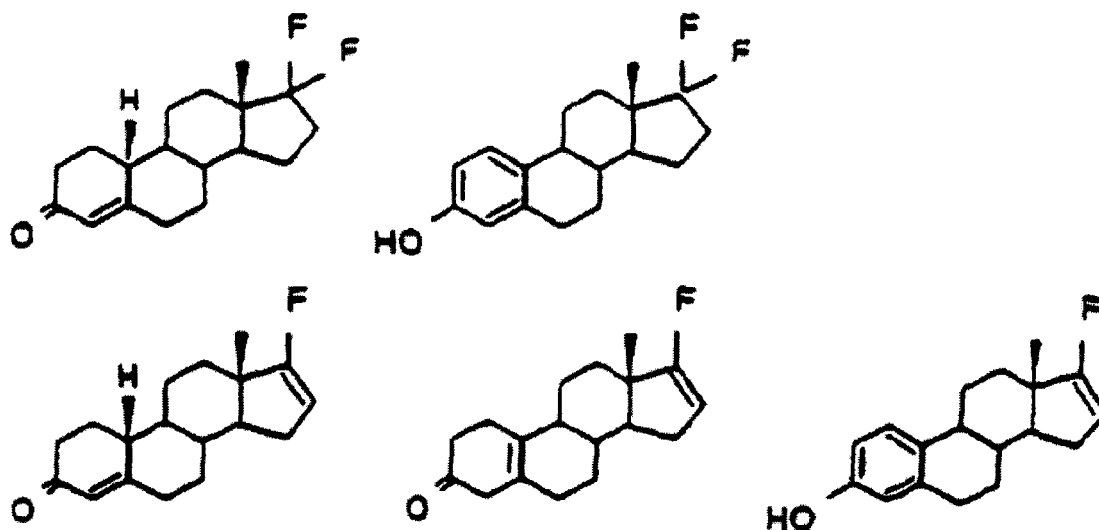
Richard H. Peters, David F. Crows, Mitchell A. Avery, Wesley K.M. Chong y Masako Tanabe, J. Med. Chem. 1989, 32, 1642.



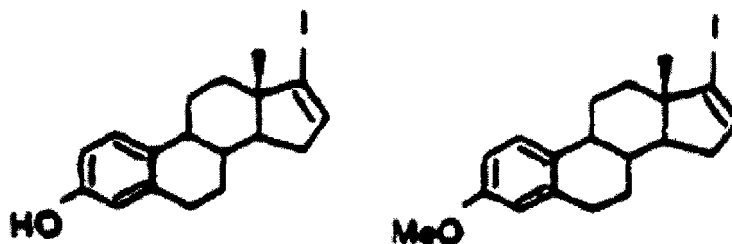
M.B. Green y F. J. Zeelen, Tetrahedron Letters, 1982, Vol. 23, No. 35, pp. 3611-3614.

Por tanto los compuestos sintetizables incluyen estos junto con sus derivados; es decir E1, E2, E3, E5, E6, E7, E8, E11 o E12.

Haloestrenos

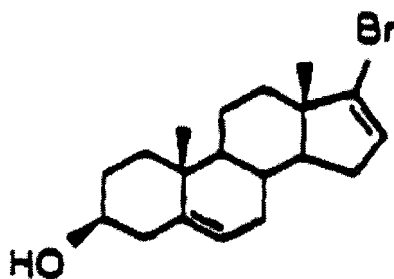


George A. Boswell en la patente C.A. 70:58140g, a continuación.



G. Michael Blackburn, Brian F. Taylor y Andrew F. Worrall, Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, 1986, Vol. XXIII, No. 2, p. 197.

Por tanto los compuestos sintetizables incluyen estos junto con sus derivados; es decir, 17-Fluoro-N1 en combinación con E1, E2, E3, E5, E6, E7, E11 o E12. Además, 17-Yodo-N1 en combinación con E2, E6 o E12.



Solicitud de Patente Europea PE 208 497.

Por tanto los compuestos sintetizables incluyen estos junto con sus derivados; es decir 4-Cloro, 4-Bromo, 6 α -Cloro, 6 α -Bromo, 6 β -Cloro, 6 β -Bromo o 6 β -Yodo-A1 en combinación con N1, N2, N3 o N4. Además, (17-Fluoro, 17-Cloro, 17-Bromo o 17-Yodo)-N1 en combinación con A1, A2, A3, A4, A5, A6, A8, A9, A10 o A11.

D. Métodos de utilización

La utilización de la invención como se define en las reivindicaciones anexas y conseguida mediante la administración nasal no sistémica de ciertos esteroides o combinaciones de esteroides.

Este modo de administración en concreto se diferencia de otros modos alternativos, como la ingestión o la inyección, en varias maneras importantes gracias al contacto directo con el OVN que proporciona la administración nasal del ligando de esteroide. En los métodos de esta invención, se administra el ligando apropiado directamente en los quimiorreceptores de las vías nasales y del órgano vomeronasal, sin pastillas o jeringas, es decir, de una forma no invasiva. La acción del fármaco está facilitada a través de la unión de los ligandos, aquí descrita, a receptores específicos expuestos por las células neuroepiteliales de la nariz, preferiblemente en el OVN. Más en detalle, el modo de acción del fármaco es a través del sistema nervioso y no a través del sistema circulatorio; de esta forma se puede incidir en la función cerebral sin tener en cuenta la barrera hematoencefálica. Estas utilizaciones proporcionan métodos directos de incidir en el hipotálamo a través del sistema nervioso porque solamente hay una unión sináptica entre los receptores de feromonas y el hipotálamo. Debido a que los nervios sensitivos se dirigen a lugares específicos del cerebro, este método tiene un efecto farmacológico altamente específico, lo que implica la reducción en una gran medida la posibilidad de efectos secundarios no deseados.

El contacto en el OVN es importante porque el OVN está asociado con la función quimiorreceptora de feromonas. El OVN está formado por un par de divertículos tubulares que se encuentran en el margen inferior del septo nasal. El OVN contiene neuroepitelios, los axones de los cuales poseen sinapsis directas con la amígdala y desde ahí al hipotálamo. La existencia del OVN está bien documentada en la mayoría de los vertebrados terrestres incluido el feto humano; sin embargo, en los humanos adultos generalmente se le considera rudimentario. (Véase Johnson, *et al.*, *supra*).

Las sustancias ligando aquí descritas, o sus derivados sulfatados, cipionatados, benzoatados, propionatados o glucuronatados, se pueden administrar directamente, pero es preferible su administración en forma de composiciones. Se preparan en una forma líquida de administración como, por ejemplo, líquidos, suspensiones o similares, preferiblemente en unidades de formas de administración adecuadas para la administración única de dosis precisas. Las dosis líquidas se pueden administrar en forma de gotas nasales o de aerosol. Alternativamente, el compuesto activo se puede preparar en la forma de una composición de crema o de pomada para aplicar dentro de la cavidad nasal. Además, una vomeroferina puede administrarse en forma de vapor contenido en un flujo determinado de aire dispensado en la cavidad nasal. Otra alternativa consiste en la administración a través de la liberación controlada de estos agentes mediante la encapsulación, en un gran volumen o a nivel microscópico, utilizando polímeros sintéticos como la silicona y polímeros naturales como la gelatina o la celulosa. La velocidad de liberación se puede controlar mediante la elección correcta del sistema polimérico utilizado para regular la velocidad de difusión (Langer, R.S. y Peppas, N.A., *Biomaterials* 2,201, 1981). Los polímeros naturales, como la gelatina y la celulosa, se disuelven lentamente en cuestión de minutos a horas mientras que la silicona se mantiene intacta durante un periodo de meses. Las composiciones incluirán un vehículo o excipiente farmacéutico convencional y uno o más de los compuestos activos. Además, las composiciones pueden incluir otros agentes medicinales, farmacéuticos, adyuvantes, etc.

Los medios de comunicación más probables de un ligando semiquímico es la inhalación de feromonas naturales que están presentes en la piel de otro sujeto. Dado que estos compuestos son relativamente no volátiles, se estima que, incluso durante un contacto íntimo, un sujeto humano inhalaría cantidades en picogramos de un esteroide natural procedente de la piel del otro sujeto. Se estima que de la cantidad inhalada solamente el 1% alcanzaría los receptores del órgano vomeronasal.

Por supuesto, la cantidad de vomeroferina administrada dependerá del sujeto tratado, la gravedad de la dolencia, el modo de administración, la frecuencia de administración y el juicio del facultativo que le prescribe el tratamiento. Sin embargo, una única dosis de al menos 10 picogramos, administrada directamente dentro de la luz del órgano

vomeronasal, es efectiva para producir una respuesta autónoma transitoria. Cuando se administra en la cavidad nasal, la dosis es de unos 100 picogramos a unos 100 microgramos, preferiblemente de alrededor de 1 nanogramo a alrededor de 10 microgramos, más preferiblemente de unos 10 nanogramos a alrededor de 1 microgramo. La frecuencia de administración deseada se encuentra en un margen de una dosis cada hora a una dosis cada mes, preferiblemente de 8 veces/día a una vez en días alternos, más preferiblemente de 1 a 3 veces por día. Se pueden preparar pomadas que contengan uno o más compuestos activos y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un vehículo como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol y similares, utilizando una base como, por ejemplo, gelatina de petróleo, manteca o lanolina.

Se pueden preparar composiciones licuadas farmacéuticamente administrables, por ejemplo, disolviendo, dispersando, etc. un compuesto activo como se ha definido antes y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un vehículo como, por ejemplo, agua, salino, dextrosa acuosa, glicerol, etanol y similares para así formar una solución o una suspensión. Si se desea, la composición farmacéutica a administrar también puede contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponadores del pH y similares, por ejemplo, acetato sódico, monolaurato de sorbitán, acetato sódico de trietanolamina, oleato de trietanolamina, etc. Los métodos actuales de preparación de estas formas de administración son conocidas por los expertos en la materia o les serán muy evidentes. Por ejemplo, véase *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, PA, 15th Ed., 1975. En cualquier caso, la composición o formulación a administrar debe contener una cantidad de uno o más de los compuestos activos en una medida efectiva para aliviar los síntomas del sujeto tratado.

Para la administración en aerosol, el ingrediente activo se proporciona preferiblemente en una forma finamente dividida junto con un agente tensioactivo y un propulsor. Los porcentajes habituales de ingredientes activos son del 0,001 al 2% en peso, preferiblemente del 0,004 al 0,10%.

Es imprescindible que los agentes tensioactivos no sean tóxicos y sean preferiblemente solubles en el propulsor. Los agentes representativos de este tipo son los ésteres o ésteres parciales de ácidos grasos que contienen de 6 a 22 átomos de carbono como los ácidos caproico, octaico, láurico, palmítico, esteárico, linoleico y oleico con un alcohol polihídrico alifático o su anhídrido cíclico como, por ejemplo, los anhídridos de etilenglicol, glicerol, eritritol, arabitól, manitol, sorbitol o hexitol derivados del sorbitol (los ésteres de sorbitán comercializados con la marca registrada "Spans") y los derivados de polioxietileno y polioxipropileno de estos ésteres. Es posible emplear ésteres mezclados como por ejemplo glicéridos naturales o mezclados. Los agentes tensioactivos preferidos son, p. ej., los oleatos comercializados con la marca registrada "Arlacel C" (sesquioleato de sorbitán), "Span 80" (monoleato de sorbitán) y "Span 85" (trioleato de sorbitán). El agente tensioactivo puede constituir del 0,1 al 20% en peso de la composición, preferiblemente del 0,25 al 5%.

El equilibrio de la composición es comúnmente el propulsor. Los propulsores licuados son de forma característica gases en condiciones ambientales y se encuentran condensados bajo presión. Entre los propulsores licuados adecuados se encuentran los alcanos de cadena corta que contienen hasta cinco carbonos, como el butano o el propano; alcanos fluorados o fluoroclorados, como los comercializados con la marca registrada "Freon". También se pueden emplear mezclas de estos.

Al producir el aerosol, se rellena un recipiente dispuesto con una válvula adecuada con el propulsor apropiado que contiene el ingrediente activo finamente dividido y el tensioactivo. De esta forma los ingredientes se mantienen en una elevada presión hasta que son liberados mediante la acción de la válvula.

Aún otros medios de administración son la aplicación tópica de una composición líquida volátil sobre la piel, preferiblemente la piel facial, de un individuo. La composición debe contener de forma habitual un alcohol como el etanol o el isopropanol. También se puede incluir en la composición una aromatizante agradable.

E. Actividad anticonceptiva (no entra dentro del alcance de las reivindicaciones)

El esteroide 19-nor-pregna-1,3,5(10)-trien-3-ol se ensayó en el OVN ratas de hembra. El EVG y la frecuencia de descarga nerviosa vomeronasal se muestran en las Figs. 97 y 98, respectivamente. Estos datos muestran la estimulación del OVN. Se demostró que el esteroide E2/P4 tiene una actividad anticonceptiva postcoital al administrarse por vía oral a ratas hembra que presentaban una actividad hormonal baja (medida por la unión estrógeno-receptor) (Peters, *et al.*, J. Med. Chem., 1989, **32**, 1642-52). Los datos en las Figs. 97 y 98 sugieren que esta actividad anticonceptiva se puede explicar porque la E2/P4 no es una hormona, sino que actúa como una vomeroferina estimulando el OVN, que a su vez incide en el hipotálamo. De forma coherente con los datos de los modelos de rata, el compuesto E2/P4 también muestra la estimulación del OVN en mujeres (véase la Fig. 118) y, en menor medida, en hombres (véase la Fig. 140), y por tanto se espera que las vomeroferinas poseen una actividad anticonceptiva en los humanos.

La estimulación del hipotálamo a través del OVN permite suprimir la liberación de LH y FSH. Esto puede proporcionar un método clínico para el tratamiento del cáncer de próstata, la pubertad precoz (en machos y hembras), la endometriosis, el leiomioma uterino, el cáncer de mama, el síndrome premenstrual y la hemorragia uterina disfuncional.

F. Medición de las emociones, los estados de ánimo y los rasgos del carácter

Los estados emocionales asociados con las emociones, los estados de ánimo y los rasgos del carácter generalmente se miden a través de un cuestionario; por ejemplo, a un individuo se le pueden suministrar cuestionarios que contengan una serie de adjetivos que se refieren a estados emocionales. El individuo evalúa su estado emocional descrito por el adjetivo y le da un valor a la intensidad según una escala numérica.

La agrupación de adjetivos relacionados y el análisis estadístico de la evaluación de un sujeto de cada adjetivo proporciona una base para la medición de varios estados emocionales.

De forma alternativa, los estados emocionales se pueden medir según cambios autónomos como los utilizados en las evaluaciones poligráficas (respuesta superficial galvánica, frecuencia del pulso y similares). Cabanac, M. Annual Review of Physiology (1975) 37:415; Hardy, J.D. "Body Temperature Regulation", Chapter 59, pp. 1417. En: Medical Physiology. Vol. II, Ed.: VB Mountcastle (1980); Wolfram Bouscein, "Electrodermal Activity" (Plenum Press 1992). Además, es posible evaluar indicaciones no verbales como la expresión facial y la postura corporal.

Tratamiento del Síndrome Premenstrual

Las pacientes que entraron en el estudio (mujeres de 20 a 45 años) participaron en una sesión de registro que tiene lugar el día en que los síntomas de PMDD se encuentran en su nivel más alto (día 24 y 28 del calendario menstrual). El procedimiento completo duraba aproximadamente una hora en una habitación tranquila, la paciente tendida supina.

El ingrediente activo utilizado en el estudio fue el 16 α ,17 α -epoxiestra-1,3,5(10)-trien-3-ol. La abertura del órgano vomeronasal en la nariz se identificó a ambos lados del septo nasal y se situó una sonda nasal (aplicador vomeronasal) en una narina con su orificio de salida dirigido hacia la abertura del OVN. Se administró un pulso de sustancia activa o placebo en el OVN. A continuación, se repitió el mismo procedimiento en la otra narina. La atomización bilateral del órgano vomeronasal se repitió 30 minutos después de la primera aplicación.

La activación del dispositivo genera pulsos de 200 μ l de un segundo de duración. La cantidad de sustancia activa administrada en un pulso es de 100 pg. La cantidad total de sustancia activa administrada al OVN de una paciente durante la sesión completa es de 400 pg (Tabla II).

TABLA II

Protocolo experimental para la estimulación aleatorizada del OVN

n=40 ($n_{\text{control}}=20$, $n_{\text{ensayo}}=20$)

CRIBADO	DÍA 24 A 28 DEL CALENDARIO MENSTRUAL			
	Estim. Bilateral del OVN	Estim. Bilateral del OVN	Estim. Bilateral del OVN	Sin estimación del OVN
Calendario menstrual	Doble ciego (aleatorizado)	Ciego simple (placebo)	Doble ciego (aleatorizado) (igual que el anterior)	
Entrevista Diagnóstico clínico				
	Prueba psicométrica Electrofisiología	Prueba psicométrica Electrofisiología	Prueba psicométrica Electrofisiología	Prueba psicométrica (respuesta en el domicilio)
	10	0	3	5
	Tiempo (minutos)			hora

Las candidatas se sometieron a las pruebas cuando presentaban una sintomatología de PMDD clara. Esto normalmente sucede durante los días 24 a 28 de su calendario menstrual. La prueba psicométrica (Tabla III) se realizó diez minutos antes y treinta minutos después de la estimulación bilateral del OVN con la sustancia ensayada o con el placebo (véase también la tabla II). Una vez completado el cuestionario de 30 minutos, ambos OVN se estimularon de nuevo con la misma sustancia (vomeroferina o placebo), y se administró de nuevo a la paciente una prueba psicométrica similar para que respondiera 5 horas después de salir del laboratorio de registros. Las entrevistas a las pacientes el día posterior a la sesión de estudio indicaron cambios en el estado de ánimo, las emociones y la percepción que otras personas tenían de las pacientes tras la segunda atomización en el OVN.

Reflejos autónomos y EEG

Para estudiar la función autónoma y el electroencefalograma (EEG) se utilizaron varias derivaciones periféricas de electrodos adheridas a la piel de los pacientes. Se realizan registros 15 minutos antes y 30 minutos después de la estimulación del OVN. La actividad electrodérmica (AED) se registró mediante dos electrodos de disco de plata colocados en la piel palmar de los dedos corazón y anular (mano derecha). Se monitorizó un electrocardiograma (ECG) desde la derivación I (plano frontal estándar I). La frecuencia respiratoria (FR) se registró utilizando un pletismógrafo colocado alrededor de la parte inferior del tórax. La arritmia respiratoria fisiológica sinusal se obtuvo a partir de la correlación de la FR y la frecuencia del ECG. Para evaluar los cambios en el tono parasimpático se tomó la Temperatura corporal (TC) del conducto auditivo externo mediante una sonda con termistor. Se obtuvo un registro electromiográfico (EMG) bipolar con dos electrodos situados en la barbilla. El electroencefalograma se registró a partir de CzA1 y T3A1 del sistema 10/20 estándar. Todas las señales se amplificaron y se digitalizaron (Biopac Systems) y se monitorizaron y almacenaron de forma continua con un ordenador (Macintosh LC-III). La función autonómica y el EEG se registran durante la sesión de cribado y de nuevo en las dos sesiones de doble ciego, tras la estimulación del OVN (véase la tabla II).

Los cambios de estado de ánimo se evalúan en una escala de 0 a 4 utilizando cuestionarios. La función autónoma registrada antes y 30 minutos después de la administración del placebo o la sustancia a ensayo en el OVN, se procesó utilizando programas informáticos de “reconocimiento” (Biopac Systems). Se evaluó la significación de los resultados mediante tests t y análisis de la varianza.

Se cribaron catorce pacientes a los que se había diagnosticado PMDD. Hubo dos pacientes que respondieron al placebo y abandonaron del estudio. A seis de los pacientes se les administró el esteroide en el OVN y a los seis restantes placebo. En la tabla III se muestra un resumen de los resultados.

Se pidió a los pacientes que puntuaran una lista de once síntomas de PMDD antes y 30 minutos después de la estimulación del OVN con el esteroide (dosis total = 200 pg) o el placebo. La estimulación bilateral del OVN con placebo no cambió de forma significativa la magnitud de los síntomas respecto al nivel de control (Fig. 210, barras sombreadas). Sin embargo, 30 minutos después de la estimulación bilateral del OVN con el esteroide (dosis total = 200 pg), se observó una reducción significativa de la mayor parte de los síntomas de PMDD ($p \leq 0,03$). Para el caso de algunos síntomas como “siento que necesito lanzar cosas” o “estoy enfadada”, la mejora fue significativa con una $p = 0,01$. La puntuación para otros síntomas como “tengo la mente nublada” o “siento que el mundo estaría mejor sin mí”, no se observaron diferencias respecto al control tras la administración del esteroide ($p > 0,05$).

El análisis de la función autónoma 30 minutos después de la estimulación del OVN con el esteroide muestra cambios de algunos reflejos, que están correlacionados con la mejora del estado de ánimo del paciente. La actividad del músculo esquelético medida con el electromiograma (EMG) desciende treinta minutos después de la administración del esteroide en el OVN, pero no tras la administración del placebo (Fig. 211). De igual forma, la frecuencia de sucesos de actividad electrodérmica disminuye tras la administración de la vomeroferina, pero no tras el placebo (Fig. 212). Los otros reflejos autónomos no muestran cambios significativos. El patrón electroencefalográfico no cambia de forma sustancial respecto a los valores iniciales tras la administración del esteroide en el OVN. Sin embargo, en cuatro pacientes tratados con la vomeroferina se observó un incremento en la actividad cortical alfa.

La puntuación de los síntomas de PMDD también se estudió cinco horas tras la segunda aplicación de vomeroferina en el OVN. En este momento no se observó ninguna diferencia significativa respecto al control. Sin embargo, durante la entrevista telefónica realizada durante la mañana siguiente a la sesión de registro, las pacientes explicaron que se encontraban mejor tras salir del laboratorio de registro y que este efecto duró de una a dos horas.

Pequeñas cantidades de esteroide (200 pg) administradas en forma de vapor en el OVN de pacientes que padecen PMDD produjeron una mejora significativa. Como se muestra en la Fig. 210, la mayoría de síntomas descendieron pasados 30 minutos de la administración de la sustancia. Este efecto no se observa después de la administración del placebo en el OVN. La reducción de los síntomas va acompañada de una relajación medida por el descenso del EMG y de la frecuencia de AED. Por último, la mejora de los pacientes está corroborado por informes verbales (entrevistas telefónicas), obtenidos la mañana siguiente a la sesión de registro.

TABLA III

Resumen de los efectos de la vomeroferina en pacientes con PMDD. n=12

5	Síntoma	Mejora
	Siento la necesidad de huir	++
10	Siento la necesidad de lanzar cosas	++++
	Estoy enfadada	++++
15	Me siento hinchada	+++
	Me duelen los pechos	++
20	Siento la necesidad de llorar	++
	Me siento abrumada	++
25	Me siento emocionada con facilidad	+++
	Exploto con las cosas más pequeñas	+++
30	Siento la mente nublada	0
	Siento que el mundo estaría mejor sin mí	0
35	relajación del músculo esquelético	++
	Relajación de la actividad electrodérmica	++
40	Actividad de las ondas cerebrales alfa	+

Pruebas de Ansiedad (no entra dentro del alcance de las reivindicaciones)

Se trataron ocho pacientes en el OVN con placebo y once con androsta-4,16-dien-3 β -ol. Se tomaron valores para los síntomas de ansiedad durante las pruebas de ansiedad de Hamilton-A que miden los siguiente:

45	<i>Hamilton-A</i>		
	<u>HAMILTON-A TOTAL</u>	<u>INSTANTÁNEO</u>	<u>HAMILTON-A ESTÁTICO</u>
50	estado de ánimo de	estado de ánimo de	miedos
	ansiedad	ansiedad	
55	tensión	tensión	insomnio
	miedos	intelectual	estado de ánimo de-
60			primido
	insomnio	somático (muscular)	síntomas gastroin-
65			testinales
	intelectual	somático (sensorial)	síntomas genitouri-

ES 2 273 374 T3

	<u>HAMILTON-A TOTAL</u>	<u>INSTANTÁNEO</u>	<u>HAMILTON-A ESTÁTICO</u>
5			narios
	estado de ánimo	síntomas cardiovascu-	
	deprimido	lares	
10	somático (muscu-	síntomas respirato-	
	lar)	rios	
15	somático (senso-	síntomas autónomos	
	rial)		
20	síntomas cardio-	comportamiento en la	
	vasculares	entrevista	
25	síntomas respira-		
	torios		
30	síntomas gastroin-		
	testinales		
35	síntomas genitou-		
	rinarios		
40	síntomas autónomos		
	comportamiento en		
45	la entrevista		

Los resultados aparecen resumidos en las Figs. 213 a 218. En la Fig. 213 los sujetos tratados (T) muestran una mejora sobre los control (C) en los resultados del Hamilton-A instantáneo, estático y total. Por lo que respecta a la Fig. 214, solamente el 25% de los sujetos a los que se ha suministrado el placebo mostraron un caída del valor de Hamilton-A del 45% o mayor, pero el 64% de los sujetos tratados mostraron una caída del valor del 45% o mayor.

La Fig. 215 muestra un descenso significativo de la frecuencia respiratoria (FR) y la frecuencia cardíaca (FC) comparadas con el control en 30 sujetos con ansiedad tratados.

La Fig. 216 muestra un tono parasimpático mejorado en sujetos con ansiedad tratados si se compara con el control. Esta característica se midió mediante una prueba estándar de la arritmia sinusal fisiológica.

La Fig. 217 muestra una mejora (descenso) de la actividad electrodérmica (AED) en sujetos con ansiedad tratados al compararlos con el control.

La Fig. 218 muestra una mejora (incremento) de la temperatura corporal en sujetos con ansiedad tratados al compararlos con el control.

En 10 sujetos macho y 10 sujetos hembra (Grupo C) se administró PDD a una concentración de 5×10^{-9} M cada 10 minutos durante 6 horas. Se realizó un análisis de pulsatilidad a las concentraciones de suero de LH y FSH obtenidas en cada tiempo de muestreo, como se muestra en la tabla III, el área media bajo los picos (concentración/tiempo) y el incremento por encima del nivel basal se vieron reducidos de forma significativa durante el tratamiento con PDD en

el caso de ambas gonadotropinas pero, pero solamente en sujetos macho y sin cambios evidentes en la subpoblación femenina.

En sujetos macho tratados con PDD, los valores de FSH disminuyeron de forma significativa en lo que respecta a las mediciones tanto del área media como del incremento por encima del nivel basal: Tratados 12,7 frente a Control 17,6 y Tratados 0,63 frente a Control 0,89; respectivamente. Del mismo modo, para el mismo grupo, los valores de LH disminuyeron de forma significativa en lo que respecta a las mediciones tanto del área media como del incremento por encima del nivel basal: Tratados 44 frente a Control 77 y Tratados 1,4 frente a Control 2,0, respectivamente.

En el caso de sujetos hembra tratados con PDD no se pudieron detectar cambios significativo en ninguna de las mediciones descritas (Tabla III).

El cambio principal se observó en la reducción de los valores del incremento por encima del nivel basal, especialmente para la LH (2,0 frente a 1,4; $p < 0,009$).

De forma similar a los resultados hallados durante la administración de ETA, otras hormonas de la pituitaria analizadas (PRL y TSH) no mostraron cambios estadísticamente significativos ni en sus concentraciones absolutas ni en las características de pulsatilidad.

Las vomeroferinas ETA y PDD parecen ser bastante específicas del género tanto en su efecto sobre el OVN como en las respuestas hipotalámicas. Provocan la disminución significativa la pulsatilidad de la gonadotropina en machos, pero no lo hacen en hembras (véase la Tabla III). Este efecto específico del género sobre el OVN (electrovomerograma) se ha descrito anteriormente utilizando vomeroferinas de origen natural (feromonas) de la piel humana: el Estra-1,3,5 (10),16-tetraen-3-ol estimula de forma específica el OVN de los hombres pero no el de las mujeres. Sin embargo, la Androsta-4,16-dien-3-ona estimula de forma específica el OVN de mujeres y no el de los hombres.

Los datos apoyan la hipótesis de una conexión funcional entre el OVN y la región basal del cerebro anterior. Además, la estimulación del OVN de hombres con ETA (3×10^{-9} M) cambia de forma significativa la pulsatilidad de LH, pero no de FSH. La PDD (5×10^{-9} M) cambia de forma significativa la pulsatilidad de LH y FSH solamente en sujetos macho. Estos hallazgos abren una oportunidad de utilizar una vomeroferina específica (de síntesis química y artificial) que podría utilizarse en el tratamiento de ciertas enfermedades que son específicas de género.

La liberación de LHRH y gonadotropinas mediante la exposición a compuestos semioquímicos de conoespecíficos del sexo contrario se ha descrito en varias especies de mamíferos (Beltramino *et al.*, Neuroendocrinology **36** (1983):53-58; Coquelin, *et al.* J. Neuroscience **4** (1984):2230-2236). También se ha demostrado en animales de laboratorio que los receptores del OVN son esenciales para desencadenar este reflejo neuroendocrino (Johns 1978, Wysocki 1979, Meredith 1994). Los presentes resultados muestran aquí que este reflejo neuroendocrino es funcional en humanos y que puede ser modulado mediante sitios receptores del OVN que son sensibles a las vomeroferinas. Véanse las tablas II y III en las que se observa el descenso en la altura del pico de LH y FSH y en la frecuencia, así como el incremento del intervalo entre picos. Por lo tanto, ETA y PDD deben estar afectando a las señales aferentes vomeronasales que modulan el conjunto de neuronas liberadoras de LHRH hipotalámicas.

Existen estudios experimentales en varias especies animales que han demostrado una correlación de clase entre la pulsatilidad de LH y la liberación episódica de GnRH a la sangre del sistema portal hipotálamo-hipofisario (Veldhuis *et al.*, J. Clin. Endocr. Metab., **64** (1987):1275- 1282). La liberación pulsátil de LH en hombres normales, mujeres postmenopáusicas y mujeres jóvenes estudiadas a lo largo del ciclo menstrual refleja una acción endógena episódica de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). A pesar de que las variaciones en la amplitud del pulso de LH bioactivo pueden deberse a cambios tanto en la amplitud de la señal del pulso de la GnRH endógena como en la sensibilidad de las células gonadotrópicas de la pituitaria, se puede entender que las alteraciones significativas de la frecuencia del pulso de LH reflejen una modulación correspondiente del pulso de GnRH hipotalámica (Knobil, E. 1980, Recent Prog Horm Res 36:53). Los cambios observados en la cantidad y el patrón de secreción de gonadotropinas en sujetos macho durante la administración de cantidades femtomolares de vomeroferinas en el OVN dan lugar a un efecto neurofarmacológico a nivel hipotalámico y de la pituitaria.

La liberación pulsátil de LHRH por el núcleo preóptico del hipotálamo dirige la secreción desde la pituitaria de ambas gonadotropinas.(LH y FSH) (Yenand Jaffe, Textbook of Reproductive Endocrinology).

Se muestran datos de varios pacientes relativos al nivel de testosterona en sangre (sujetos 1, 2, 4 y 8, respectivamente, mostrados en las Figs. 204, 205, 206 y 207). La visita "A" muestra los niveles tras la administración de pregnadiendiona en el OVN. La visita "B" muestra los niveles de testosterona tras la administración de un placebo. Las pendientes de las curvas relativas a los niveles tras el tratamiento con la pregnadiendiona son estadísticamente diferentes de las pendientes de las curvas del control. Además, en la mayoría de los casos, los niveles de testosterona son inferiores tras el tratamiento de la pregnadiendiona en comparación con el control. Esto demuestra la capacidad que tiene la administración de una vomeroferina en el de influir sobre el nivel en sangre de testosterona.

III. Ejemplos

Los ejemplos que aparecen a continuación pretenden ilustrar la invención sin por ello limitarla.

Las Abreviaciones utilizadas en los ejemplos son las siguientes: ac.=acuosa; TA=temperatura ambiente; PE=éter de petróleo (p.e. 50-70°); DMF=N,N-dimetilformamida; DMSO=sulfóxido de dimetilo; THF=tetrahidrofurano.

Esquema 1

5

10

15

20

25

30

35

40

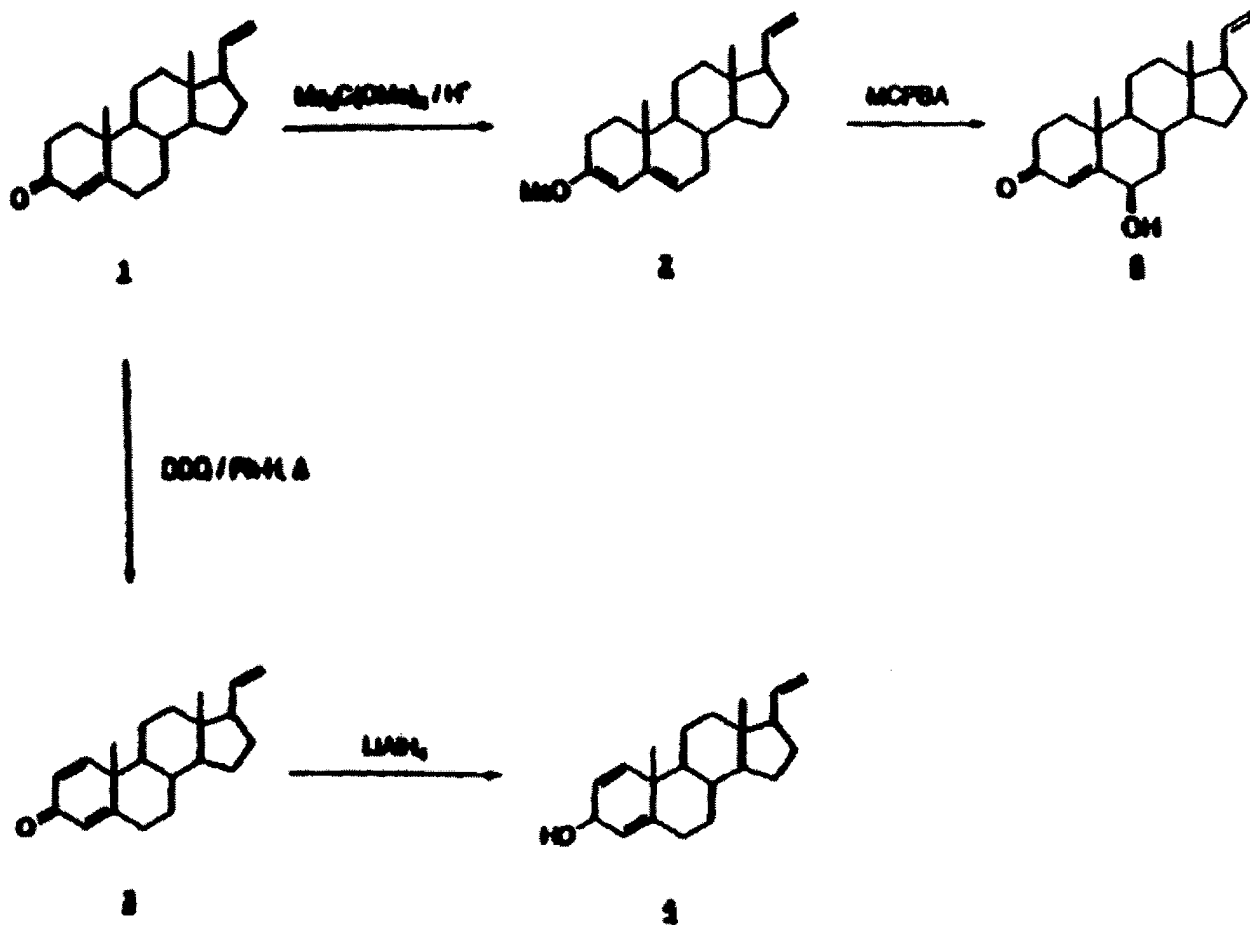
45

50

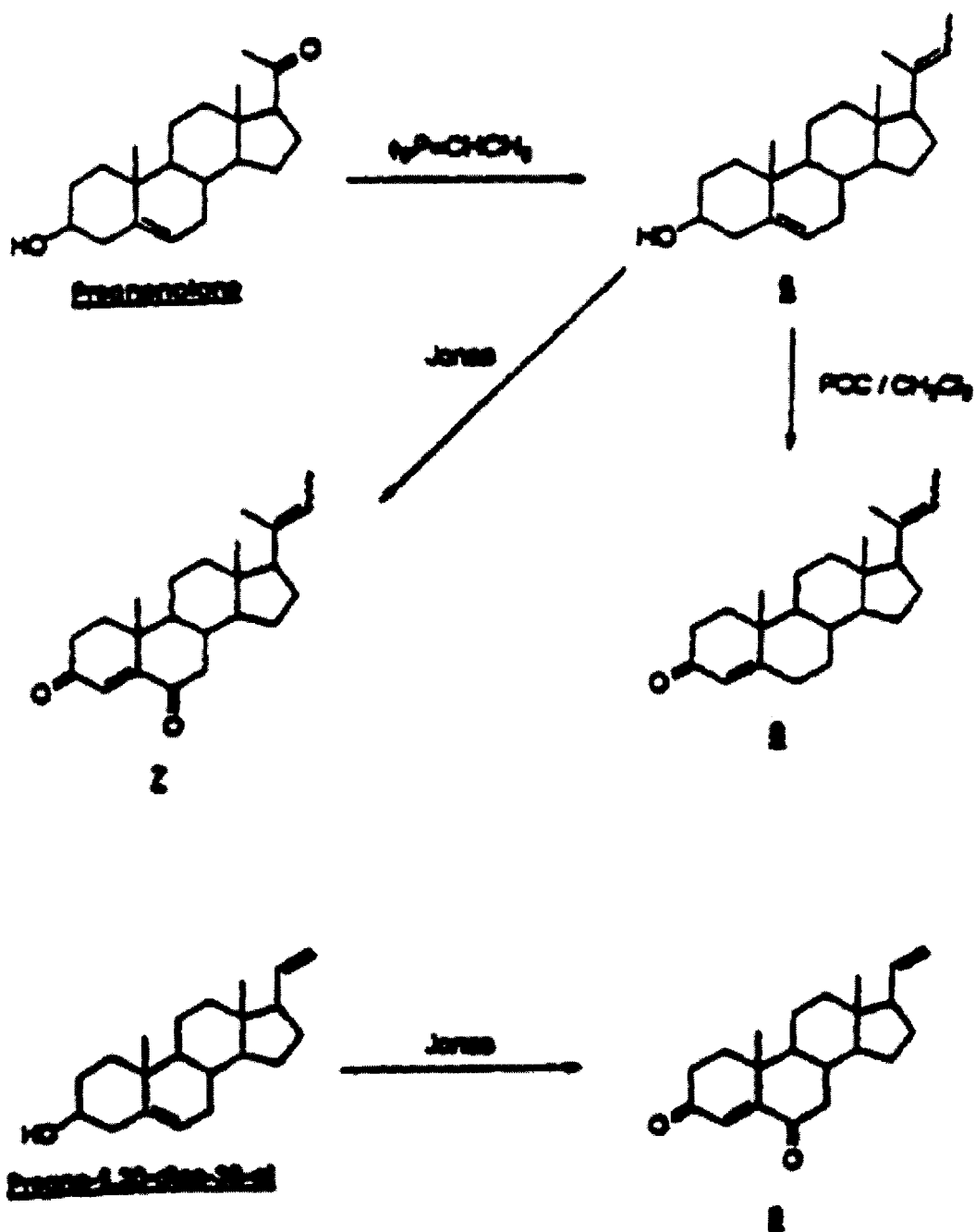
55

60

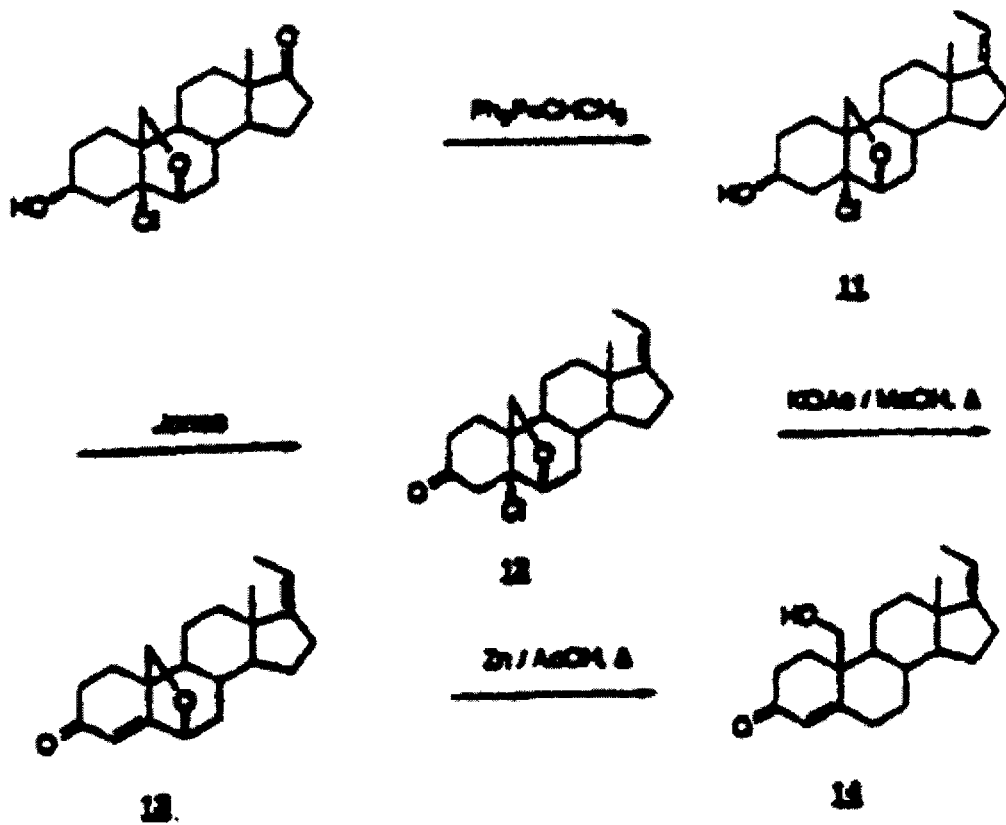
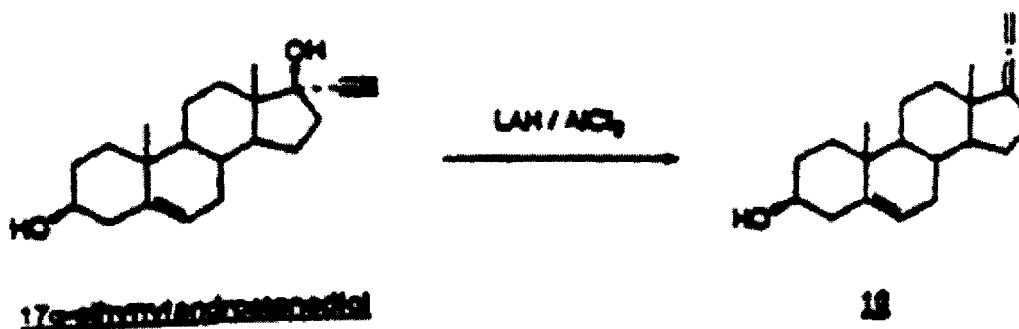
65



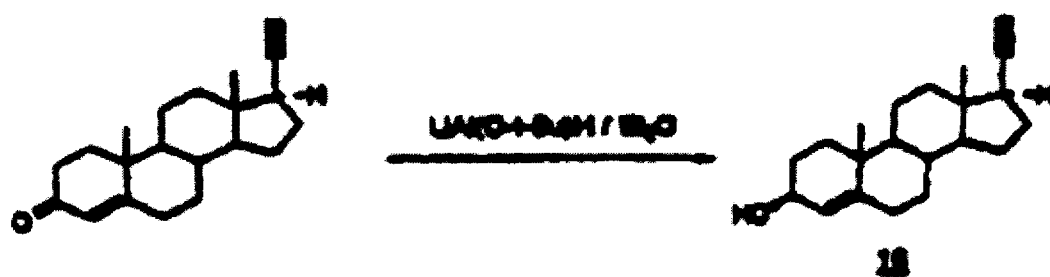
Esquema 2

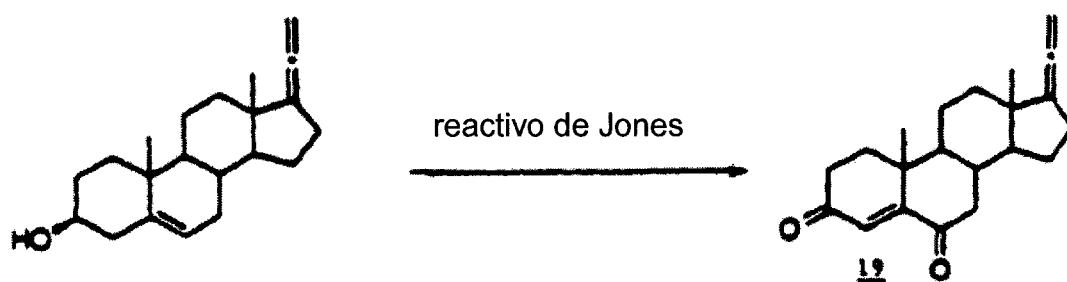
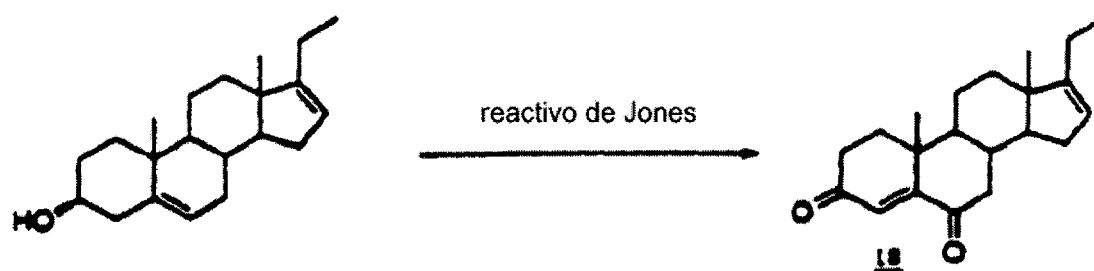
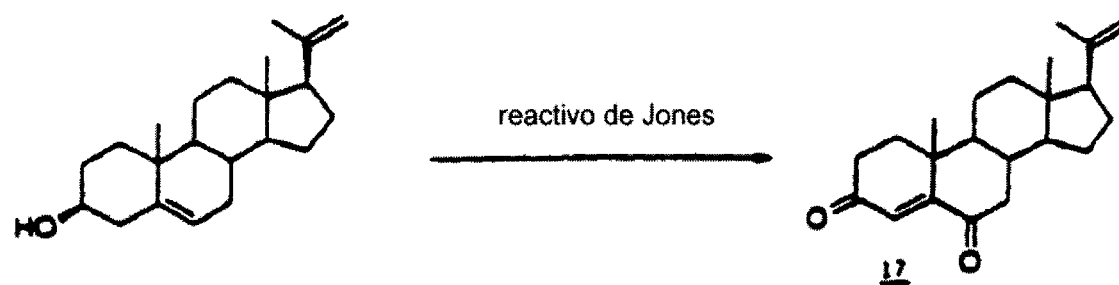
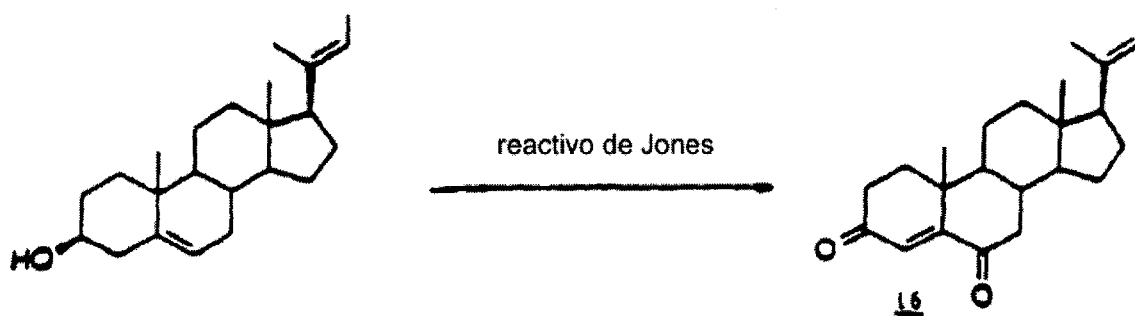


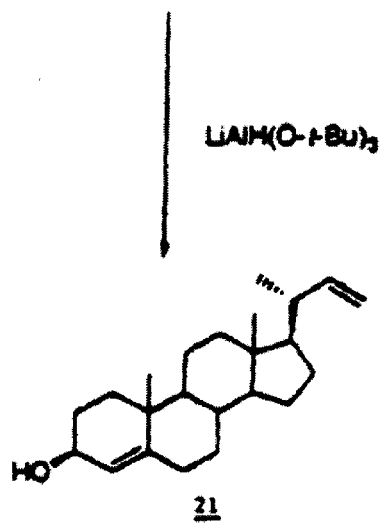
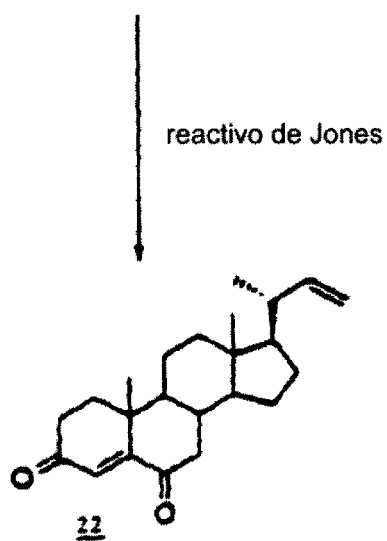
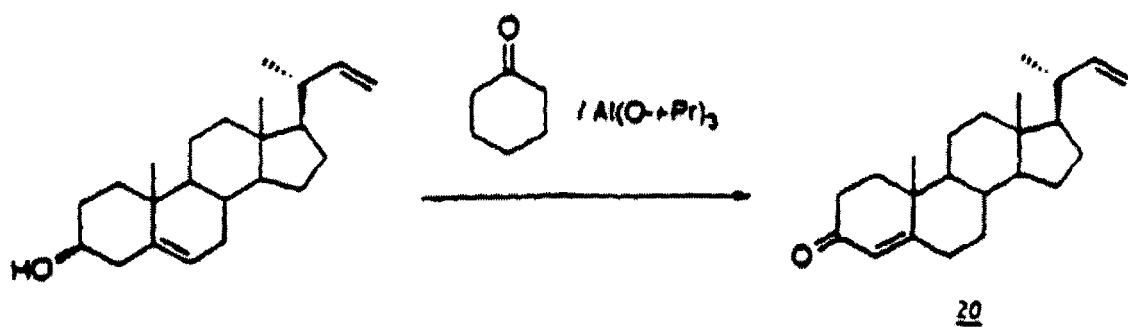
Esquema 3



Esquema 4

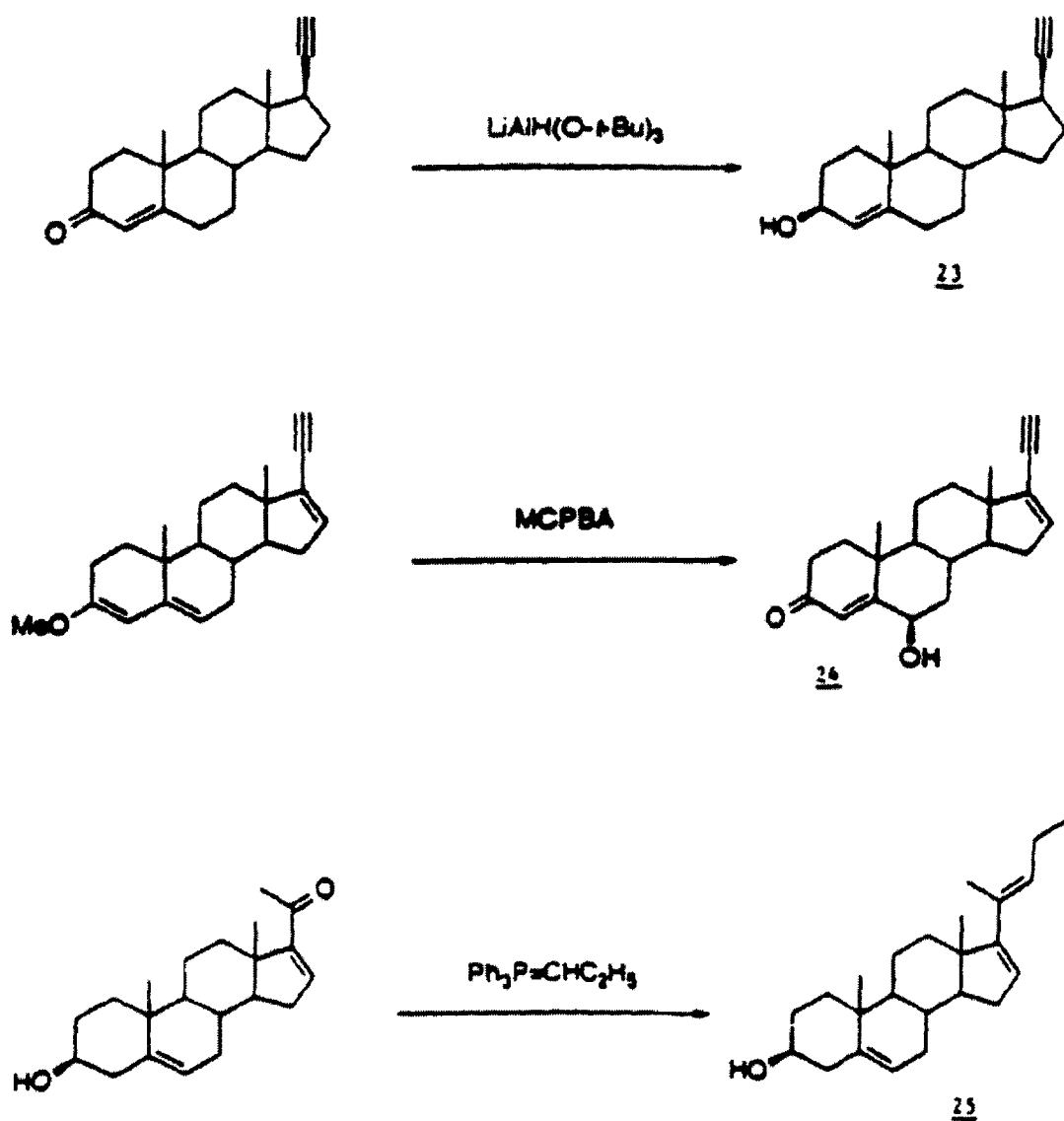


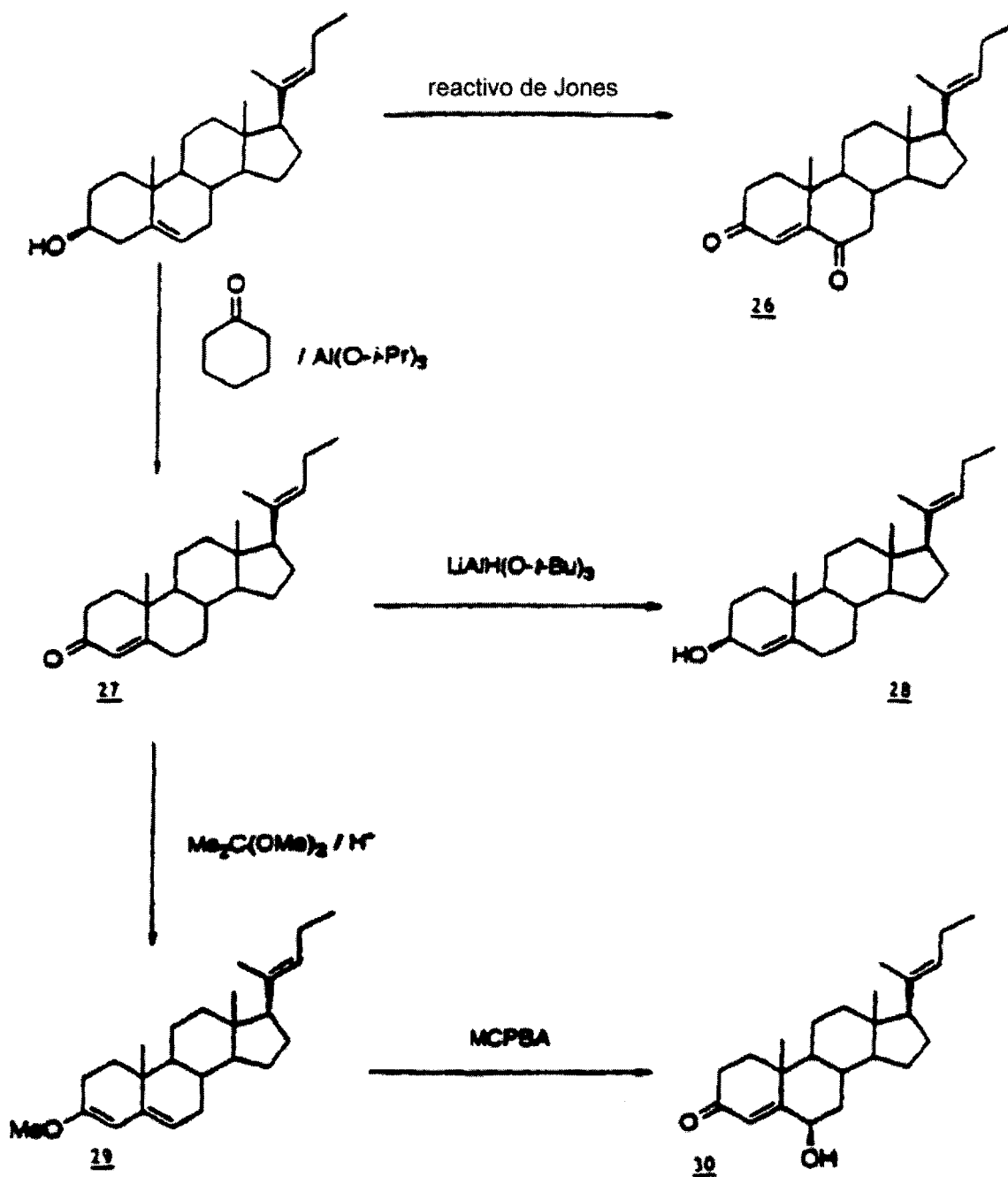




Esquema 7

Síntesis de pregnanos





Ejemplo 133

16α,17α-Epoxiestra-1,3,5(10)-trien-3-ol, 2 (Esquema 15)

A una solución de 1,3,5(10),16-estratetraen-3-ol (2, Núm. de CAS [1150-90-9], 636,0 mg; 2,500 mmol) en 15 ml de 1,2-dimetoxietano (DME) se añadió ácido m-cloroperbenzónico (862,9 mg; 5,000 mmol) en 25 ml de DME durante 3 minutos y la reacción se agitó durante 6 h. La mezcla se vertió en 140 g de tiosulfato sódico pentahidrato al 5% (p/p) y se extrajo tres veces con porciones de 100 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 100 ml de bicarbonato sódico saturado + tres alícuotas de 100 ml cloruro sódico saturado, se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron a través de Celite® 503. El residuo se lavó con 50 ml de acetato de etilo y los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía Flash (acetato de etilo al 20%/hexanos en gel de sílice) del residuo resultante, seguida de la recrystalización en acetato de etilo, produjo pequeñas placas blancas brillantes (349,9 mg; 1,294 mmol, 52%), p.f. 217-219°C (lit. [Prelog V., Ruzicka L. y Wieland P., (1945), "Steroids y Sexualhormone", (III.Mitteilung); Ueber ein neues Stereoisomeres des Oestriols, *Helv. Chem. Acta.* 28:250-256] p.f. 215°C), homogeneidad para la cromatografía en capa fina (CCF) (acetato de etilo al 20%/hexanos en gel de sílice; R_f 0,32; material inicial R_f 0,50).

Ejemplo 134

Estra-4,16-dien-10 β -ol-3-ona, 4 (Esquema 15)

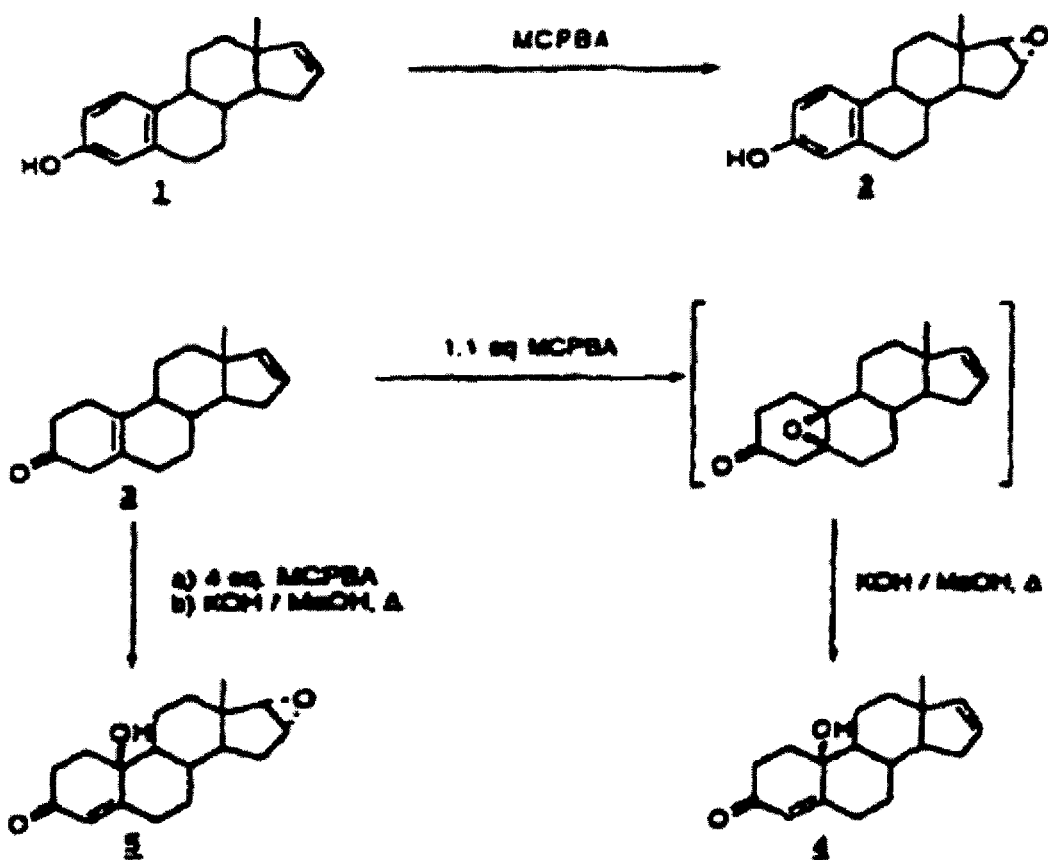
A una solución de estra-5(10), 16-dien-3-ona (3, 256,4 mg; 1,000 mmol) en 6 ml de 1,2-dimetoxietano (DME) se le añadió MCPBA (189,8 MG; 1,100 mmol) en 6 ml de DME + 2,4 ml de agua. Después de agitar durante 1/2 h, la mezcla de reacción se vertió en 30 g de tiosulfato sódico pentahidrato al 5% (p/p) y se extrajo tres veces con alícuotas de 30 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 30 ml de bicarbonato sódico saturado + tres porciones de 30 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron a través de tierra de diatomeas. El residuo se lavó con 10 ml de acetato de etilo y los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida. A la película cristalina resultante se le añadieron 45 ml de hidróxido de potasio al 5% (p/v) en metanol y la mezcla se sometió a reflujo con exclusión de la humedad durante 1 h tras la cual se vertió en 100 ml de agua helada y se extrajo tres veces con alícuotas de 70 ml de éter. Los extractos de éter combinados se lavaron tres veces con porciones de 70 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron a través de tierra de diatomeas. El residuo se lavó con 25 ml de éter y los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida. La CCF preparativa (acetato de etilo al 50%/hexanos sobre alúmina GF, 1000 μ) de la resina residual, seguida por la recrystalización en etanol acuoso, produjo agujas de color amarillo claro (62,4 mg; 0,229 mmol, 23%), p.f. 156-166°C. La CCF (acetato de etilo al 50%/hexanos en gel de sílice; estrona R_f 0,59) mostró un producto principal (R_f 0,44) con contaminantes menores a R_f 0,62 y 0,73.

Ejemplo 134A

16 α ,17 α -Epoxiestra-4-en-10 β -ol-3-ona, 5 (Esquema 15)

Una solución de estra-5(10),16-dien-3-ona se trató con MCPBA como en el Ejemplo 134, excepto que se utilizaron 4 equivalentes de MCPBA en lugar de un ligero exceso de un equivalente. El producto resultante con hidróxido de potasio al 5% (p/v) en metanol, una vez sometido a reflujo, y tras la preparación y la purificación realizados igual que en el Ejemplo 134, se obtuvo 16 α ,17 α -epoxiestra-4-en-10 β -ol-3-ona.

Esquema 15

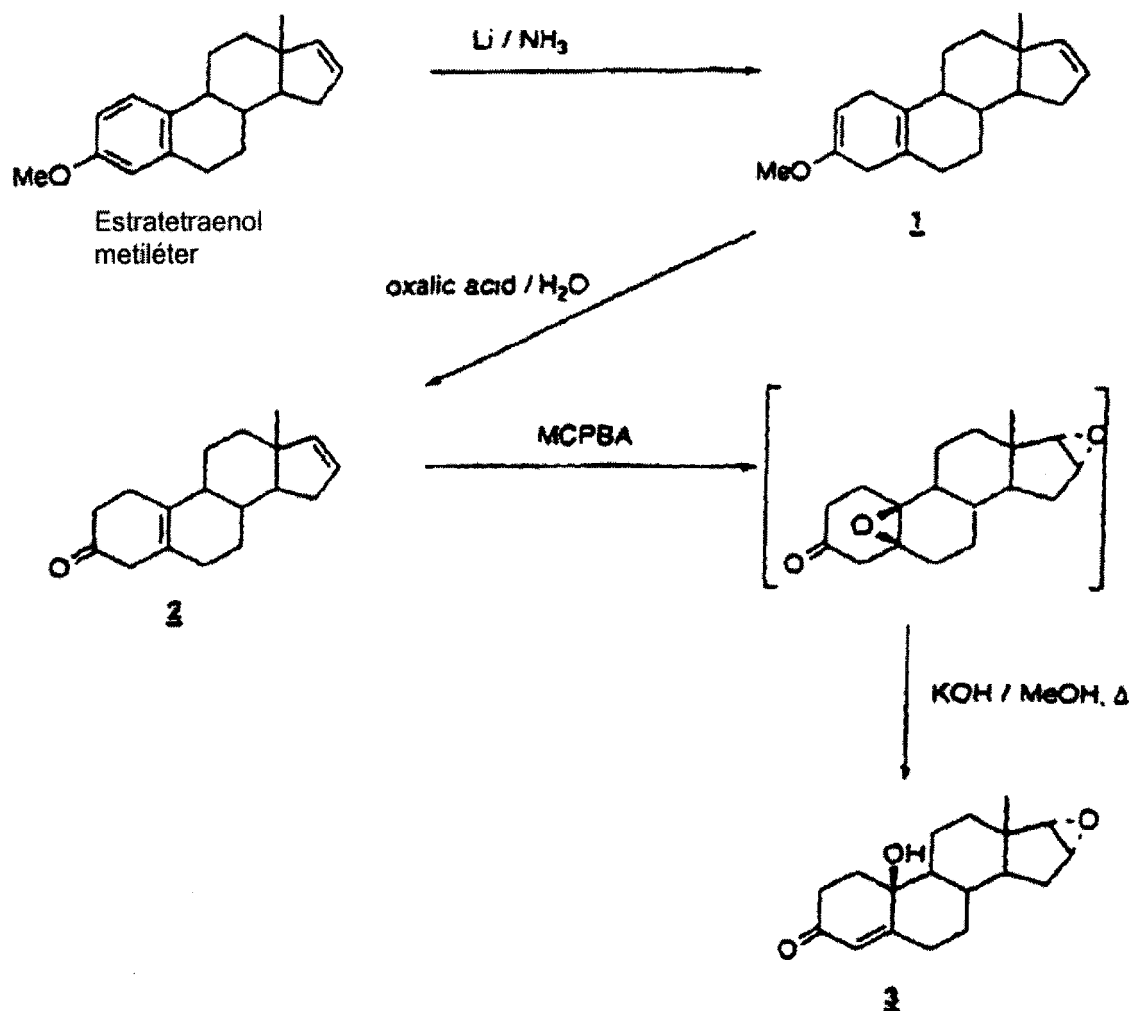


Ejemplo 135A

16 α ,17 α -Epoxiestra-4-en-10 β -ol-3-ona, 3 (Esquema 16)

Una solución de estra-5(10),16-dien-3-ona (2, 270,4 mg; 1,055 mmol) en 6,7 ml de cloroformo se enfrió en un baño de acetona/hielo seco y se le añadió ácido 3-cloroperoxibenzóico (724,8 mg; 4,200 mmol) en 7,4 ml de éter. Después de 2 h de agitación la mezcla se dispuso en el frigorífico. Pasadas 18 h, la mezcla se vertió en 60 g de tiosulfato sódico pentahidrato al 5% (p/p) y se extrajo tres veces con alícuotas de 25 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 25 ml de bicarbonato sódico saturado + 25 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron a través de tierra de diatomeas. El residuo se lavó con 10 ml de acetato de etilo y los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida. Al sólido blanco resultante se le añadieron 50 ml de hidróxido de potasio al 5% (p/v) en metanol y la mezcla se sometió a reflujo 1 h con exclusión de la humedad. Una vez enfriada, la se vertió en 100 ml de agua helada y se extrajo tres veces con alícuotas de 70 ml de éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron 3 veces con porciones de 70 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron a través de tierra de diatomeas. El residuo se lavó con 25 ml de éter y los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida. La resina amarilla resultante se cromatografió dos veces en placas de alúmina GF para CCF preparativa (1000 μ) para proporcionar un sólido blanco cristalino (55,1 mg; 0,191 mmol, 18%)

Esquema 16



Ejemplo 143

Se realizaron estudios electrofisiológicos con los compuestos de los Ejemplos 133, 134 y 134A en hembras adultas clínicamente normales. El cuadro que viene a continuación es un resumen de los resultados. Los datos referentes al EVG y las α -CA se muestran en las Figs. 219 y 220, respectivamente.

ES 2 273 374 T3

Resumen de los efectos de vomeroferinas estrénicas en el OVN de mujeres, actividad autónoma, electromiograma y ondas cerebrales alfa

	EVG	FR	FC	AED	TC	EMG	A-CA
Ejemplo 133	+++	0	0	0	0	0	+++
Ejemplo 134	+++	0	0	0	0	0	+
Ejemplo 134A	++++	0	0	0	0	0	0

Ejemplo 133: $16\alpha,17\alpha$ -Epoxiestra-1,3,5(10)-trien-3-ol

Ejemplo 134: Estra-4,16-dien-10 β -ol-3-ona

Ejemplo 134A: $16\alpha,17\alpha$ -Epoxiestr-4-en-10 β -ol-3-ona

EVG = Electrovomeronasograma

FR = Frecuencia respiratoria

FC = Frecuencia cardíaca

AED = Actividad electrodérmica

TC = Temperatura corporal

EMG = Electromiograma

α -CA = Ondas cerebrales alfa

0 El compuesto mostró un efecto no significativamente diferente del control

+ Escala arbitraria de efectos

++ mejores que el control, correlacionados

+++ con la importancia de las diferencias entre

++++ los datos (valor p).

(Tabla pasa a página siguiente)

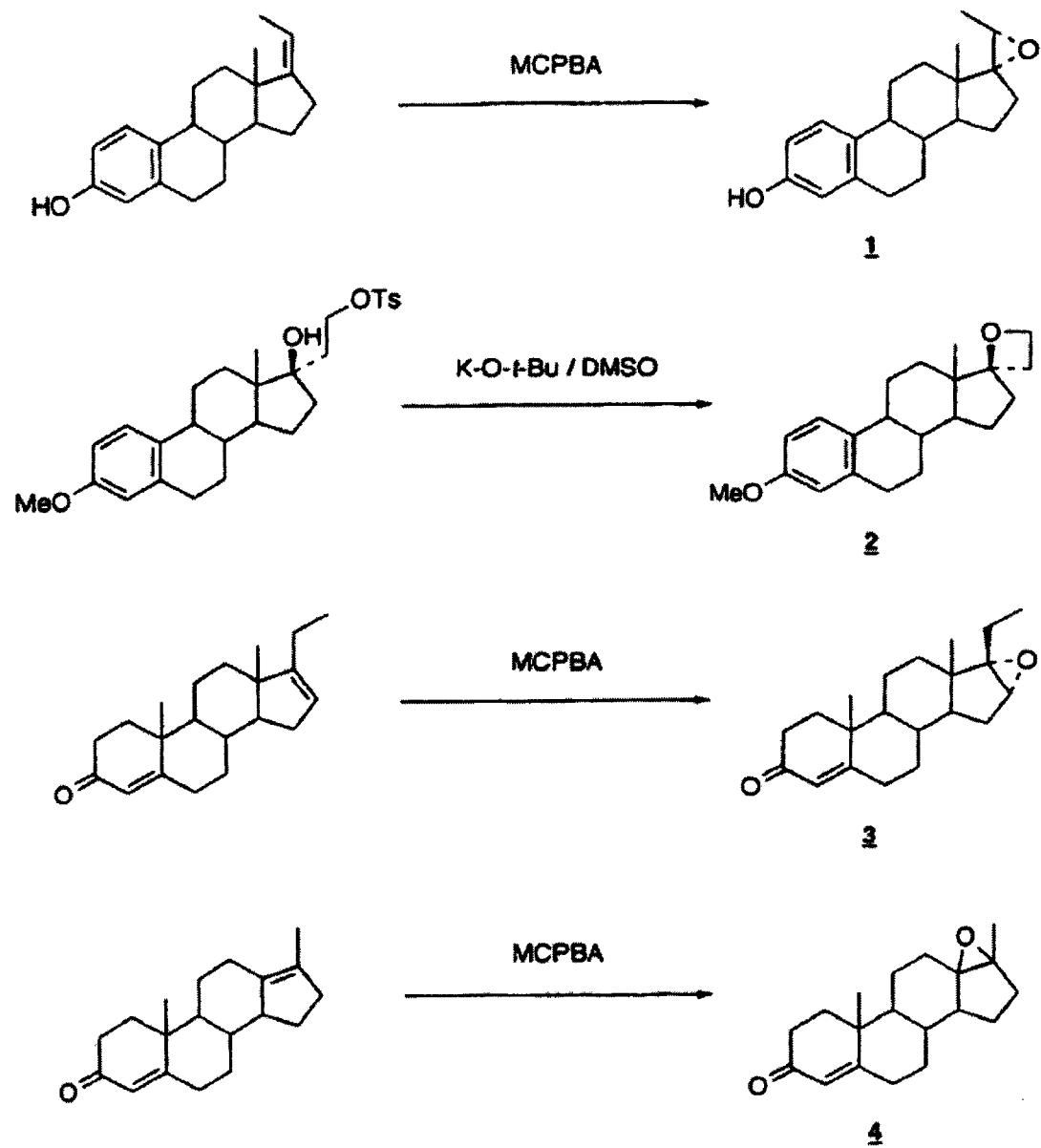
ES 2 273 374 T3

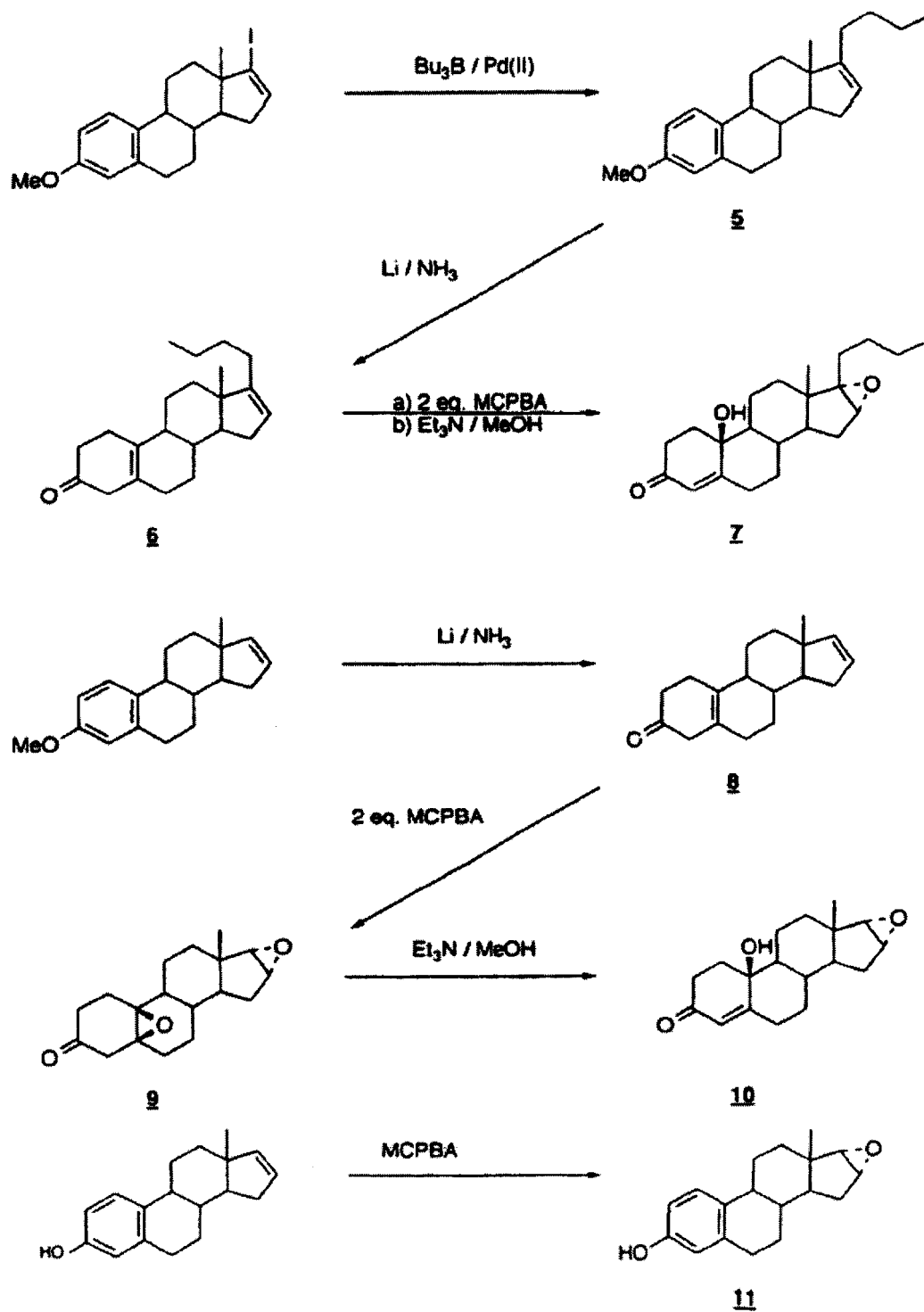
Resumen de los efectos de las 19-NOR pregnano vomeroferinas sobre el EEG y la actividad autónoma de mujeres

		EVO	AED	FR	FC	EMG	TC	α-CA	β-CA	Presentación	Puntuació
5	MATERIA MATERIA	23	-100	.5	.5	0	-2.5	-10	-35	EDA-23-CT-β	3
	CT/PA	.5	-10	2.5	-10	.5	-2.5	.5	-35	CT-α-β	3
10	CT/PA	-2.5	-10	.5	.5	.5	0	-2.5	-2.5	EDA-EMG	3
	CT/PA	.30	-70	.5	.5	0	0	.5	.5	EDA-23-CT-	4
	Acetato de CT/PA	.30	-150	0	0	0	-4	0	-15	EDA-CT-β-	4
15	CT/PA	.20	-70	-2.5	2.5	0	-3	-10	-30	EDA-	3
	CT/PA	.5	-10	0	-10	.5	0	-10	-10	EDA-CT-EMG-α-	3
	CT/PA	-2.5	-30	.5	.5	0	-10	-15	-30	EDA-CT-	3
20	CT/PA	-2.5	-30	0	0	0	0	-10	-40	0	0
	CT/PA	.20	-30	0	.5	0	0	-15	-30	EDA-CT-	3
	CT/PA	-45	-110	.5	0	0	0	.5	-10	0	0
25	CT/PA	-40	-95	.5	.5	0	0	0	-15	EDA-CT-β-	4
	MATERIA MATERIA	.30	-45	-2.5	.5	0	0	.5	-20	EDA-CT-	3
	CT/PA	.1	-10	0	0	.5	0	0	-40	EDA-EMG-β-	4
30	CT/PA	.20	-10	0	.5	-2.5	-1	0	-35	0	0
	CT/PA	0	-10	0	0	0	0	0	-40	0	0
35	Acetato de CT/PA	-2.5	-10	-2.5	-2.5	.5	.5	-10	-30	EMG-CT-α-β-	3
	CT/PA	-30	-110	0	0	0	-10	.7	-30	EDA-CT-α-β-	3
	CT/PA	-30	-30	-2.5	.5	0	-2.5	.7	-30	CT-CT-α-β-	3
40	CT/PA	-30	-110	-4.5	0	0	0	-30	-10	EDA-α-β-	4
	CT/PA	-15	-100	0	.5	0	.5	-10	-25	EDA-CT-CT-	4
	CT/PA	-15	-100	-2.5	0	0	.5	-20	-40	0	0

Resumen de los efectos de las 19-NOR pregnano vomeroferinas sobre el EEG y la actividad autónoma de hombres

	EVG	AED	FR	FC	EMG	TC	α -CA	β -CA	Presentación	Puntuación
Metil éter de EN-12	+95	0	0	-5	-2.5	-2.5	-2.5	-10	EDA-CT	3(+)
EN-2	-20	-20	0	-2.5	-2.5	-5	-7	-40	ET	2
EN-12	+15	-20	0	+2.5	0	-2.5	-2.5	-20	0	0
EN-1	+18	+70	0	0	0	+7	-2.5	-30	EDA-ST- β	4
Acetato de EN-10	+40	+80	0	0	0	-2.5	-10	-30	EDA-	2
EN-11	+15	-30	0	-2.5	0	-5	-10	-30	EDA-ST- β	4
EN-12	-20	-20	0	-2.5	-2.5	-1	0	-40	0	0
EN-17	-30	+130	0	-2.5	0	0	-10	-30	0	0
EN-10	+10	-30	0	0	0	-10	-5	-30	EDA-ST- β	4
EN-10	+12	+100	0	0	0	-2.5	0	-30	EDA-	2
EN-11	+35	+120	-2.5	0	0	+2.5	-2.5	-30	EDA-	2
EN-11	-30	+120	0	0	0	-7	-10	-30	EDA-ST-(EDA-)	4
Metil éter de EN-11	+15	+110	-5	0	0	0	0	-20	EDA-ST-	3
EN-11	-20	-20	0	0	-2.5	0	-5	-15	0	0
EN-11	+18	-20	+2.5	0	0	-2.5	-5	-15	0	0
EN-11	+10	-20	0	-2.5	-2.5	0	-5	-10	0	0
Acetato de EN-10	+2.5	-20	0	-2.5	-2.5	-2.5	-5	-15	0	0
EN-10	-20	+100	0	0	0	0	-20	-30	0	0
EN-10	+15	+80	0	0	0	-2.5	-5	-25	0	0
EN-11	-20	+80	-2.5	0	0	-5	-10	-30	EDA-ST-(EDA-)	4
EN-10	+25	+120	0	0	0	+2.5	-10	-30	EDA-	2
EN-11	-30	+150	0	0	0	+2.5	-5	-20	EDA-	2





Ejemplo 144

17 α ,20 α -Epoxi-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-3-ol, 1

A una solución de 19-norpregna 1,3,5(10),17Z-tetraen-3-ol (282,4 mg; 0,9999 mmol) en 6 ml de 1,2-dimetoxietano (DME) se le añadió ácido 3-cloroperoxibenzóico (92,2%; 207,1 mg; 1,200 mmol) en 6 ml de DME y la reacción se

ES 2 273 374 T3

agitó 5 h. La mezcla se vertió en 50 g de tiosulfato sódico pentahidrato al 5% (p/p) y se extrajo en tres porciones de 20 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 20 ml de bicarbonato sódico saturado + 20 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron a través de Celite 503. El residuo se lavó con 5 ml de acetato de etilo y los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida. La doble cristalización del sólido blanco resultante, primero a partir de metil t-butil éter (MTBE)/hexanos y luego a partir de etanol acuoso, produjo pequeñas placas de color hueso finas y brillantes (160,0 ma; 0,5362 mmol; 54%), p.f. 154-159°C, homogeneidad para la CCF (acetato de etilo al 25%/hexanos en gel de sílice, producto R_f 0,42; material inicial R_f 0,57; 0,42 (traza)).

Ejemplo 146

16 α ,17 α -Epoxipregn-4-en-3-ona, 3

A una solución de pregna-4,16-dien-3-ona (31,0 ma; 0,104 mmol) en 0,6 ml de DME se le añadió ácido 3-cloroperoxibenzóico (92%, 21,5 ma; 0,125 mmol) en 0,6 ml de DME y la reacción se agitó 5 h. La mezcla se sometió directamente a CCF preparativa (acetato de etilo al 30% /hexanos en gel de sílice GF, 1000 μ) para proporcionar un sólido blanco cristalino (13,1 mg; 41,7 μ mol; 40%). La CCF (acetato de etilo al 30% /hexanos en gel de sílice; material inicial R_f 0,53; 0,00 (traza)) dio producto (R_f 0,33) con un contaminante traza (R_f 0,38).

Ejemplo 147

13,17-Epoxi-10,17-dimetilgona-4-en-3-ona, 4

A una solución de 10,17-dimetilgona-4,13(17)-dien-3-ona (342,1 ma; 1,265 mmol) en 7,6 ml de DME se le añadió ácido 3-cloroperoxibenzóico (92%; 262,0 ma; 1518 mmol) en 7,6 ml de DME. Después de agitar durante 5 h, la mezcla de reacción se vertió en 60 g de tiosulfato sódico pentahidrato al 5% (p/p) y luego se extrajo tres veces con porciones de 30 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 30 ml de bicarbonato sódico saturado + 30 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron a través de Celite 503. El residuo se lavó con 10 ml de acetato de etilo y los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía Flash (acetato de etilo al 30%/hexanos en gel de sílice) de la resina amarilla resultante, seguida de una CCF preparativa (acetato de etilo al 30%/hexanos en gel de sílice GF, 1000 μ), produjo un sólido de color amarillo claro (87,2 ma; 0,304 mmol; 24%) que presentaba 3 puntos (R_f 0,23; 0,29 y 0,32) en la CCF (acetato de etilo al 30% /hexanos en gel de sílice; pregna-4,16-dien-3-ona R_f 0,54).

Ejemplo 149

19,21-Bisnorcola-5(10),16-dien-3-ona, 6

Se destilaron aproximadamente 30 ml de NH_3 anhidro con KOH en un matraz de 3 cuellos de vidrio resistente al fuego equipado con un adaptador de entrada, una barra de agitación magnética, un condensador de hielo seco/acetona y un tapón de vidrio. Se añadió 19,21-Bisnorcola-1,3,5(10),16-tetraen-3-il metil éter (5; 300,0 ma; 0,9245 mmol) en 8 ml de THF anhidro y 3,09 g (41,7 mmol) de t-butanol. A continuación se añadieron pequeños fragmentos de cable de litio (sodio elevado, 0,13 g; 19 mg-átomo). La mezcla de reacción se agitó 6 h y luego se paró con 1,0 ml de metanol. Tras permitir la evaporación del NH_3 durante toda la noche, se añadió agua (25 ml) y la mezcla de reacción se extrajo 3 veces con alícuotas de 25 ml de MTBE. Los extractos orgánicos combinados se lavaron 3 veces con porciones de 25 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron a través de Celite 503. El residuo se lavó con 10 ml de MTBE y los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida. El jarabe resultante se tomó en 25 ml de acetona, se añadió ácido oxálico dihidrato (0,37 g) en 5 ml de agua y la suspensión se agitó durante 4 h. La mezcla de hidrólisis se vertió en 10 ml de bicarbonato sódico saturado y se extrajo tres veces con alícuotas de 10 ml de MTBE. Los extractos orgánicos combinados se lavaron 3 veces con porciones de 10 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron a través de Celite 503. El residuo se lavó con 5 ml de MTBE y los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida. El jarabe residual se tomó en 5 ml de hexanos, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró a través de Celite 503. El residuo se lavó con 2 ml de hexanos y los filtrados combinados se concentraron por evaporación hasta unos 2 ml. La solución resultante se aplicó a una placa de CCF preparativa (gel de sílice GF, 1000 p) y se llevó a cabo con acetato de etilo al 10%/hexanos. La extracción y concentración de la banda adecuada proporcionó un jarabe incoloro (226,4 ma; 0,7245 mmol; 78%). La CCF (acetato de etilo al 10%/hexanos en gel de sílice) mostró producto (R_f 0,34) con un contaminante traza (R_f 0,14).

Ejemplo 150

16 α ,17 α -Epoxi-19,21-bisnorcol-4-en-10 β -ol-3-ona, 7

A una solución enfriada (hielo seco/acetona) de 19,21-bisnorcola-5(10),16-dien-3-ona (6, 270,2 ma; 0,8647 mmol) en 1,6 ml de cloruro de metileno se le añadió ácido 3-cloroperoxibenzóico (97,4%; 328,3 mg; 1,902 mmol) en 6,3 ml de cloruro de metileno durante 3 min. El perácido restante se enjuagó dentro del vaso con 1,8 ml de cloruro de metileno y la reacción se agitó durante 5 h. Se retiró el baño de frío y la reacción se agitó durante 1 h más. A continuación la reacción se filtró a través de Celite 503 y el residuo se lavó con 1 ml de cloruro de metileno. Los filtrados combinados se lavaron con 5 g de tiosulfato sódico pentahidrato al 5% (p/p) + 5 ml de bicarbonato sódico saturado + 5 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron a través de Celite 503. El residuo se lavó con 1 ml de

cloruro de metileno y los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida. El sólido de color amarillo claro resultante se tomó en 22 ml de metanol con calor, se añadieron 3,6 ml de trietilamina y la reacción se agitó durante 2 h. A continuación se concentró la mezcla bajo presión reducida para proporcionar un jarabe ámbar. Este jarabe se purificó mediante CCF preparativa (acetato de etilo al 50%/hexanos en gel de sílice GF, 1000 μ) para producir un sólido blanco cristalino (133,0 ma; 0,3861 mmol; 45%). La CCF (acetato de etilo al 50%/hexanos en gel de sílice; 16 α ,17 α -epoxiestr-en-10 β -ol-3-ona R_f 0,26) mostró producto (R_f 0,38) con un contaminante traza (R_f 0,30).

Ejemplo 153

10 16 α ,17 α -Epoxiestr-4-en-10 β -ol-3-ona, 10

Se disolvió 5 β ,10 β ,16 α ,17 α -Bisepoxiestran-3-ona (9; 11,30 g; 39,18 mmol) en 1 L de metanol con calor y se añadió trietilamina (166 ml; 1,19 mmol). Después de agitar durante 6 h, la solución se concentró bajo presión reducida y el sólido ligeramente amarillo resultante se tomó en 250 ml de etanol al 95% caliente. Se añadió carbón vegetal (Darco G-60, 0,58 g) y la mezcla se calentó hasta la ebullición. La suspensión caliente se filtró a través de Celite 503 y el residuo se lavó con 50 ml de etanol caliente. Los filtrados combinados se concentraron por evaporación hasta aprox. 150 ml y entonces se enfriaron en agua corriente con turbulencias. La solución se sembró con cristales de "producto secundario" y a continuación esta se mantuvo en el frigorífico durante toda la noche tras el comienzo de la cristalización. Se eliminó por filtración el "producto secundario" y se lavó con 10 ml de etanol frío (una vez seco, el residuo pesaba 3,2762 g y tenía un p.f. de 262-269°C). Los filtrados combinados se concentraron por evaporación hasta aprox. 50 ml y después se enfriaron con agua corriente con turbulencias. La solución se sembró con producto auténtico a continuación esta se mantuvo en el frigorífico durante toda la noche tras el comienzo de la cristalización. La suspensión se filtró y el residuo se secó sobre P₂O₅ al vacío para proporcionar cristales blanco planos (4,6827 g; 16,283 mmol; 41%), p.f. 193-195°C, homogeneidad para la CCF (acetato de etilo al 50%/hexanos en gel de sílice; producto R_f 0,47; muestra auténtica R_f 0,47).

Ejemplo 154

16 α ,17 α -Epoxiestra-1,3,5(10)-trien-3-ol, 11

A una solución de 1,3,5(10),16-estratetraen-3-ol (Núm. de CAS 11150-90-91; 636,0 mg; 2,500 mmol) en 15 ml de 1,2-dimetoxietano (DME) se le añadió ácido m-cloroperbenzóico (862,9 ma; 5,000 mmol) en 25 ml de DME durante 3 min y la reacción se agitó durante 6 h. La mezcla se vertió en 140 g de tiosulfato sódico pentahidrato al 5% (p/p) y se extrajo tres veces con porciones de 100 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 100 ml de bicarbonato sódico saturado + tres alícuotas de 100 ml de cloruro sódico saturado, se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron a través de Celite 503. El residuo se lavó con 50 ml de acetato de etilo y los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía Flash (acetato de etilo al 20%/hexanos en gel de sílice) del residuo resultante, seguida de la recrystalización en acetato de etilo, proporcionó pequeñas placas blancas brillantes (349,9 ma; 1,294 mmol; 52%), p.f. 217-219°C (lit. [Prelog V., Ruzicka L. y Wieland P. (1945): Steroide und Sexualhormone. (111. Mitteilung). Über ein neues Stereoisomeres des Oestriols. *Helv. Chim. Acta* 28, 250-256]), p.f. 215°C, homogeneidad para la CCF (acetato de etilo al 20%/hexanos en gel de sílice; R_f 0,32; material inicial R_f 0,50).

Ejemplo 155

Se llevaron a cabo estudios electrofísicos con los compuestos de los Ejemplos 144, 146, 147, 150, 153 y 154, además de con otros dos esteroides epoxi anillo-D en hombres y mujeres adultos clínicamente normales. Los resultados se resumen en las Figs. 221A y 221B.

La preparación de 17,20-EPOXIPREGN-4-EN-3-ONA está descrita por J. Hader y E. Blanke en la Patente Británica 1 049 988 (1966).

La preparación de 16B,20B-EPOXIPREGN-4-EN-3B-OL está descrita por M. Matsui y D. Fukushima, *J. Org. Chem.* **35**(3), 561 (1970).

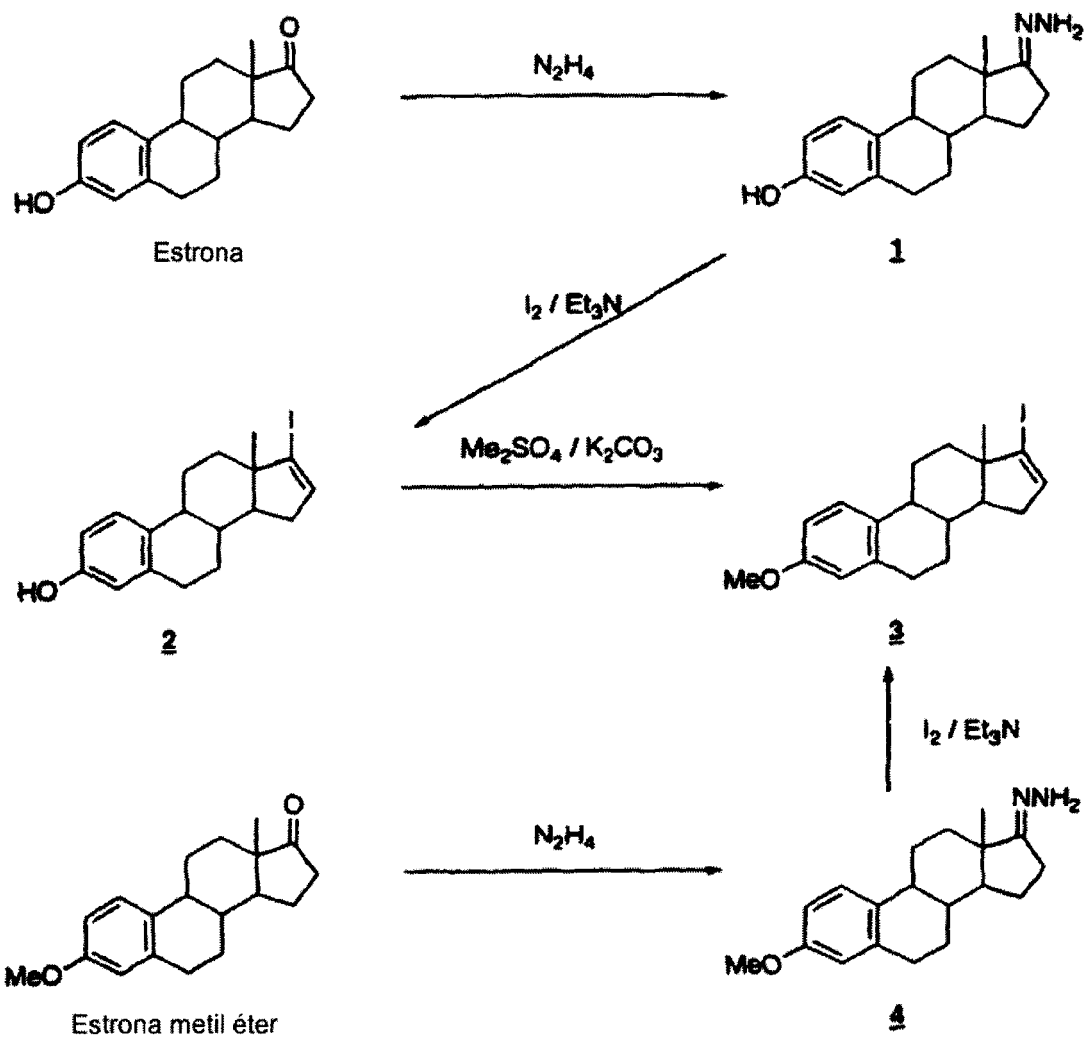
La preparación de 18,20-EPOXIPREGN-4-EN-3-ONA OL está descrita por G. Cainelli, B. Kamber, J. Keller, M.Lj. Michailovic, D. Arigoni y O. Jeger, *Helv. Chim. Acta*, **62**, 518 (1961).

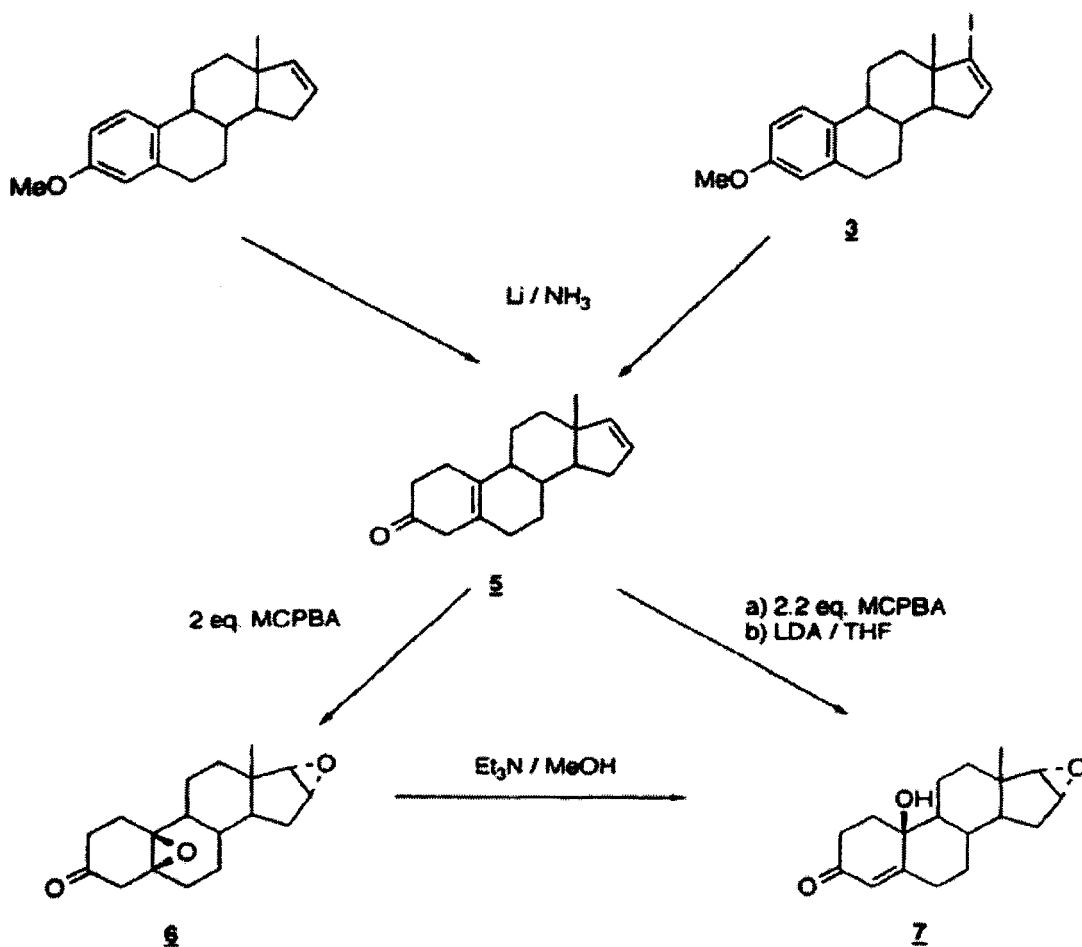
Se preparó 16 α ,17 α -EPOXIANDROST-4-EN-3-ona (ANDROS-TEINÓXIDO) de acuerdo con el procedimiento descrito en la literatura científica: F. Sondheimer, O. Mancera, M. Urquiza y G. Rosenkranz, *J. Chem. Soc.* **77**, 4145 (1955).

Se preparó 17B,21-EPOXI-3-METOXI-19-NOR-17 α -PREGNA-1,3,5,(10)-TRIENO de acuerdo con el procedimiento descrito en la literatura científica: B. Singh y R.G. Christiansen, *J. Pharm. Sci.* **60**, 491 (1971).

Esquema 19

Síntesis de 17-Yodoestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il metil éter





Ejemplo 165

16 α ,17 α -Epoxyestr-4-en-10 β -ol-3-ona, 7, a partir de estra-5(10),16-dien-3-ona

A una solución de estra-5(10),16-dien-3-ona (5, 331,8 mg; 1,294 mmol) en 6 ml de 1,2-dimetoxietano (DME) se le añadió ácido 3-cloroperoxibenzóico (95,6%; 491,3 mg; 2,847 mmol) en 16 ml de DME. Después de agitar durante 24 h, la mezcla de reacción se vertió en 15 g de tiosulfato sódico pentahidrato al 5% (p/p) y se extrajo tres veces en alícuotas de 30 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 30 ml de bicarbonato sódico saturado + tres porciones de 30 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron a través de Celite 503. El residuo se lavó con 15 ml de acetato de etilo y los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida. El sólido blanco resultante se tomó en 20 ml de THF anhidro bajo atmósfera de argón y se enfrió en un baño de acetona/hielo seco. Se roció con diisopropilamida de litio (LDA; 1,5 M en ciclohexano; 0,86 ml; 1,3 mmol) en dos tandas y la mezcla de reacción se agitó unos 25 min más. Se añadió cloruro amónico saturado (0,5 ml) y éter (30 ml) y la mezcla se lavó tres veces con porciones de 10 ml de salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró a través de Celite 503. El residuo se lavó con 5 ml de éter y los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía Flash (acetato de etilo al 50%/hexanos en gel de sílice 150) del sólido amarillo y húmedo resultante, seguida de una CCF preparativa (acetato de etilo al 50%/hexanos en gel de sílice OF, 1000 p) y una recrystalización en cloruro de metileno/hexanos, proporcionó cristales blancos (47,0 mg; 0,163 mmol; 13%), p.f. 192-194°C, homogeneidad para la CCF (acetato de etilo al 50%/ hexanos en gel de sílice; producto R_f 0,32; estrona R_f 0,59). UV: masaλ 236 nm, ε = 13000. IR: 3508 cm⁻¹ (OH sat.), 1661 cm⁻¹ (insat. C=O sat.), 1620 cm⁻¹ (C=C sat.). ¹H-NMR (en d₆acetona): 5,6-δ (1H, s, H-4), 4,1 δ (1H, s, 10β-OH), 3,1-3,3 (2H, AB q, 160-H & 17, 0-H), 0,82 δ (3H, s, 18-H). Anal.: Calculado para C₁₈H₂₄O₃: 74,96%, H 8,33%. Encontrado: C 74,94 ± 0,06%, H 8,33 ± 0,07%. HR-EIMS: Calculado para C₁₈H₂₄O₃: 288,172544. Encontrado: 288,1726.180)

ES 2 273 374 T3

Ejemplo 166

16 α ,17 α -Epoxiestran-4-en-10 β -ol-3-ona, 7

- 5 Se disolvió 5 β ,10 β ,16 α ,17 α -Bisepoxiestr-3-ona (6; 11,30 g; 39,18 mmol) en 1 l de metanol con calor y se añadió trietilamina (166 ml; 1,19 mmol). Después de agitar durante 6 h, la solución se concentró bajo presión reducida y el sólido ligeramente amarillo resultante se tomó en 250 ml de etanol al 95% caliente. Se añadió carbón vegetal (Darco G-60, 0,58 g) y la mezcla se calentó hasta la ebullición. La suspensión caliente se filtró a través de Celite 503 y el residuo se lavó con 50 ml de etanol caliente. Los filtrados combinados se concentraron por evaporación hasta aprox.
- 10 150 ml y a continuación se enfriaron en agua corriente con turbulencias. La solución se sembró con cristales de producto secundario y, una vez el proceso de cristalización hubo comenzado, se mantuvo refrigerada durante toda la noche. Se separó por filtración el producto secundario y se lavó con 10 ml de etanol frío (una vez seco, el residuo de producto secundario pesaba 3,2762 g y tenía el p.f. en 262-269°C). Los filtrados combinados se concentraron por evaporación hasta aprox. 50 ml y a continuación se enfriaron en agua corriente con turbulencias. La solución se sembró
- 15 con producto auténtico y, una vez el proceso de cristalización hubo comenzado, se mantuvo refrigerada durante toda la noche. La suspensión se filtró y el residuo se secó sobre P₂O₅ al vacío para proporcionar cristales blancos planos (4,6827 g; 16,283 mmol, 41%), p.f. 193- 195°C, homogeneidad para la CCF (acetato de etilo al 50%/hexanos en gel de sílice; producto R_f 0,47; muestra auténtica R_f 0,47).

20

25

30

35

40

45

50

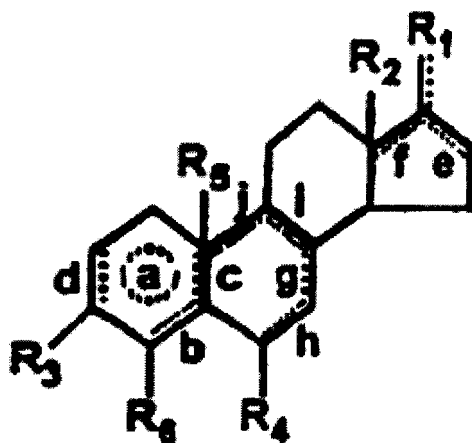
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. La utilización de un compuesto esteroide en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos disfóricos premenstruales en un individuo, estando este medicamento adaptado para la administración nasal y siendo el compuesto esteroide un estreno con la fórmula:



en la que R₁ se selecciona del grupo que consiste esencialmente en uno o dos átomos de hidrógeno, metilo, metileno y uno o dos átomos de haluro; R₂ no está presente o se selecciona del grupo que consiste esencialmente en hidrógeno o metilo; R₃ se selecciona del grupo que consiste esencialmente en oxo, hidroxilo, alcoxi inferior, aciloxi inferior, benzoilo, cipionilo, glucorónido y sulfonilo; R₄ se selecciona del grupo que consiste esencialmente hidrógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, aciloxi, oxo y haluro; R₅ está ausente o se selecciona del grupo que consiste esencialmente en hidrógeno, hidroxilo, alcoxi inferior o aciloxi inferior; R₆ es un hidrógeno o un grupo haluro; y "a" representa insaturación aromática opcional del anillo A de dicho esteroide, o "b", "c" y "d" son dobles enlaces opcionales; "e", "f", "g", "h", "i" y "j" son cada uno opcionalmente enlaces dobles; y "e" forma un anillo epoxi con C₁₆ y C₁₇.

2. La utilización de acuerdo con la Reivindicación 1 en la que el citado estreno es 16 α ,17 α -epoxi-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol.

3. La utilización de acuerdo con la Reivindicación 1 en la que el citado estreno es 16 α ,17 α -epoxi-estr-4-en-10 β -ol-3-ona.

4. Un esteroide seleccionado de: 16 α ,17 α -epoxi-estr-4-en-10 β -ol-3-ona; 17 α ,20 α -epoxi-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-3-ol; 16 α ,17 α -epoxipregn-4-en-3-ona; 13,17-epoxi-10,17-dimetilgon-4-en-3-ona; y 16 α ,17 α -epoxi-19,21-bis-norcol-4-en-10 β -ol-3-ona.

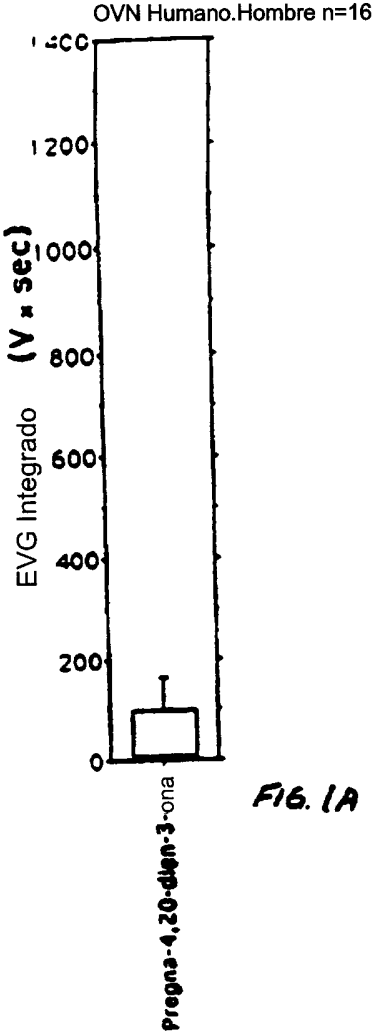


FIG. 1A

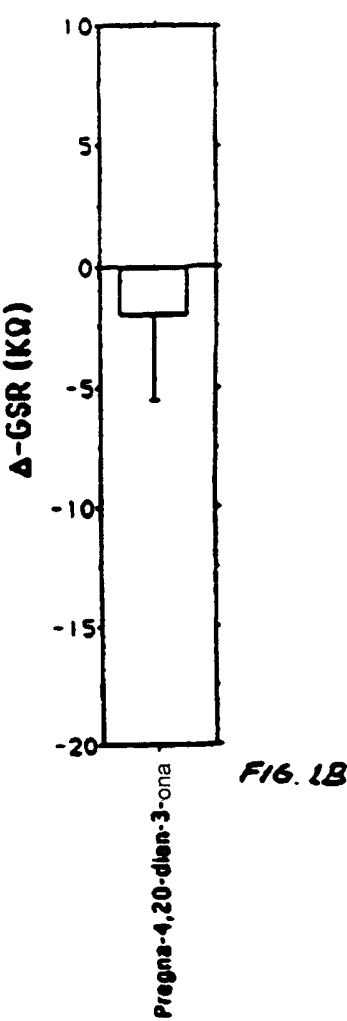


FIG. 1B

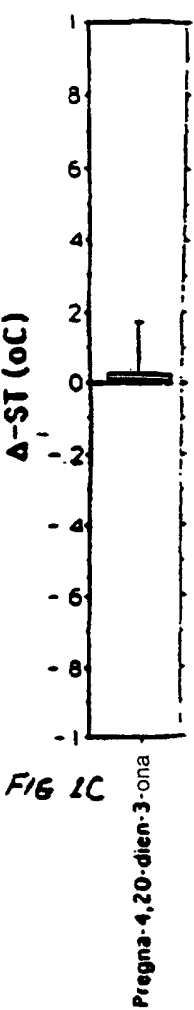


FIG. 1C

FIG. 2

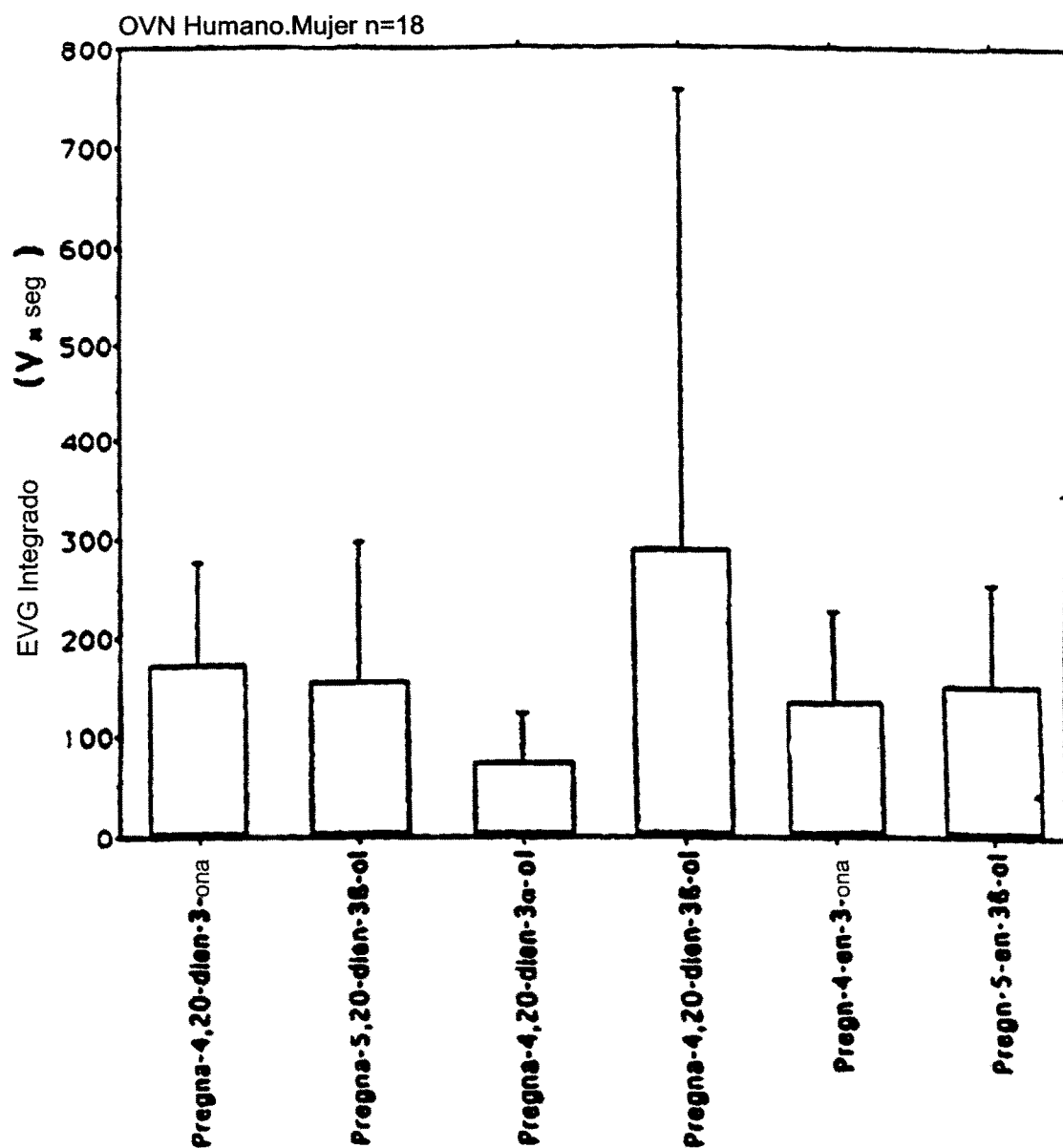


FIG. 3

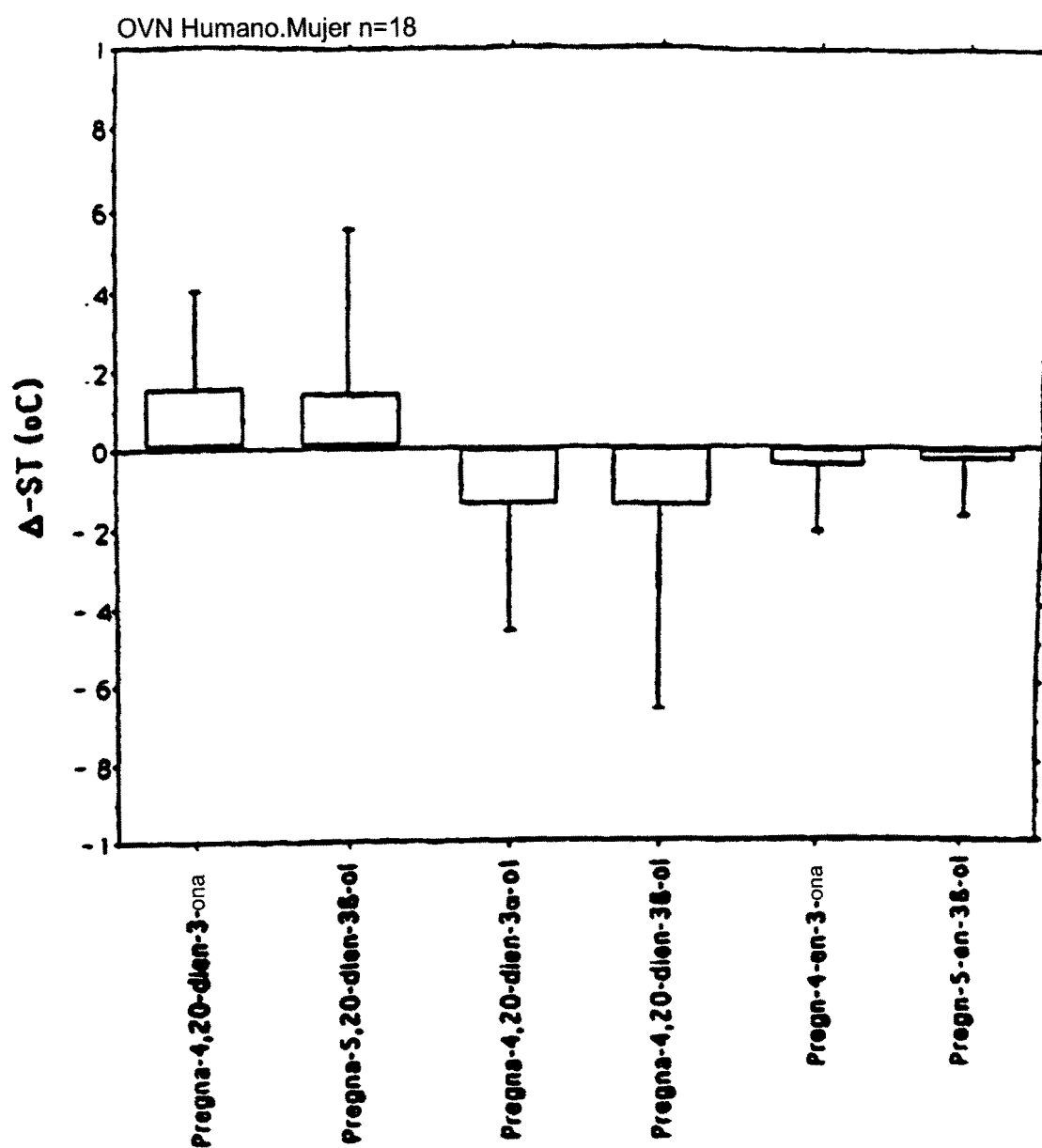


FIG. 4

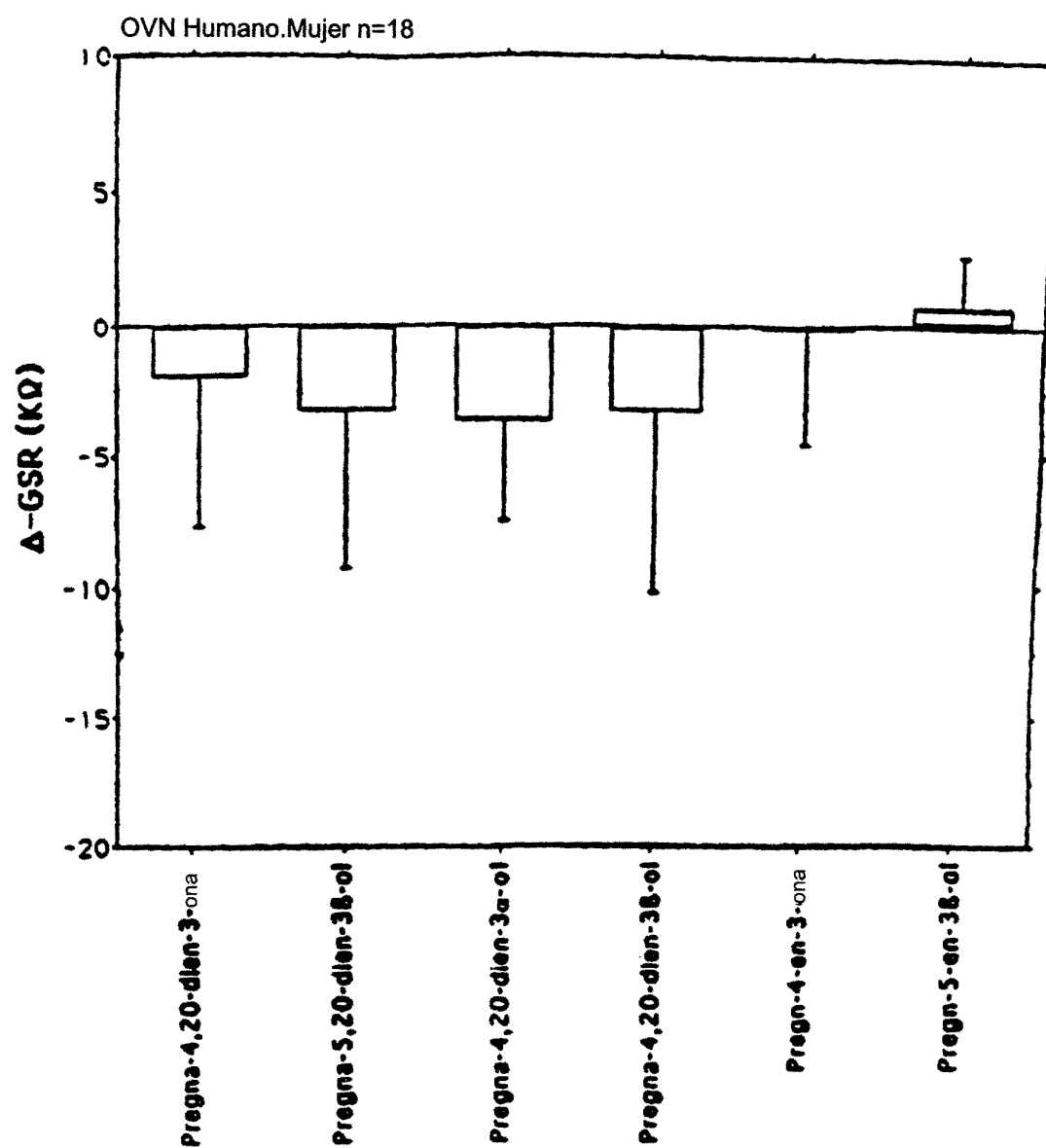
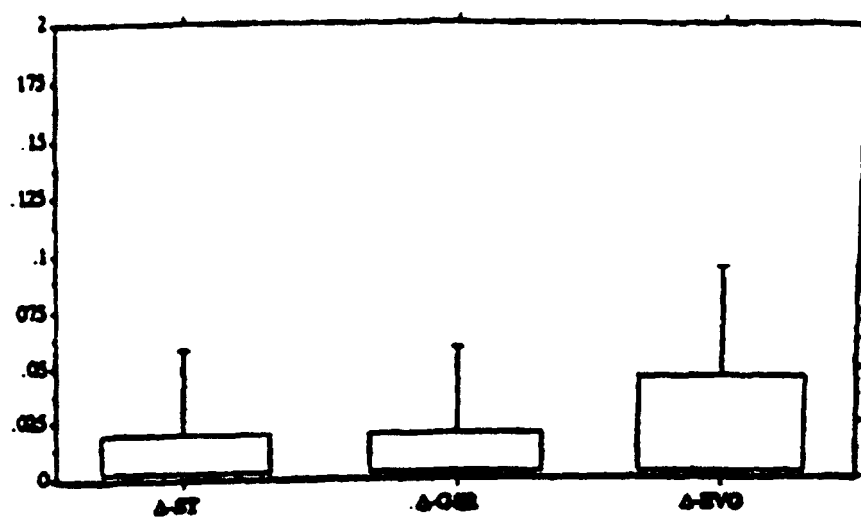
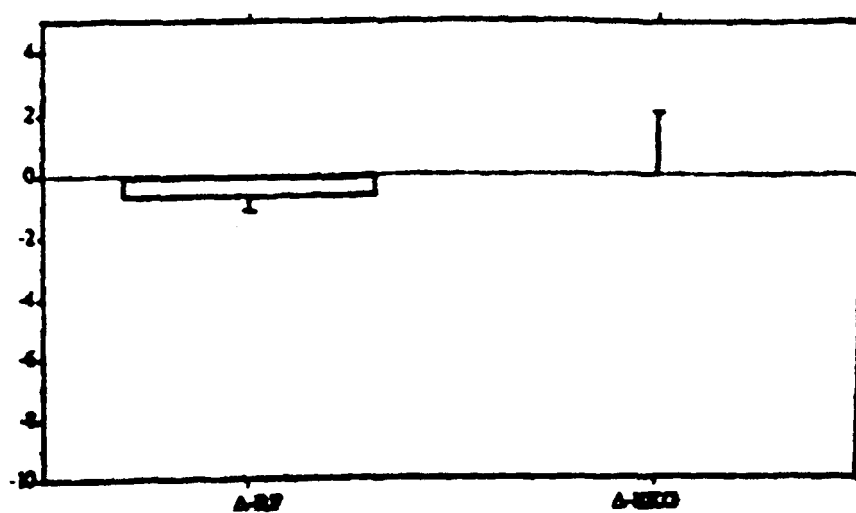


FIG. 5



PREGNA-4,16-DIEN-3-ONA

FIG. 6



PREGNA-4,16-DIEN-3 ONA

FIG. 7

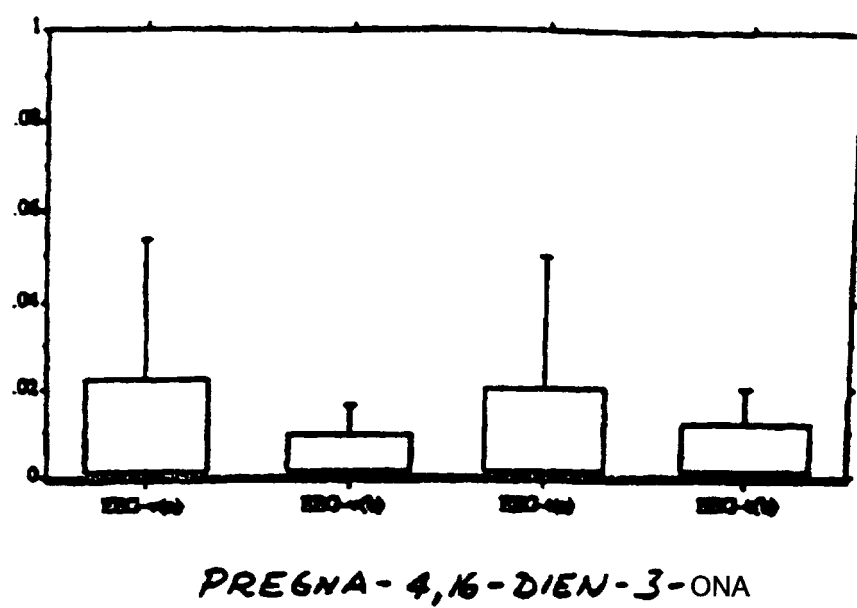
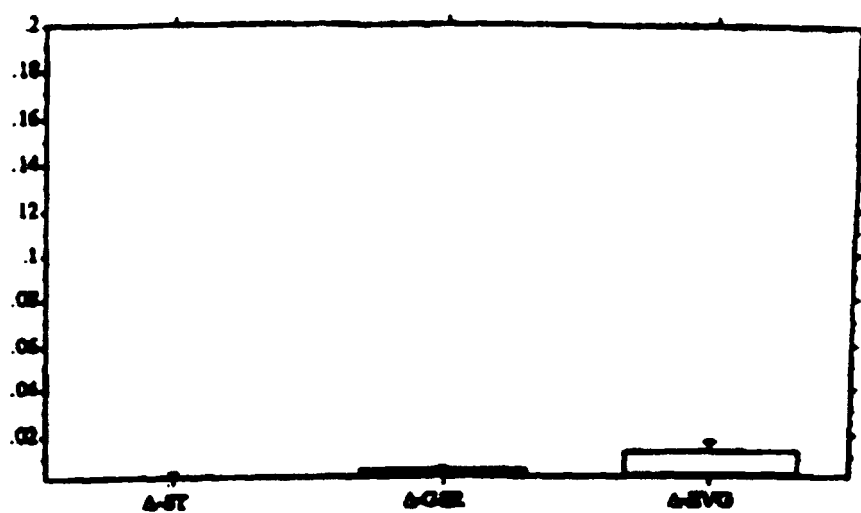
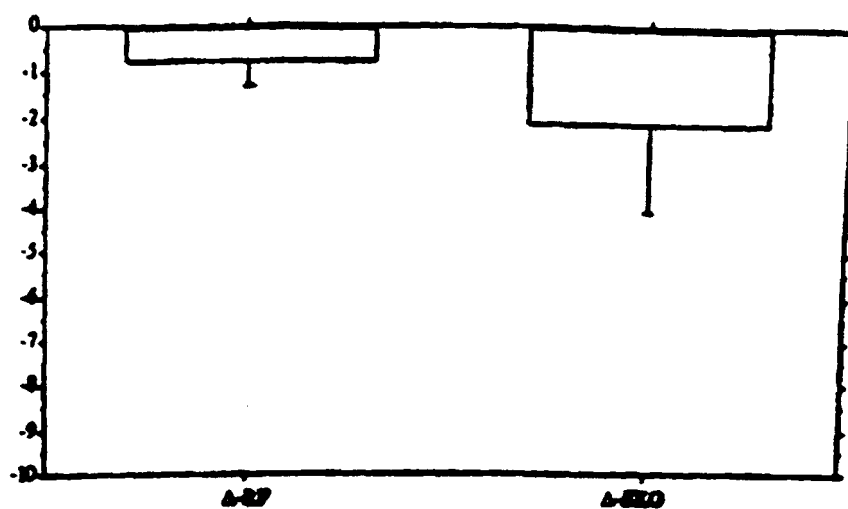


FIG. 8



PREGNA-4,16-DIEN-3-ONA

FIG. 9



PREGNA - 4,16-DIEN - 3 - ONA

FIG. 10

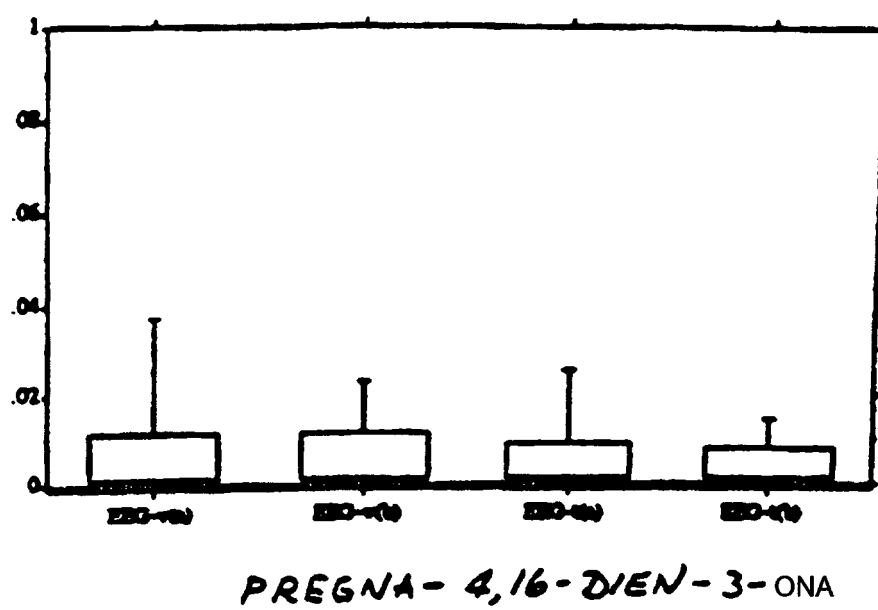
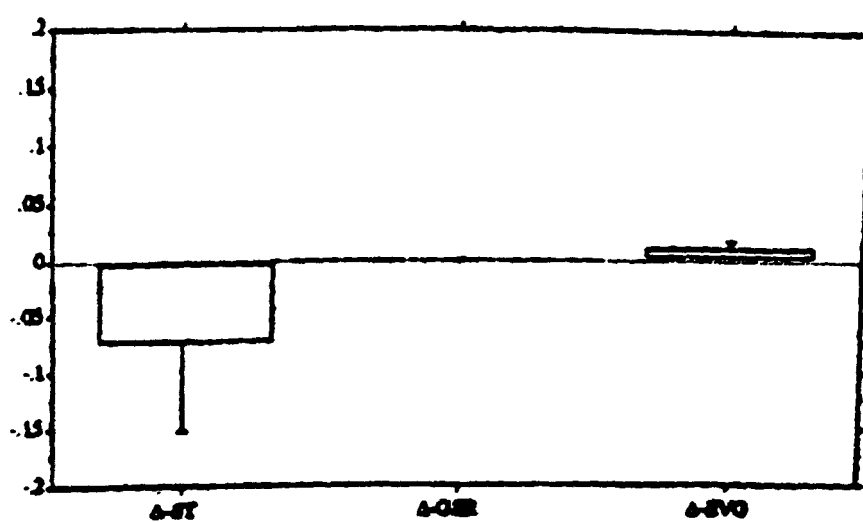
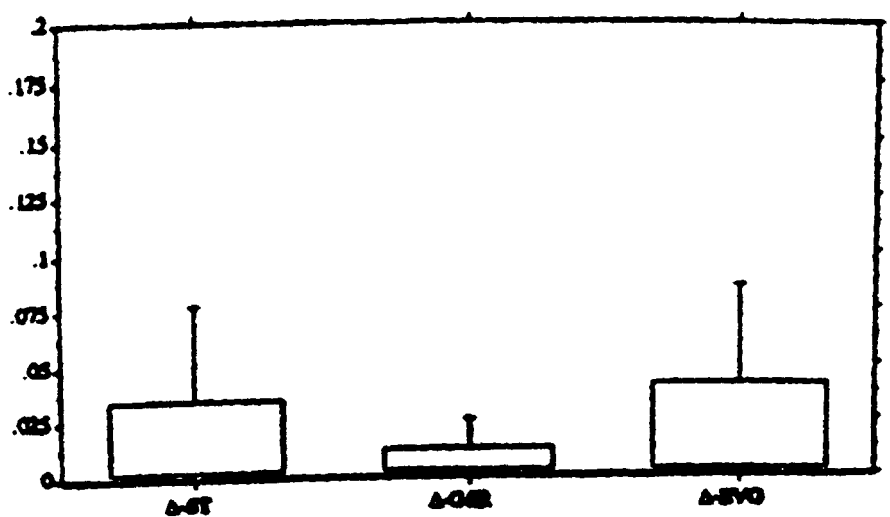


FIG. 11



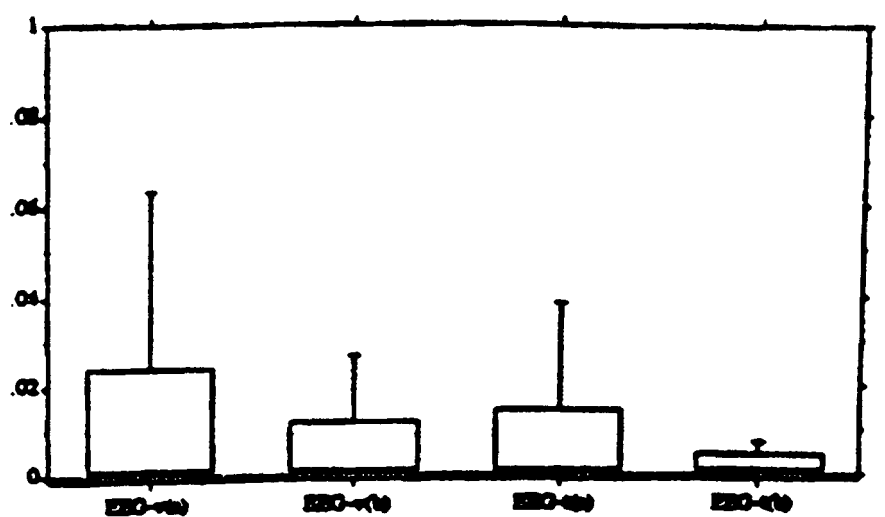
PREGNA-5,16-DIEN-3 β -OL

FIG. 12



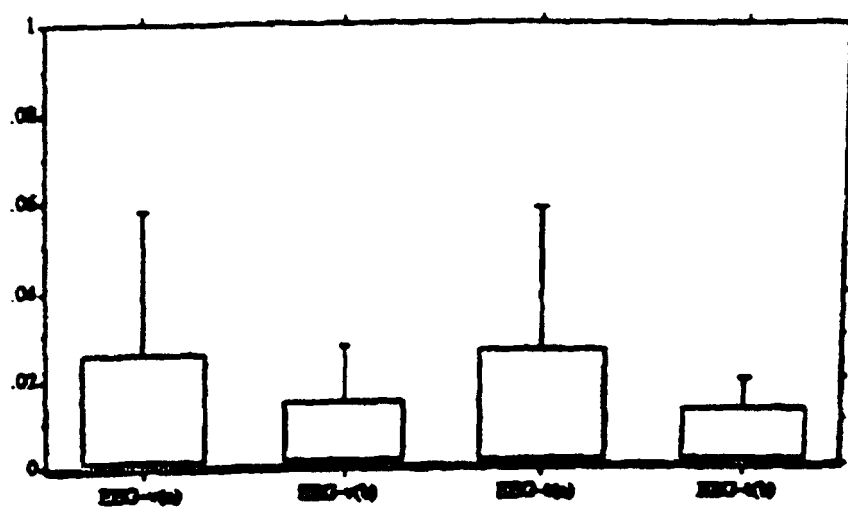
PREGNA-5,16-DIEN-3 β -OL

FIG. 13



PREGNA-5,16-DIEN-3 β -OL

FIG. 14



PREGNA-5,16-DIEN-3 β -OL

FIG. 15

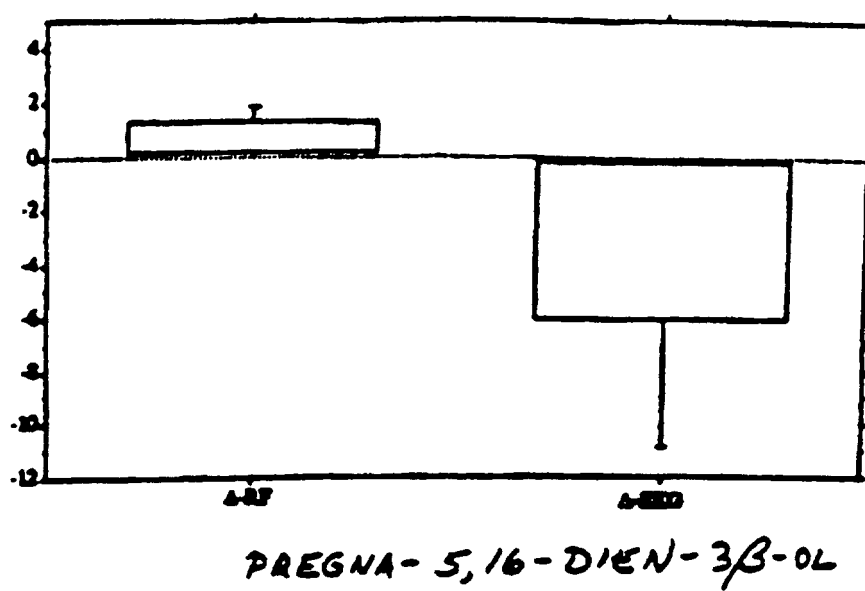
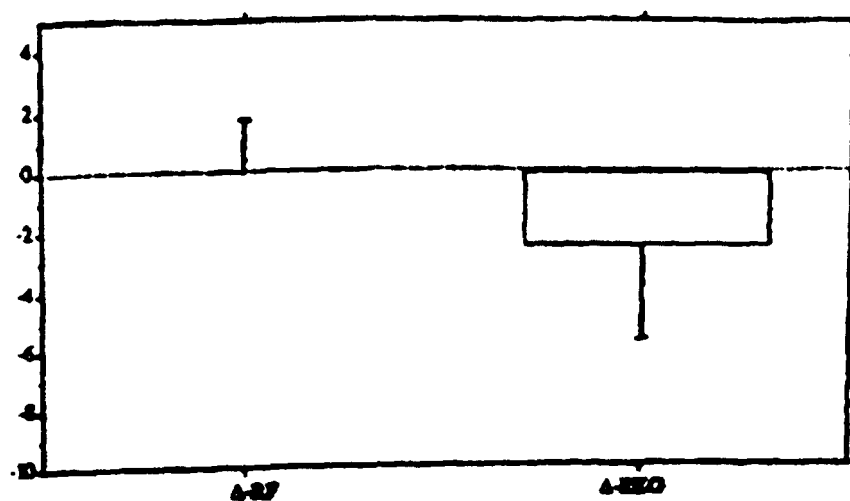
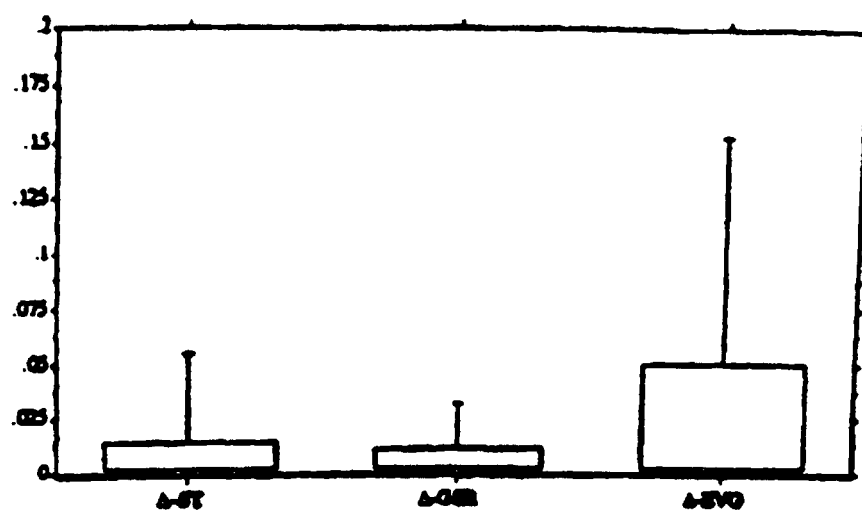


FIG. 16



PREGNA-5,16-DIEN-3 β -OL

FIG. 17



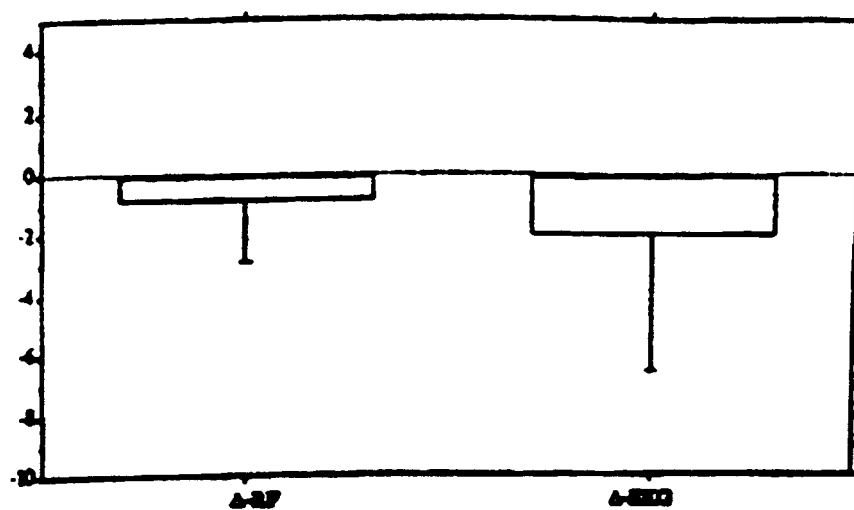
3- METOXI -PREGNA-3,5,20-TRIONA

FIG. 18



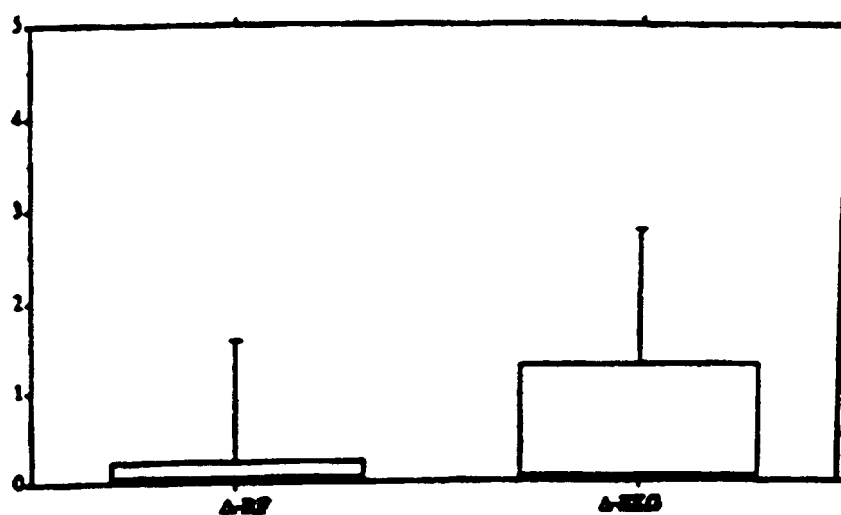
3- METOXI -PREGNA-3,5,20-TRIONA

FIG. 19



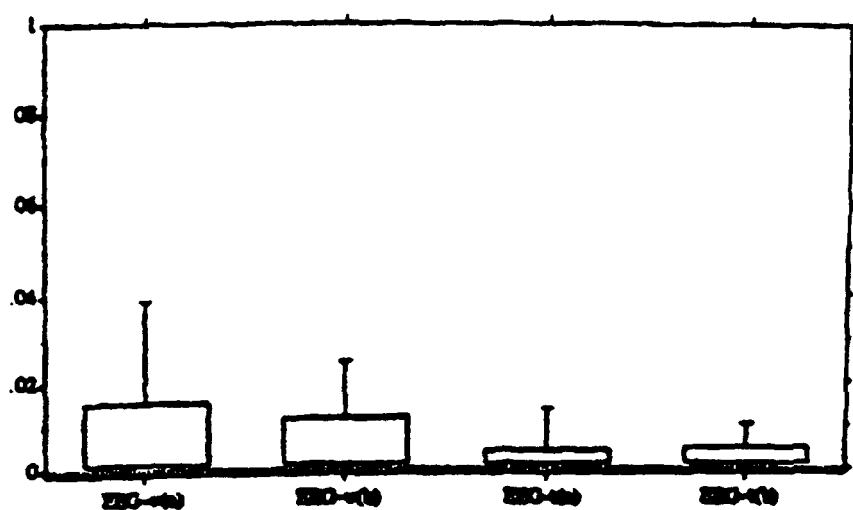
3- METOXI -PREGNA-3,5,20-TRIONA

FIG. 20



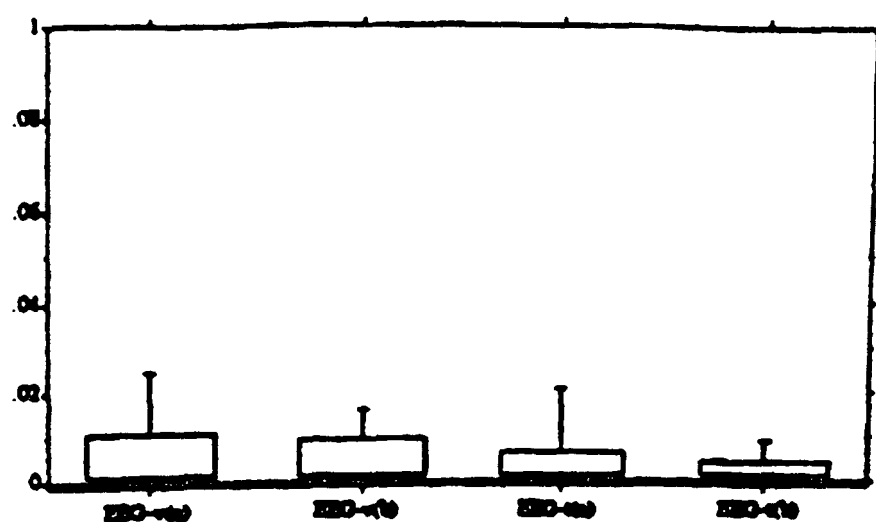
3- METOXI -PREGNA-3,5,20-TRIONA

FIG. 21



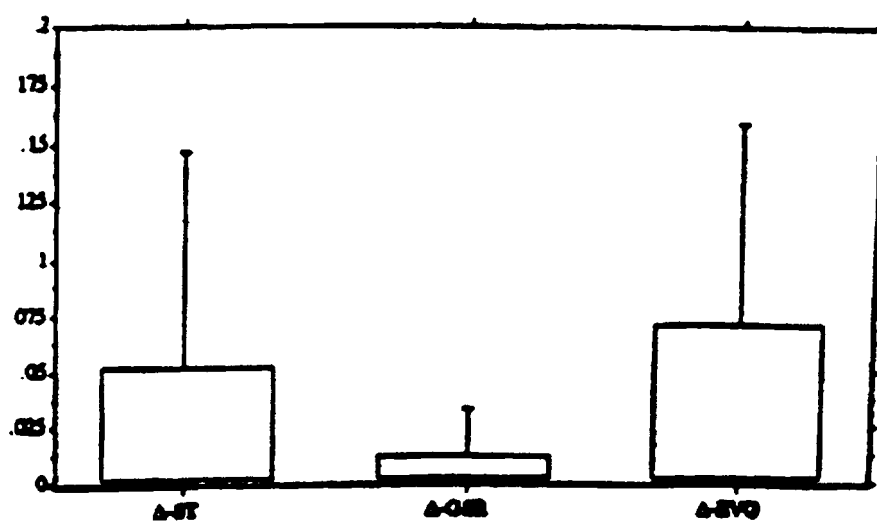
3- METOXI -PREGNA-3,5,20-TRIONA

FIG. 22



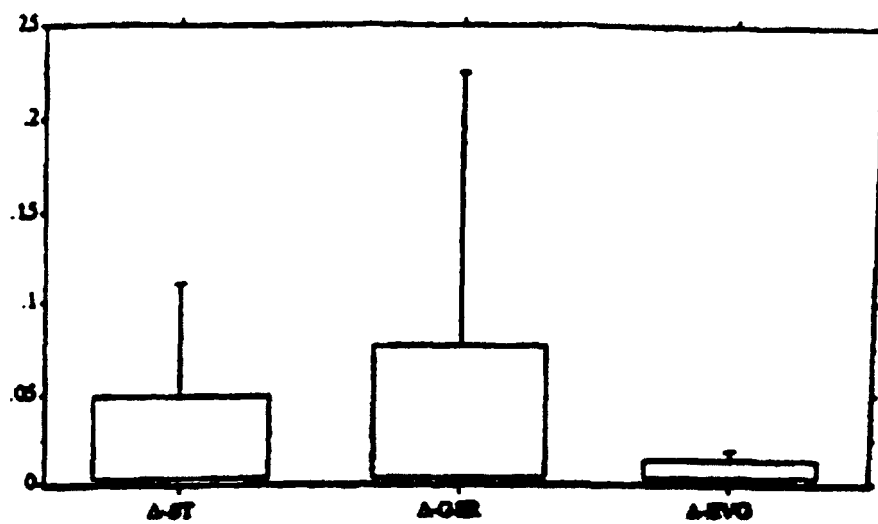
3- METOXI -PREGNA-3,5,20-TRIONA

FIG. 23



PREGNA - 4,20-DIEN-3,6-DIONA

FIG 24



PREGNA-4,20-DIEN-3,6 DIONA

FIG. 25

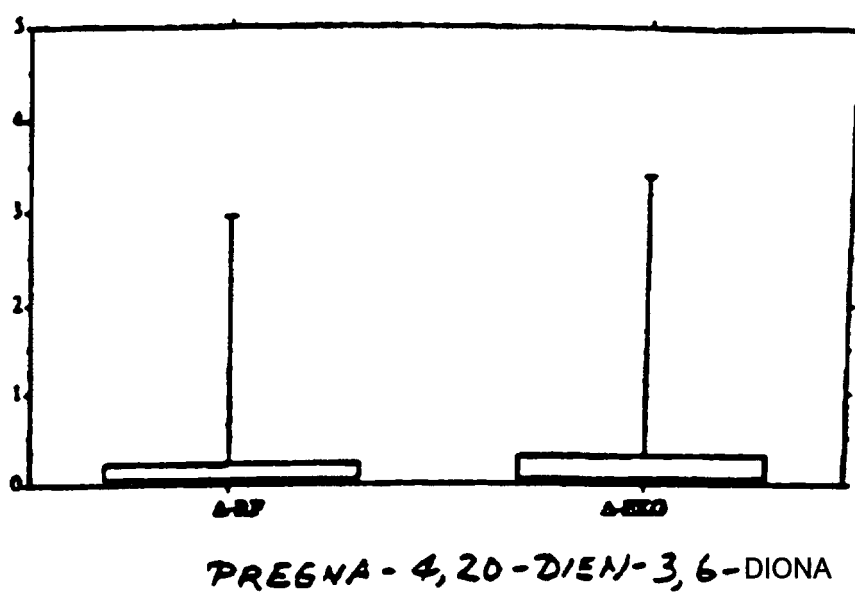


FIG. 26

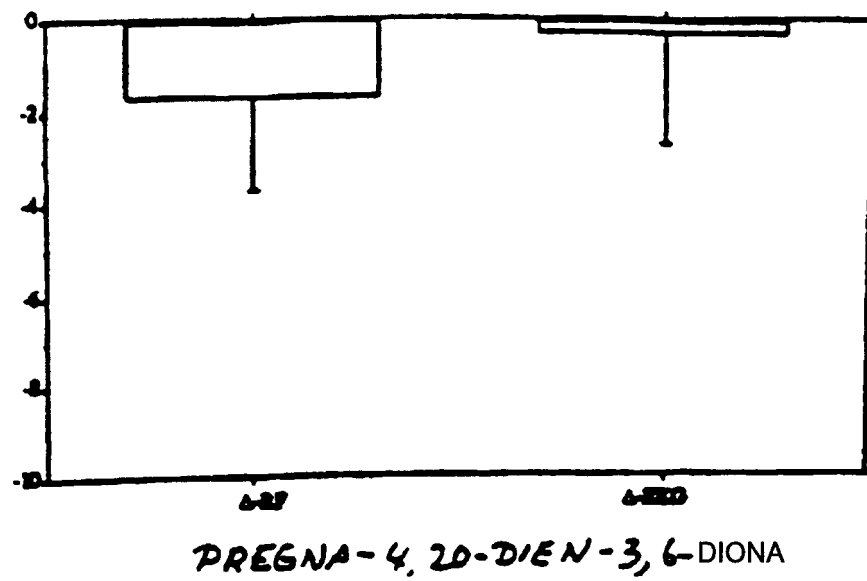


FIG. 27

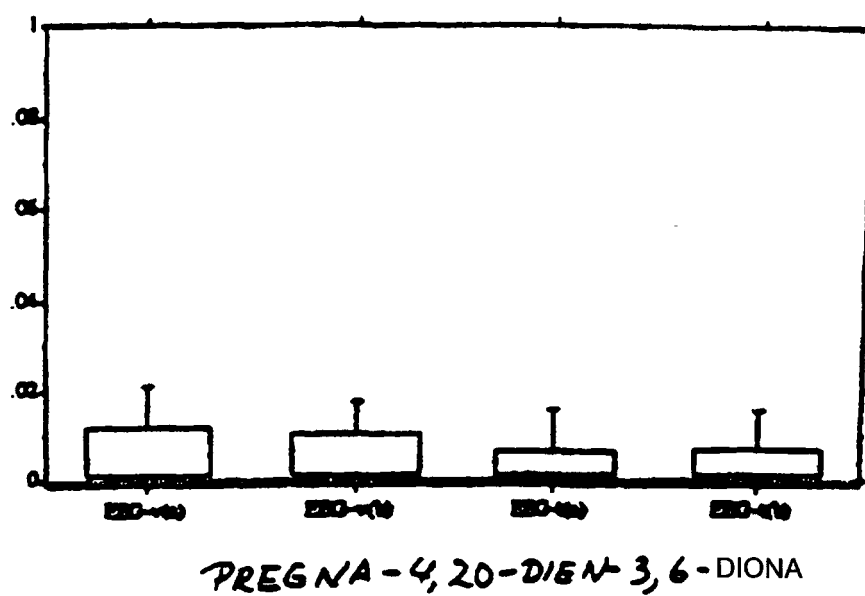


FIG 28

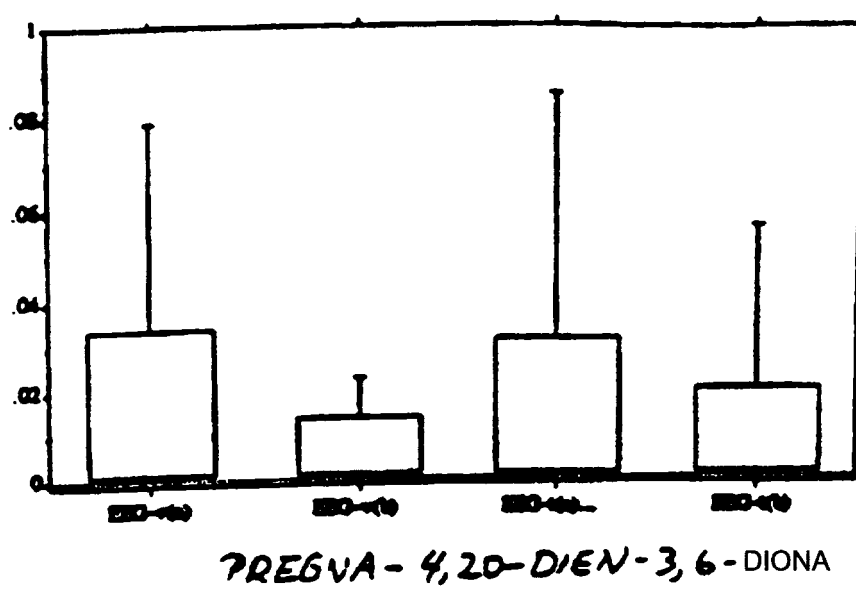


FIG. 29

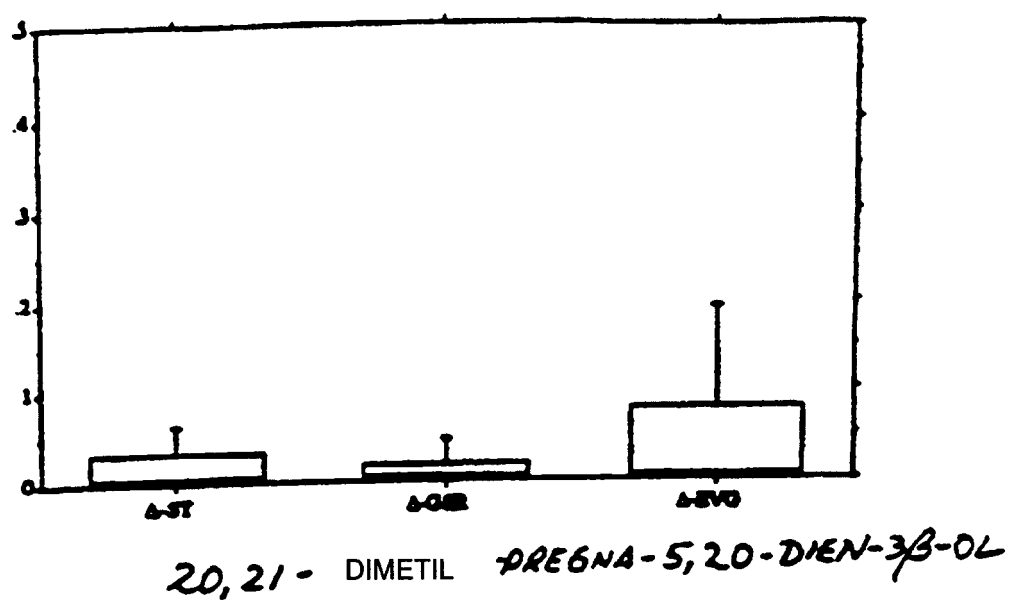
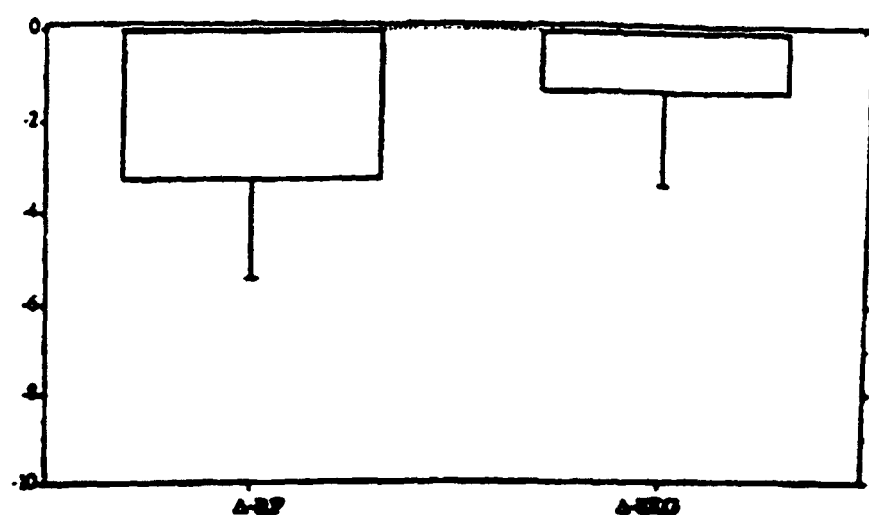
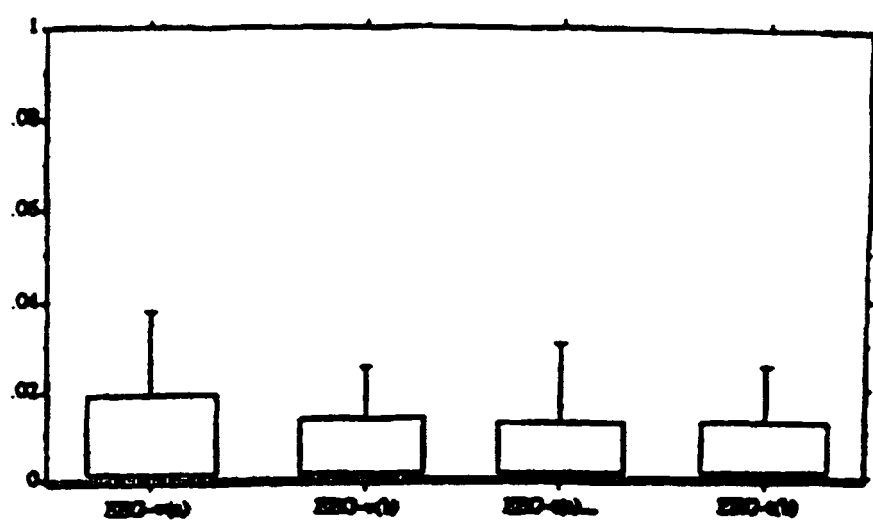


FIG. 30



20,21 - DIMETIL - PREGNA-5,20-DIEN-3 β -OL

FIG. 31



20, 21- DIMETIL -PREGNA-5, 20-DIEN-3 β -OL

FIG. 32

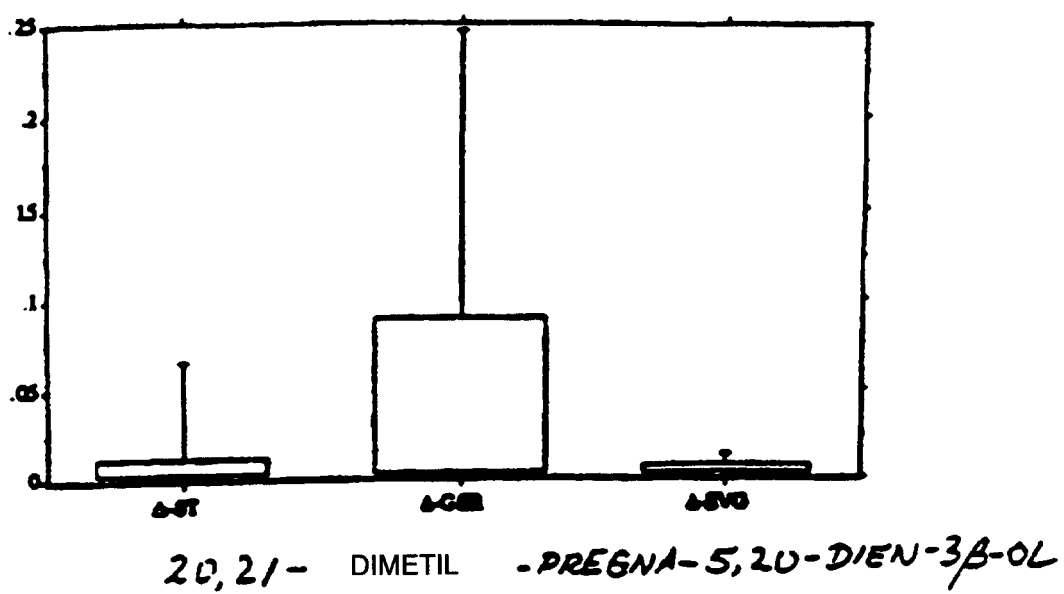
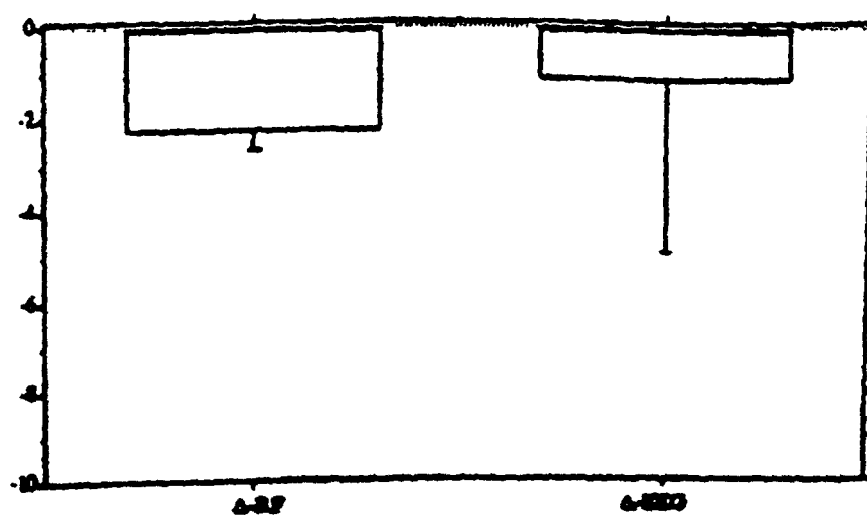


FIG 33



20,21 - DIMETIL -PREGNA-5,20-DEN-3 β -OL

FIG. 34

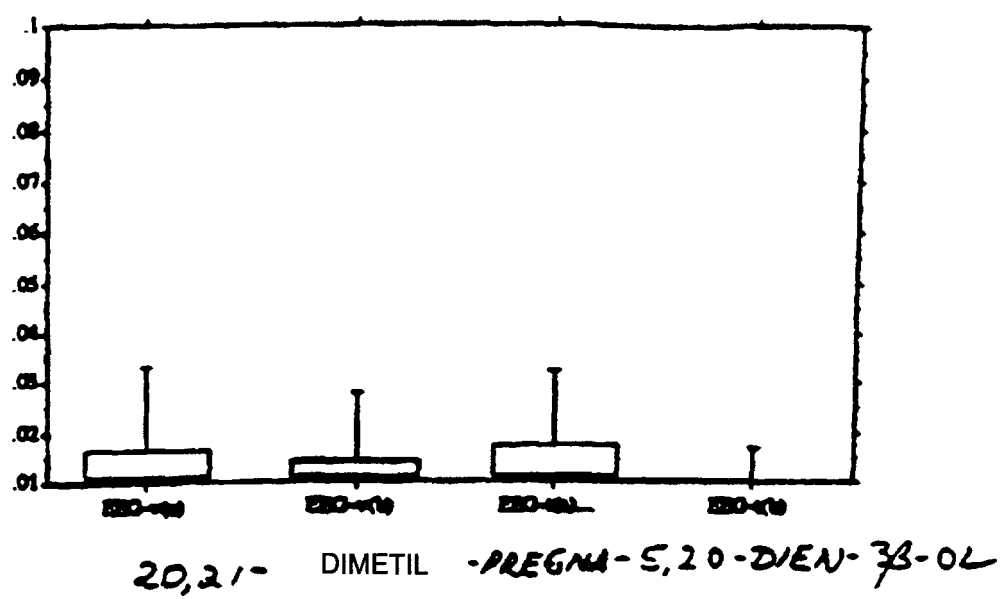


FIG. 35

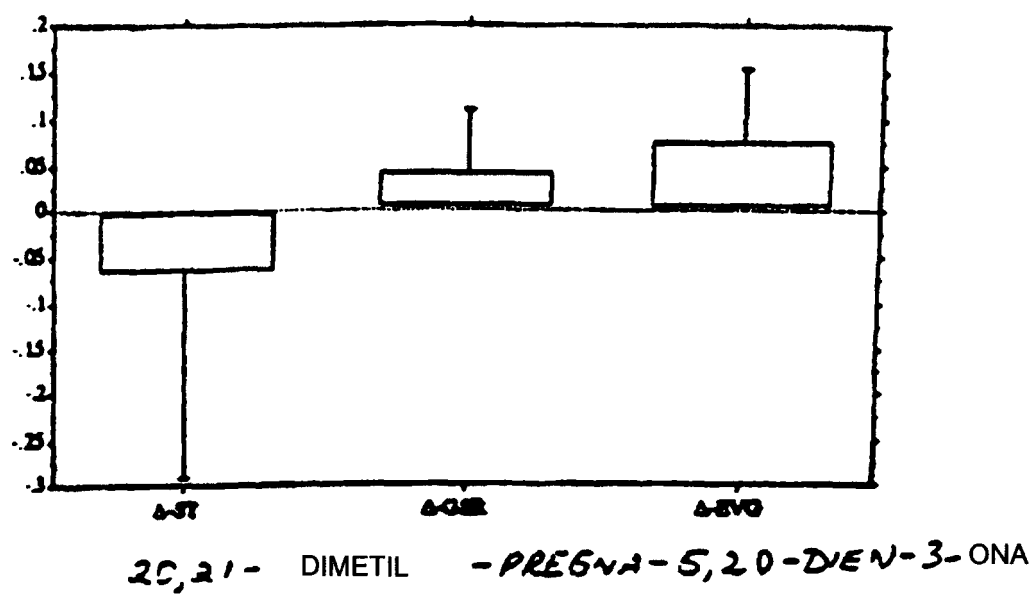


FIG. 26

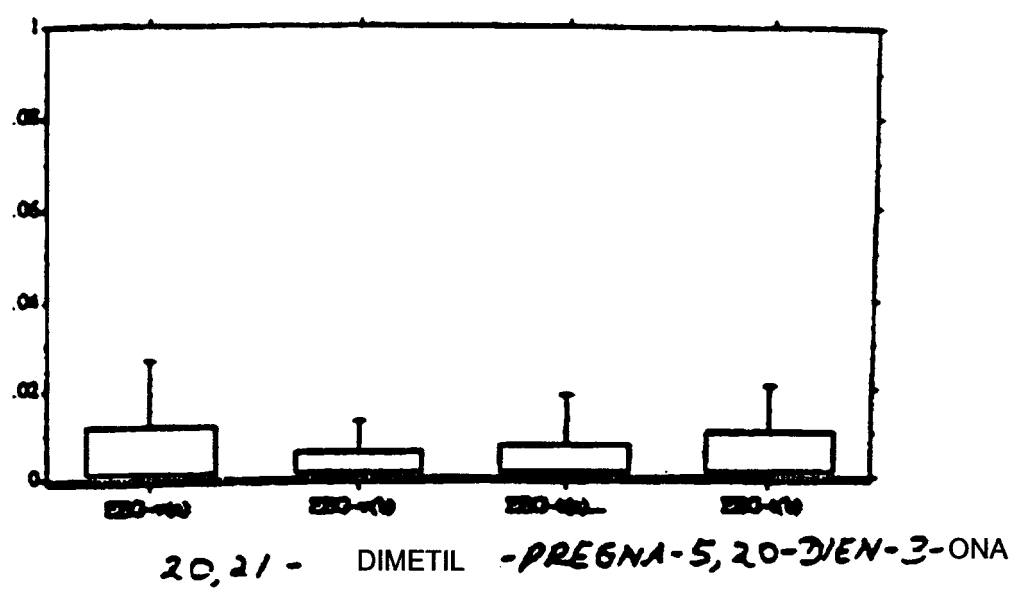


FIG 37

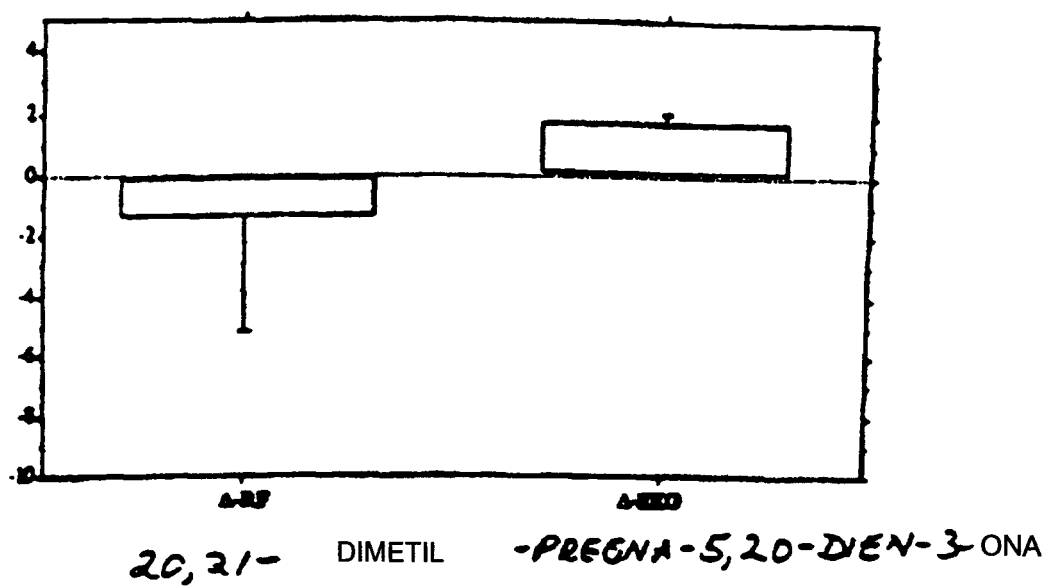


FIG 33

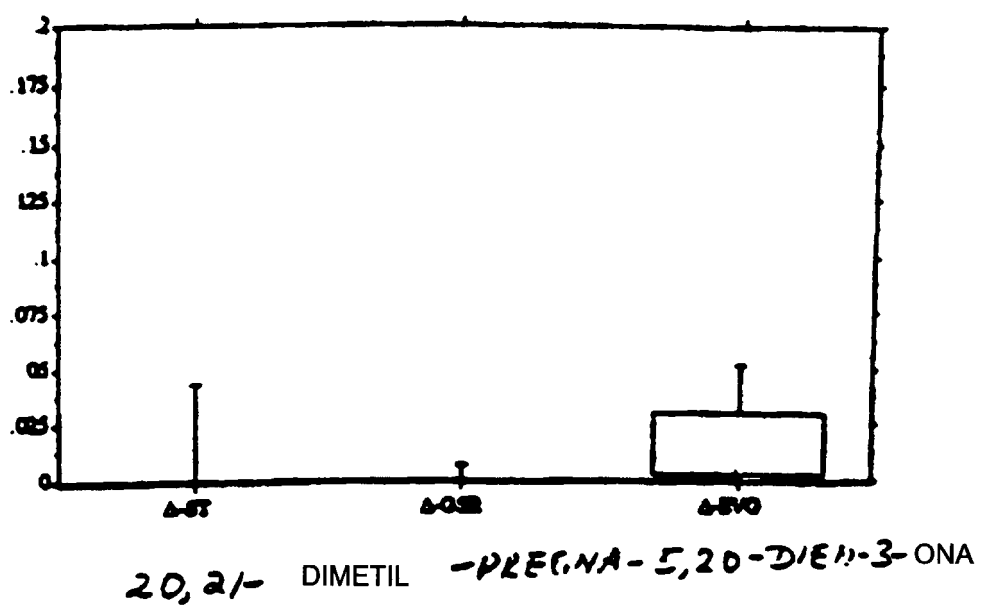
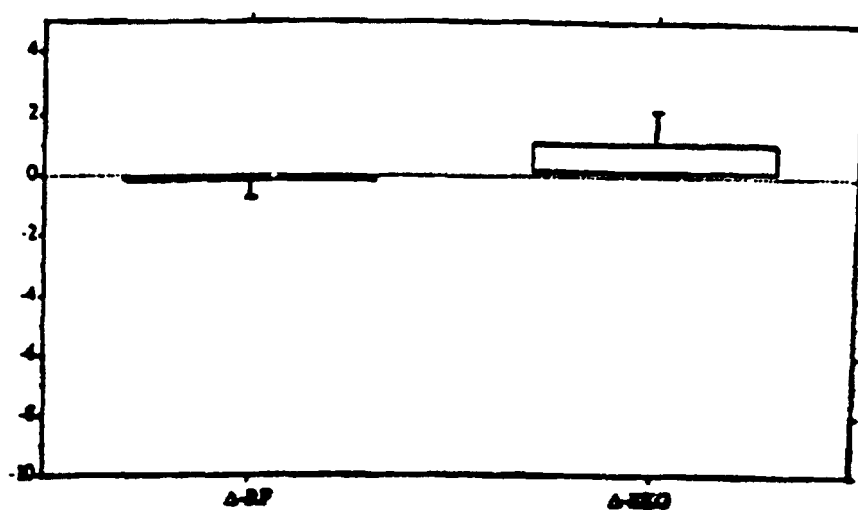


FIG 39



20,21- DIMETIL :PREGNA-5,20-DIEN-3-ONA

FIG. 40

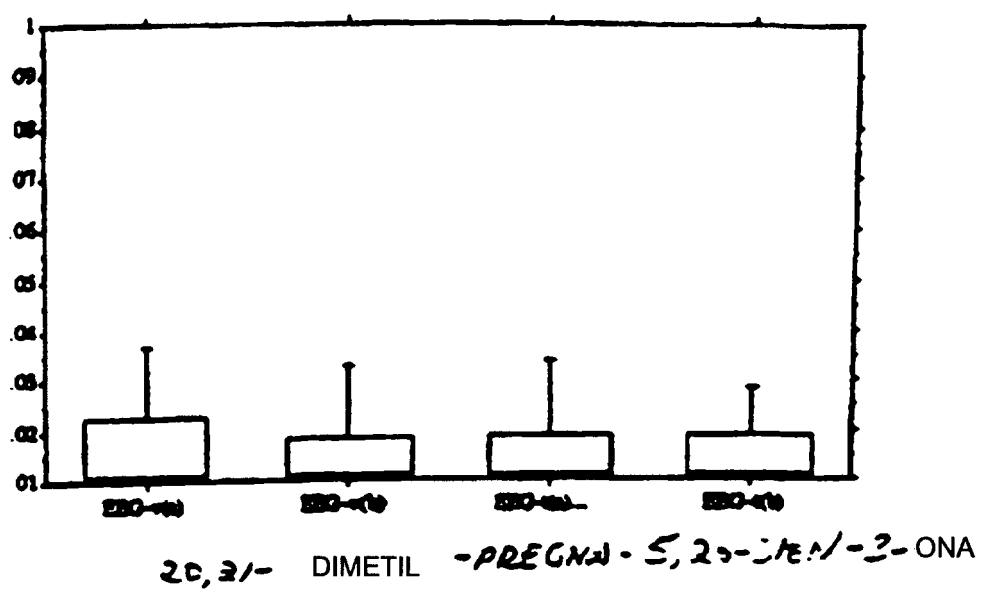


FIG. 41

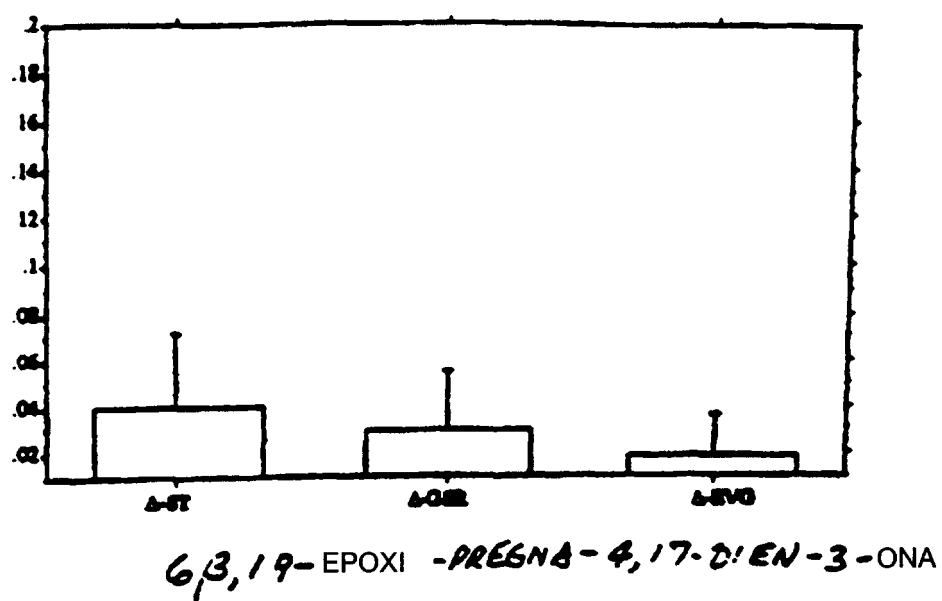
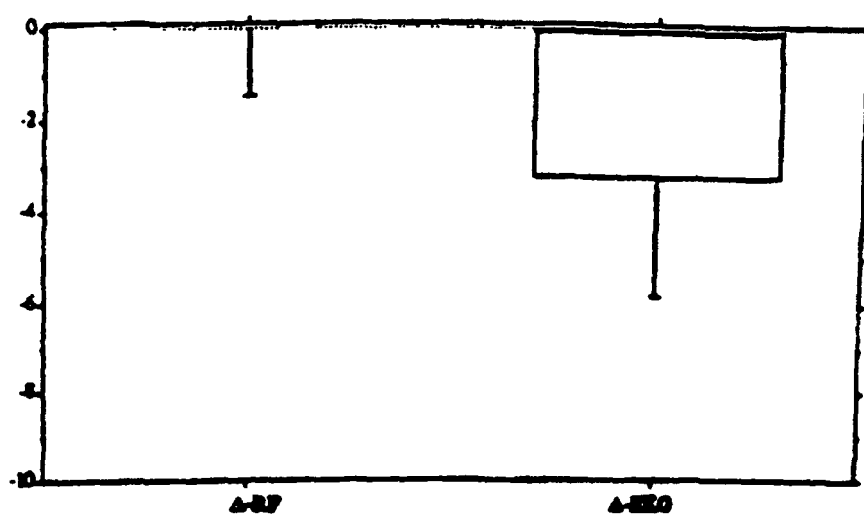
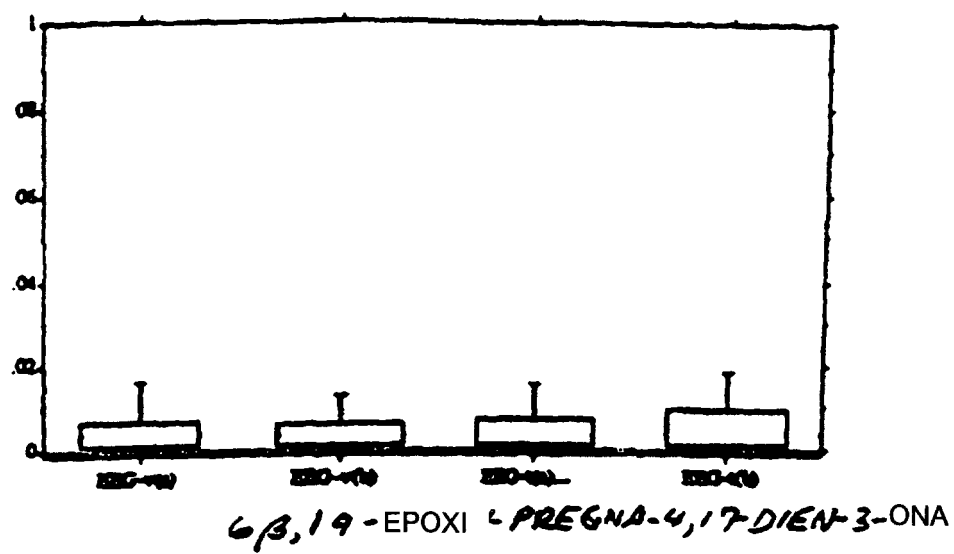


FIG. 42

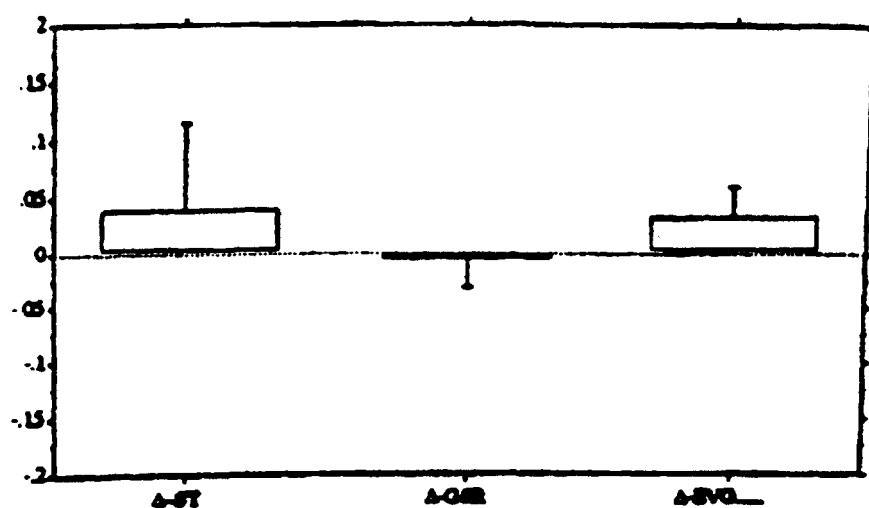


6 β ,19-EPOXI -PREGNA-4,17-DIEN-3 ONA

FIG 43



F.5 44



6 β ,9- EPOXI - PREGNAN-4,17-DIEN-3-ONA

Fig 45

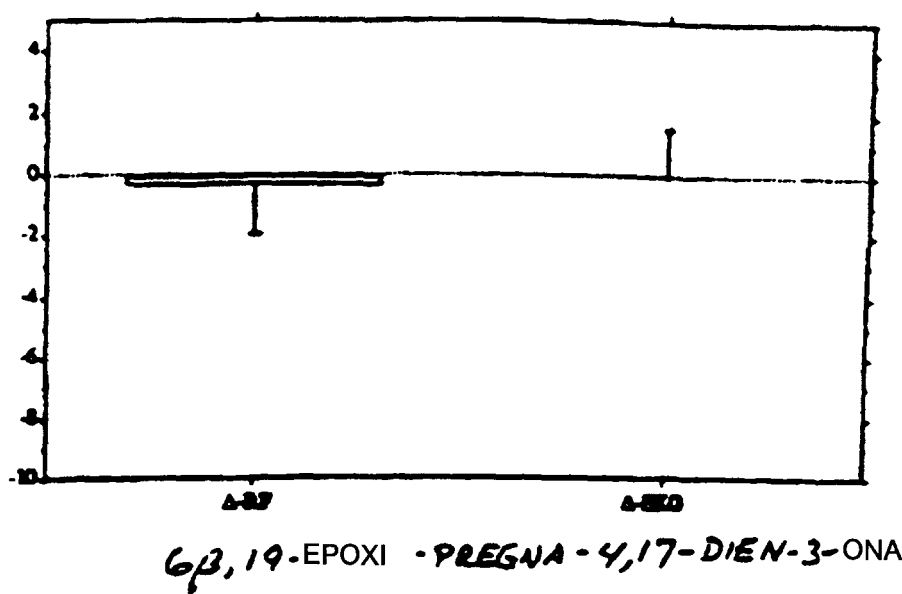
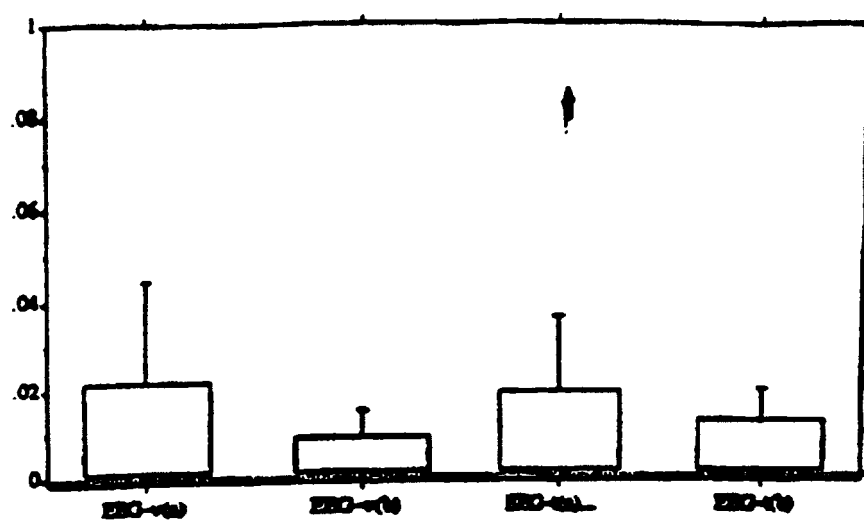


Fig. 46



6,3,19-EPOXI -PREGNA-4,17-DIENE-3-ONA

Fig 47

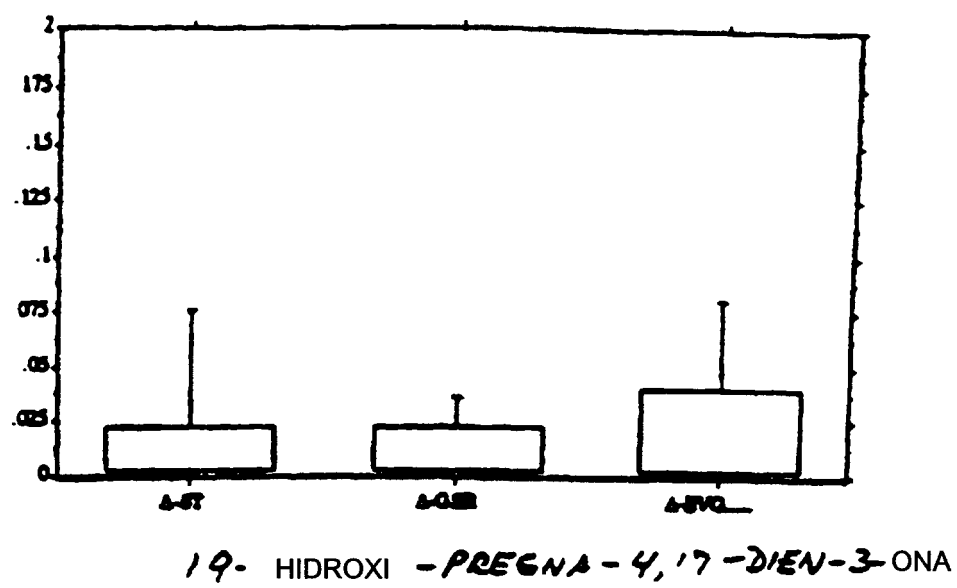


FIG. 48

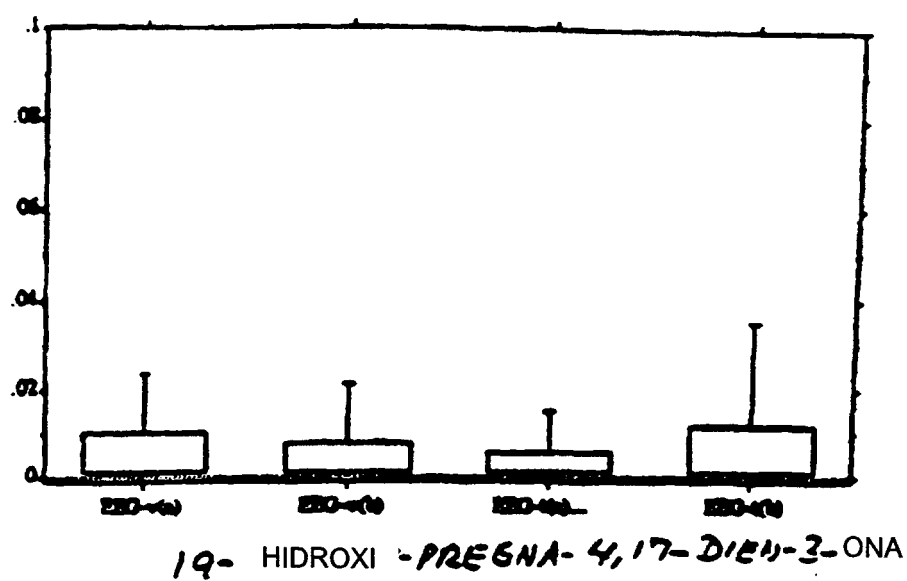
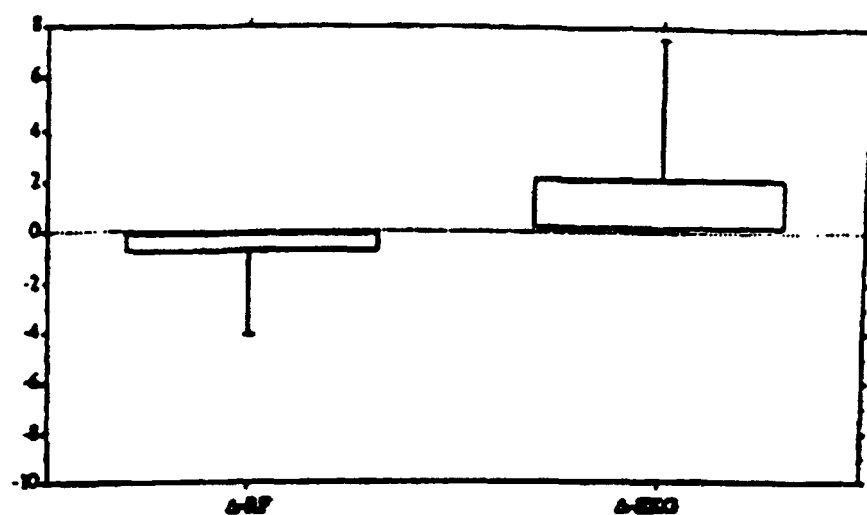
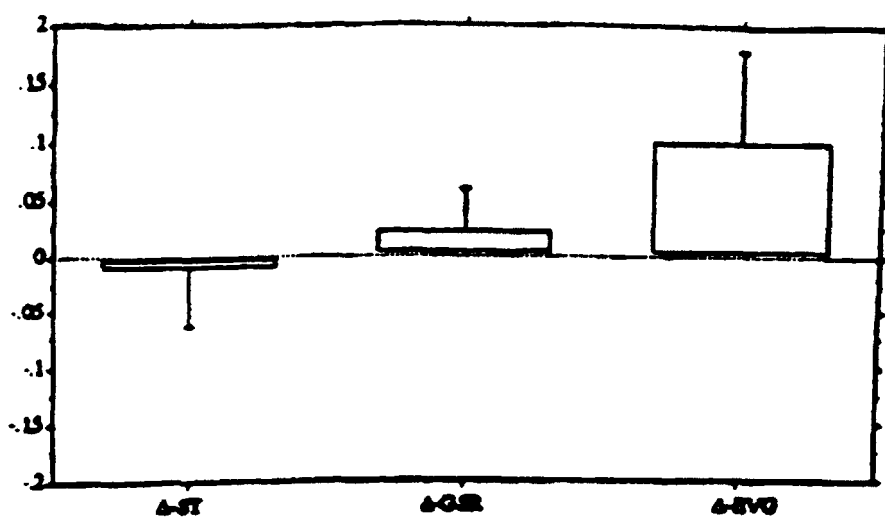


FIG 49



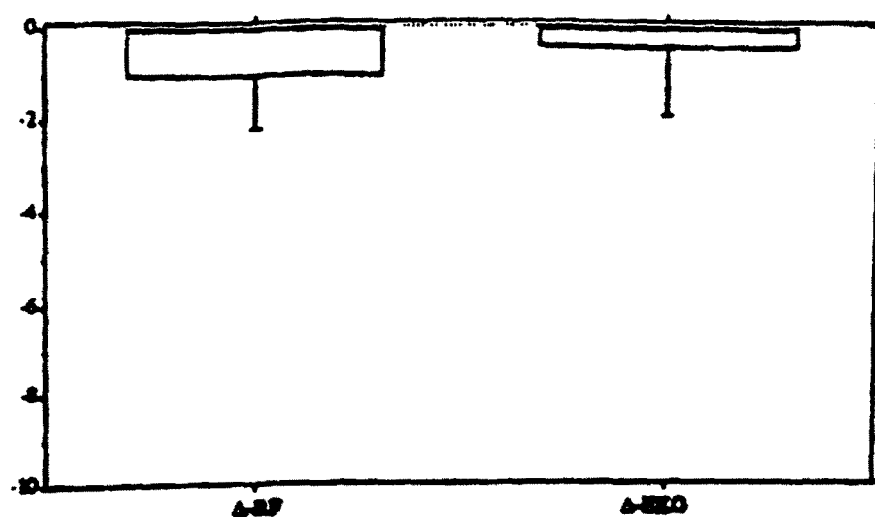
14- HIDROXI - PREGNA-4,17-DIEN-3-ONA

FIG. 50



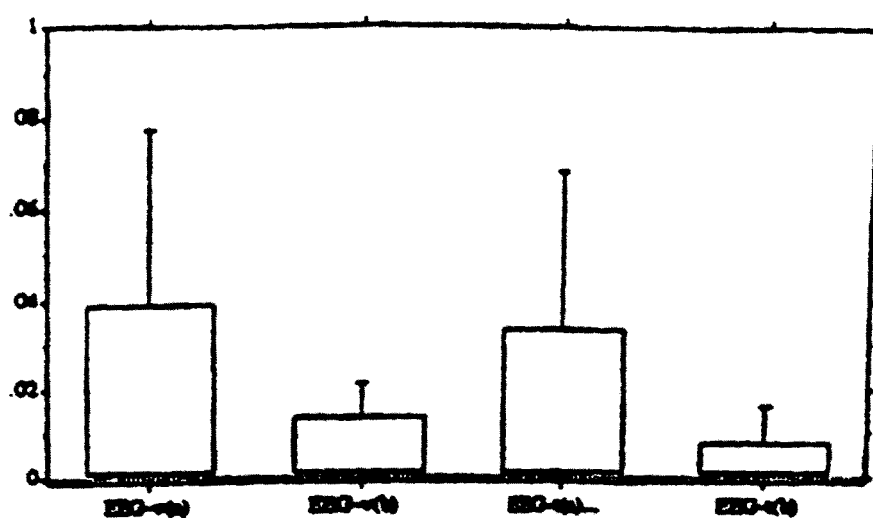
19- HIDROXI -PREGNA-4,17-DIEN-3-ONA

FIG. 51



19- HIDROXI - PREGNA-4,17-DIEN-3-ONA

FIG 52



19- HIDROXI 4-PREGN-4,17-DIEN-3-ONA

FIG 53

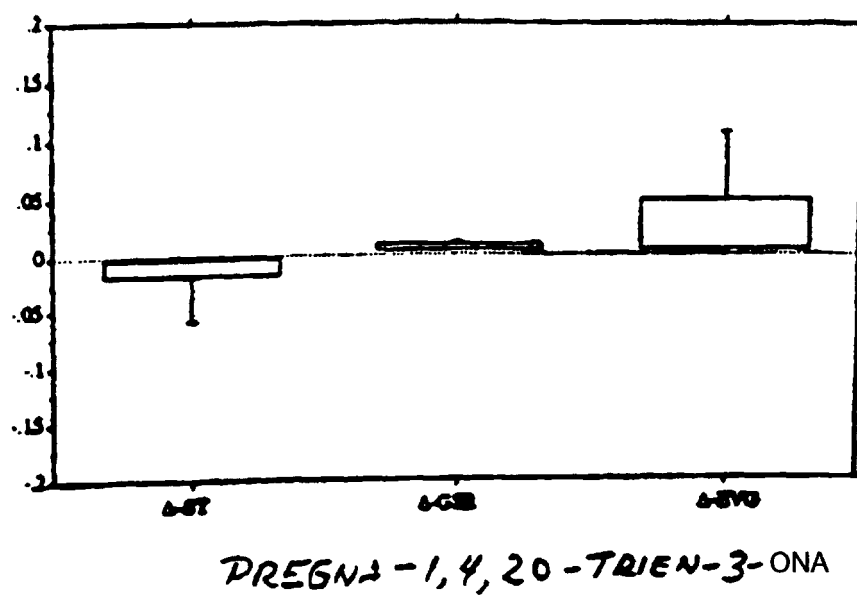


Fig 54

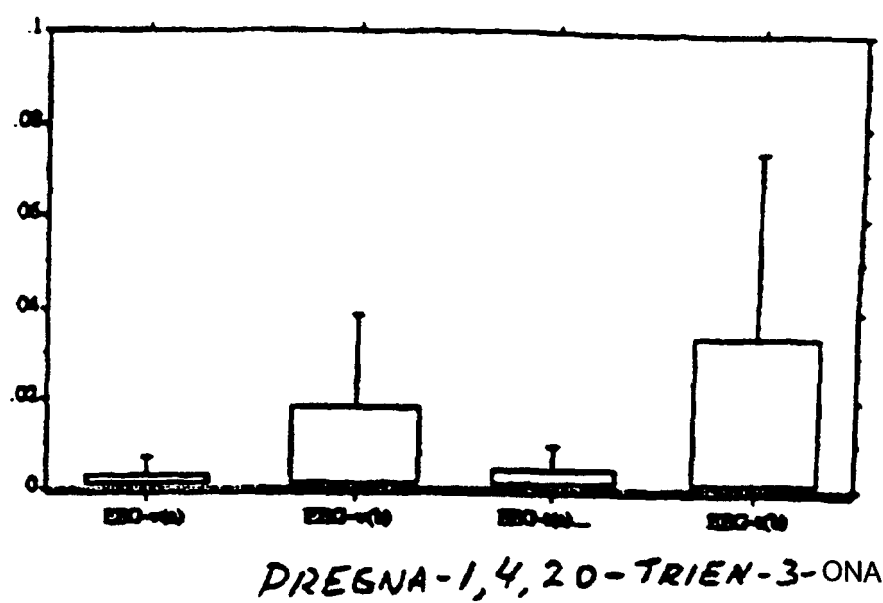
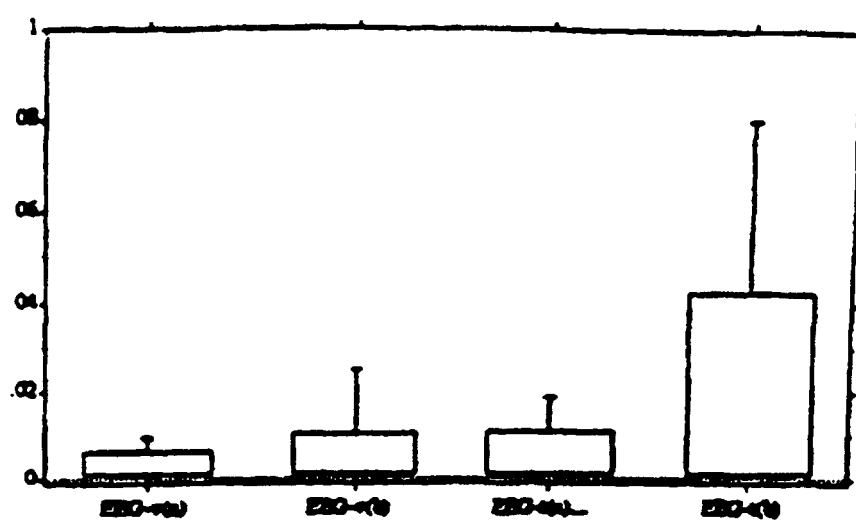
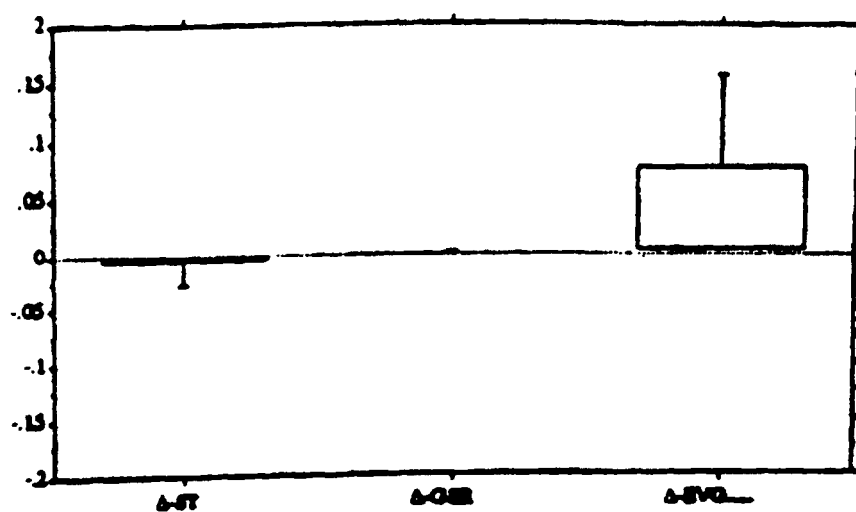


FIG. 55



PREGNA-4,20-DIEN-6 β -OL-3-ONA

Fig 56



DREGAN - 4,20-DIEN- β -OL-3-ONA

FIG 57

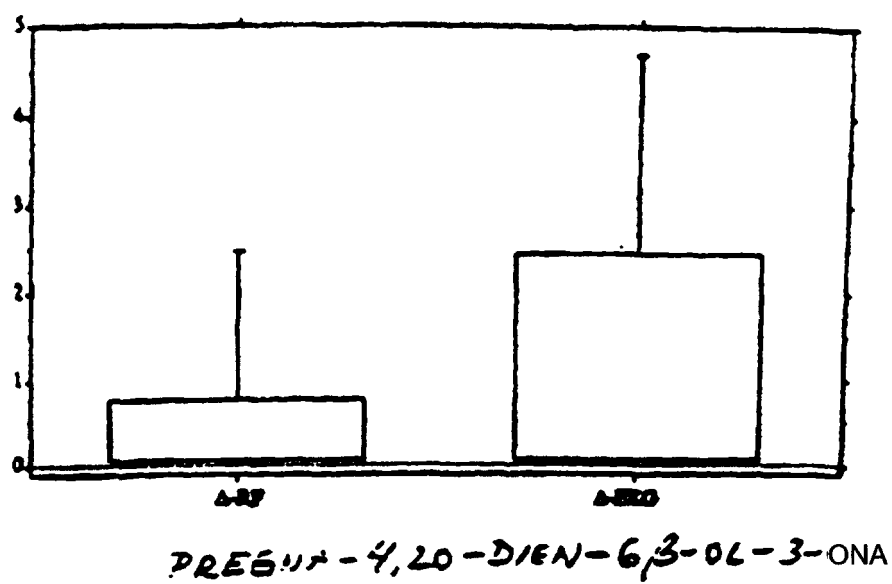


FIG. 58

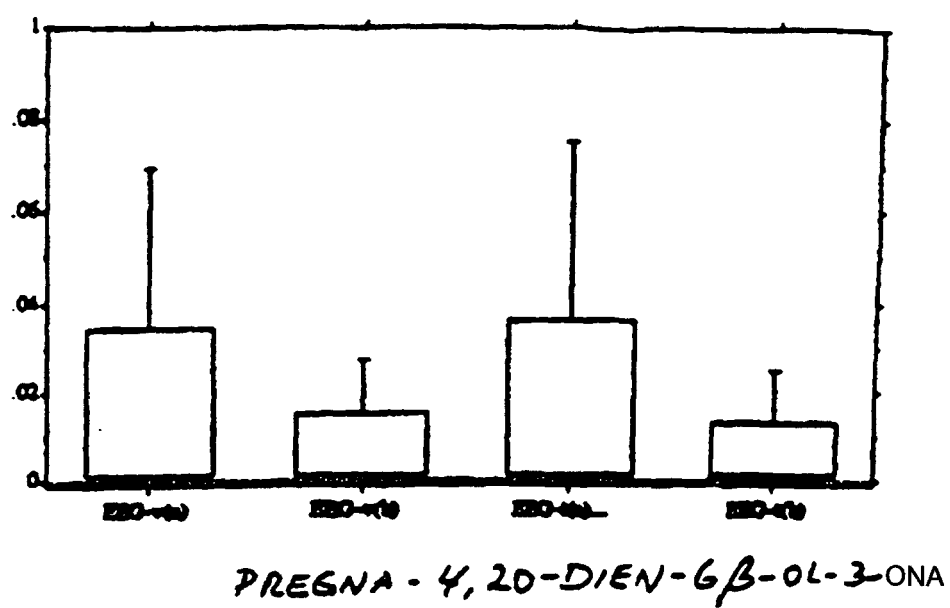


FIG. 59

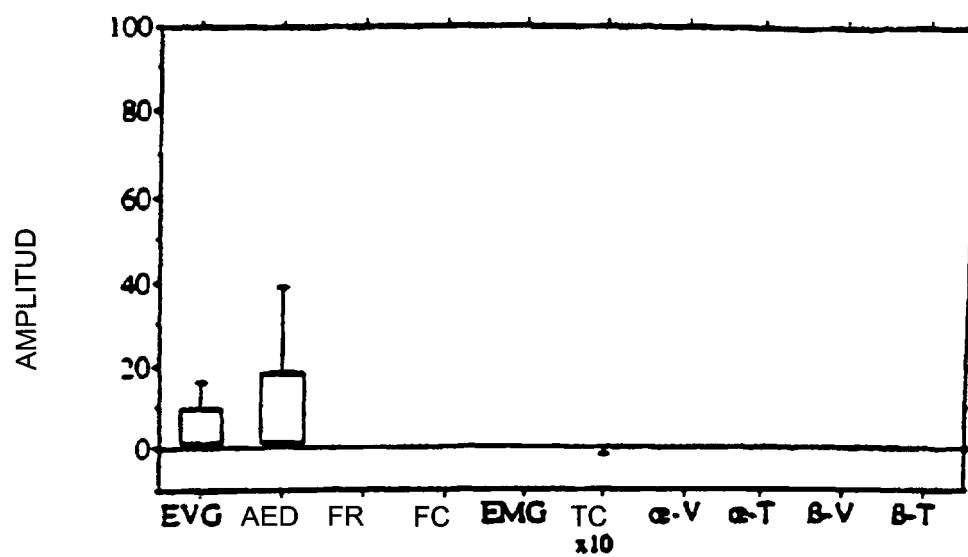


FIG 60

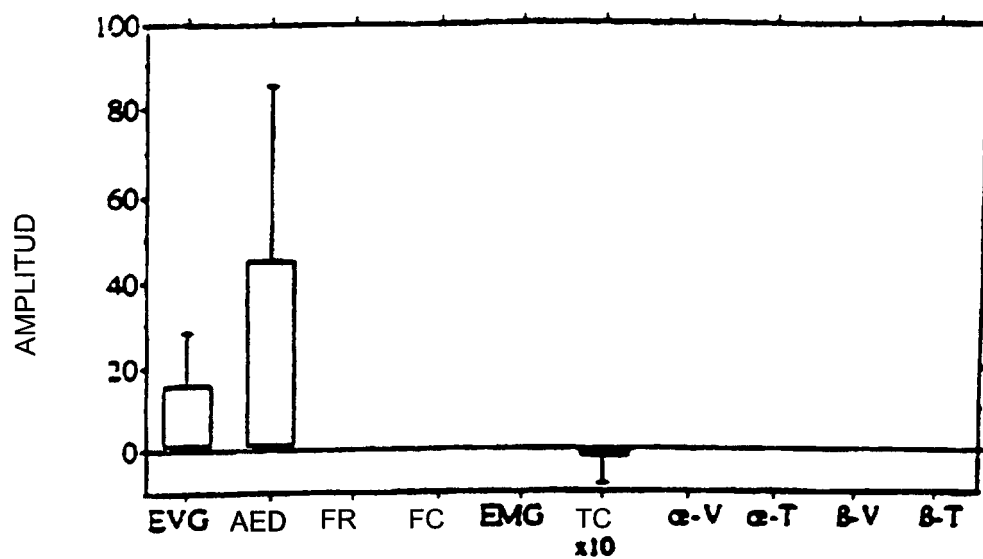


FIG. 61

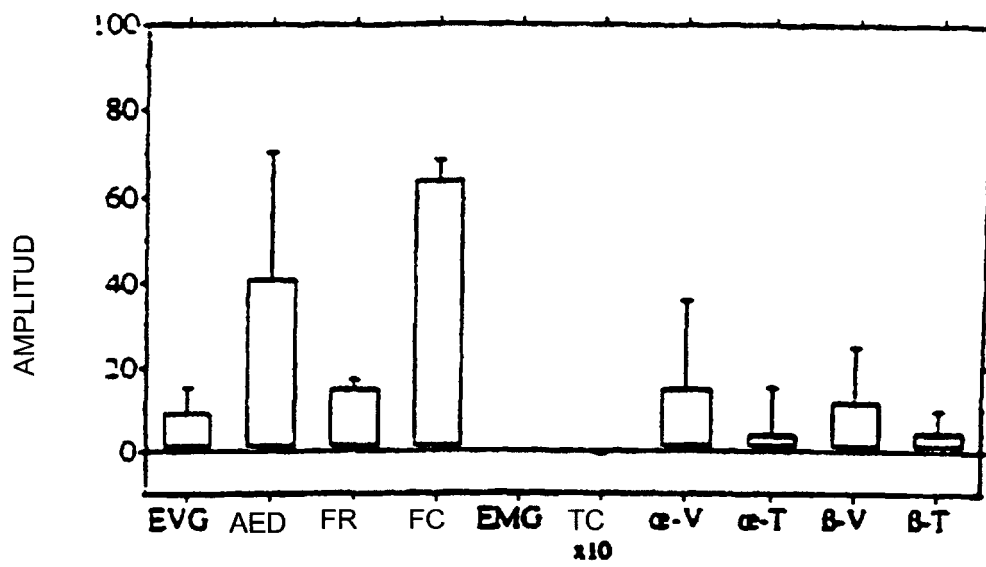


FIG. 62

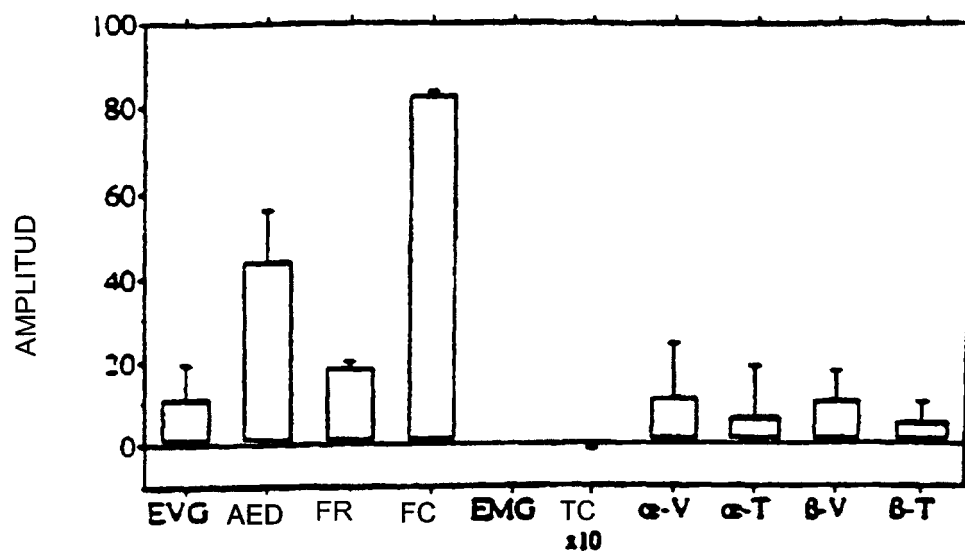


FIG. 63

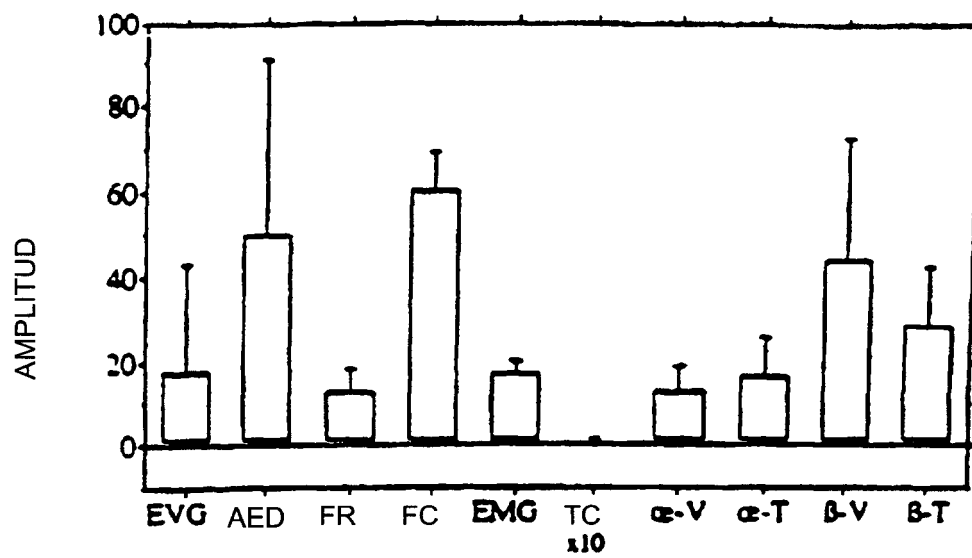


FIG. 64

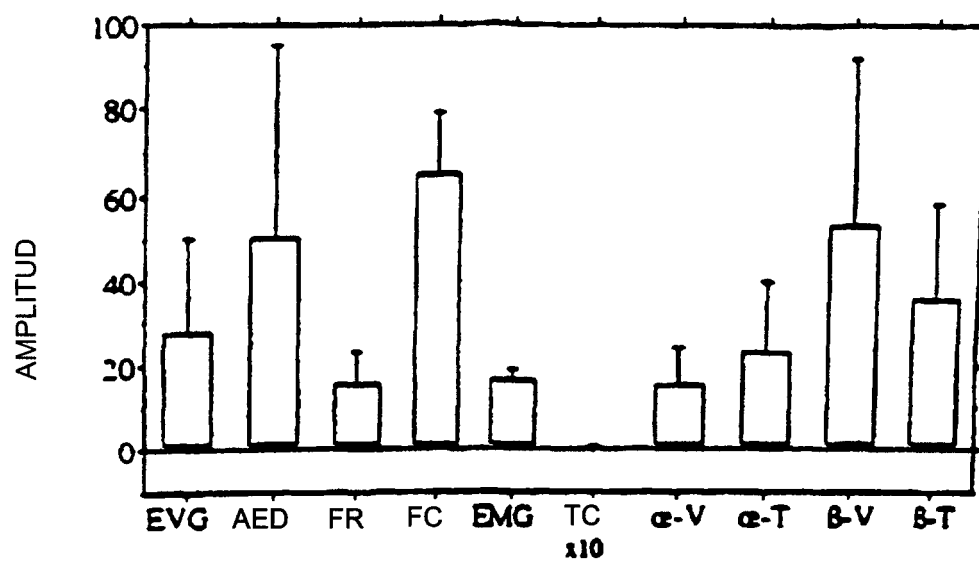


FIG. 65

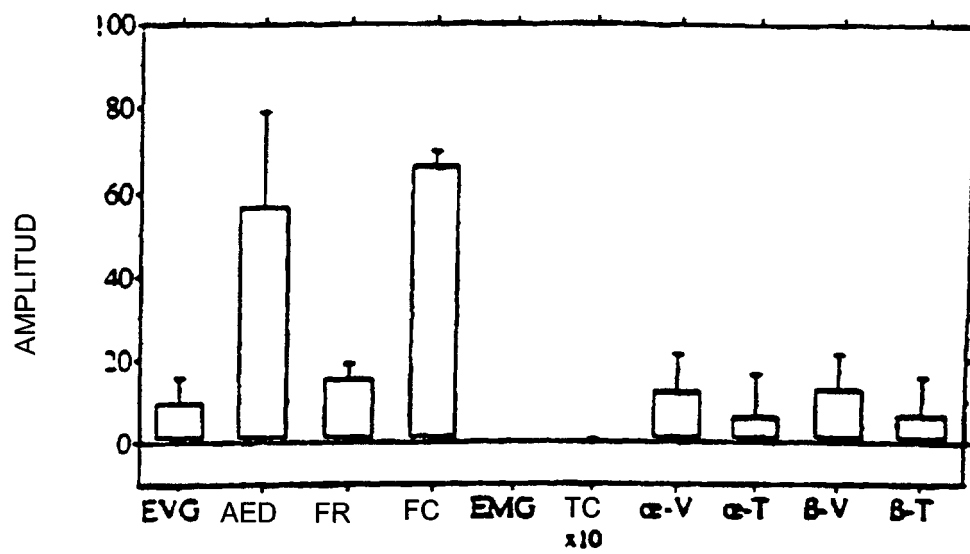


FIG. 66

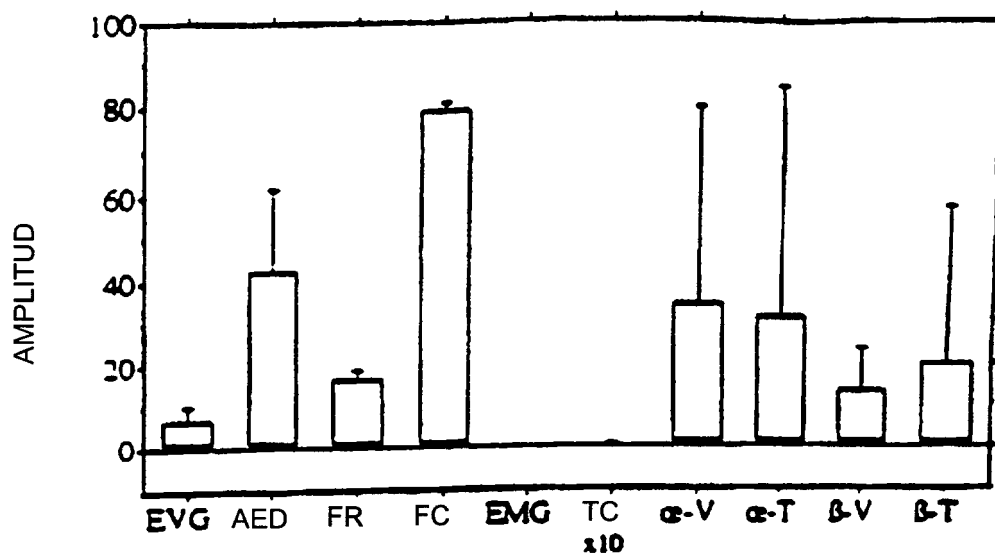


FIG 67

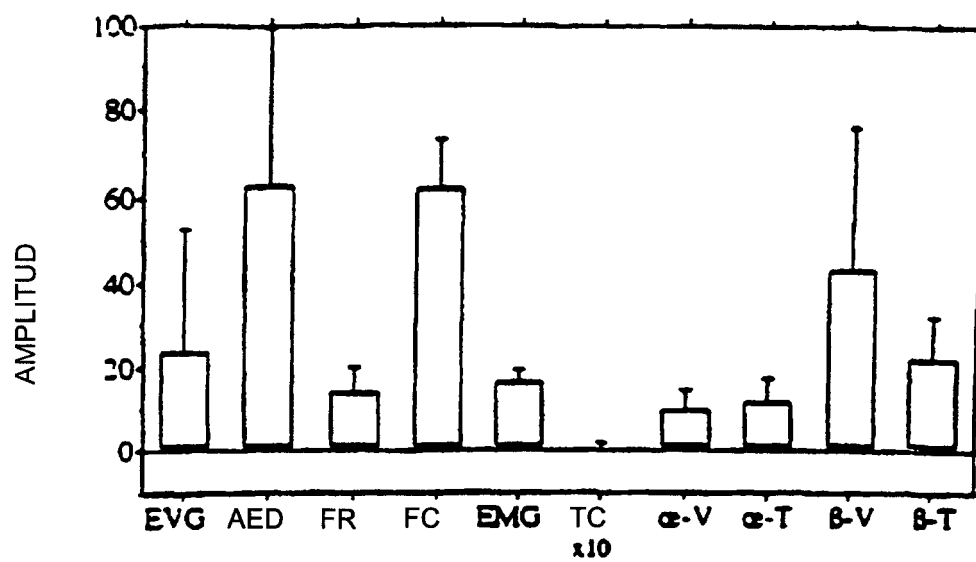


FIG. 6B

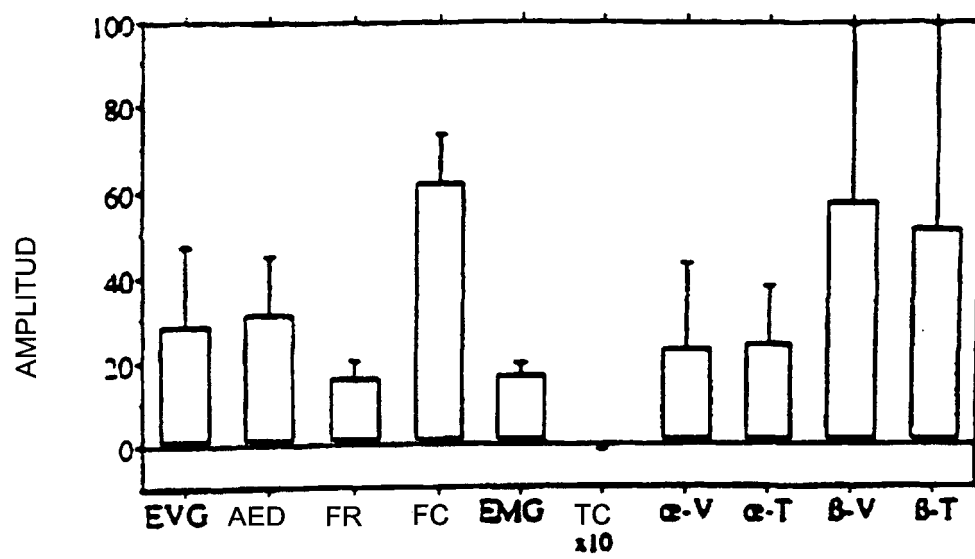


FIG. 69

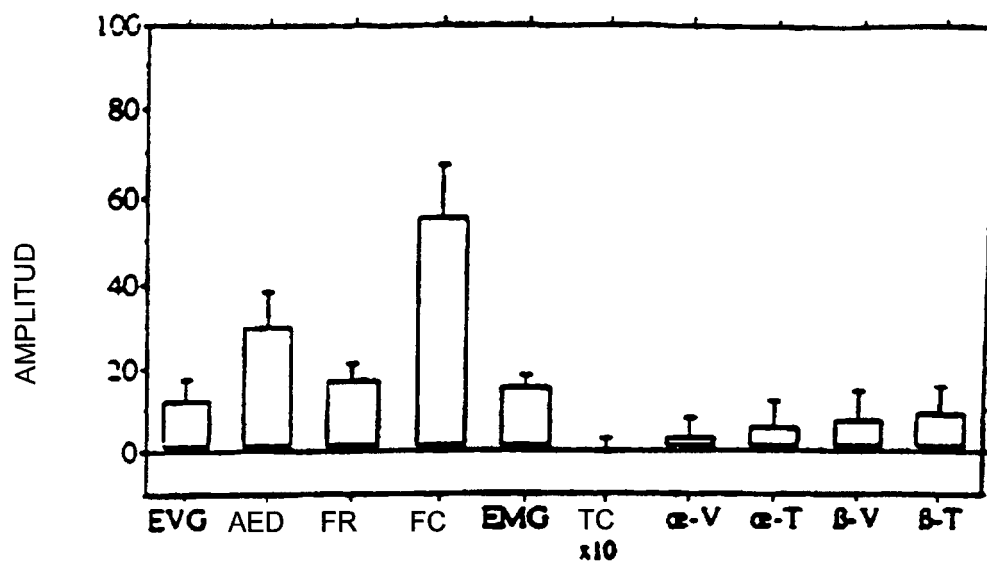


FIG 70

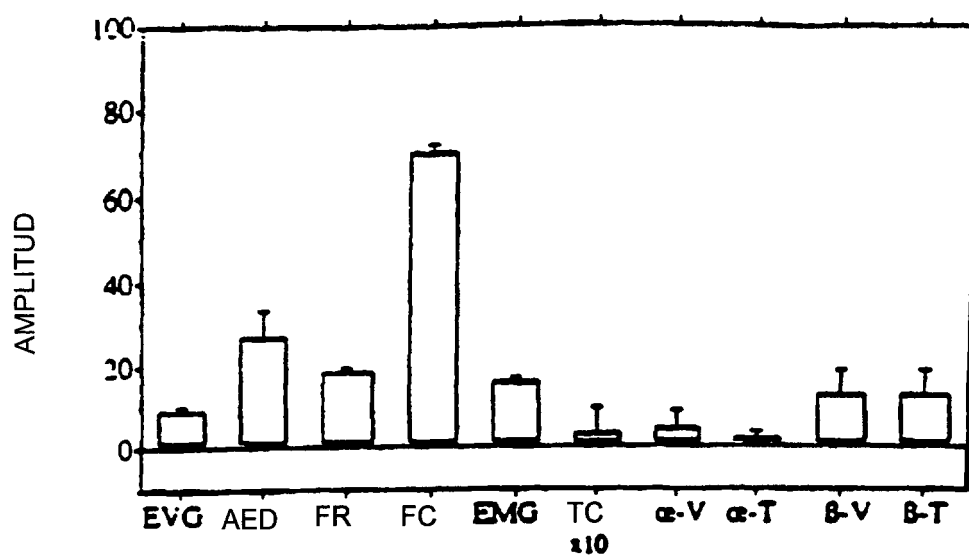


FIG. 71

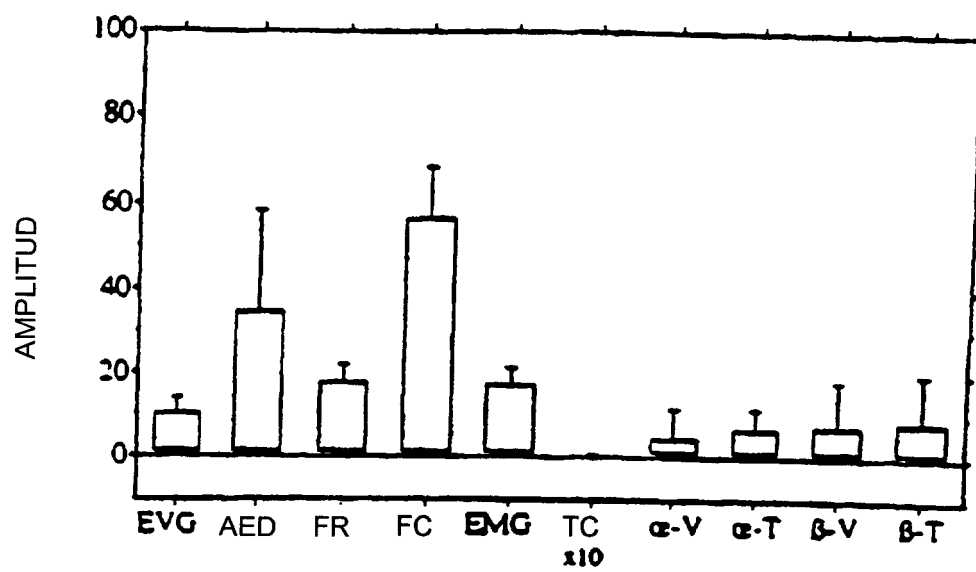


FIG. 72

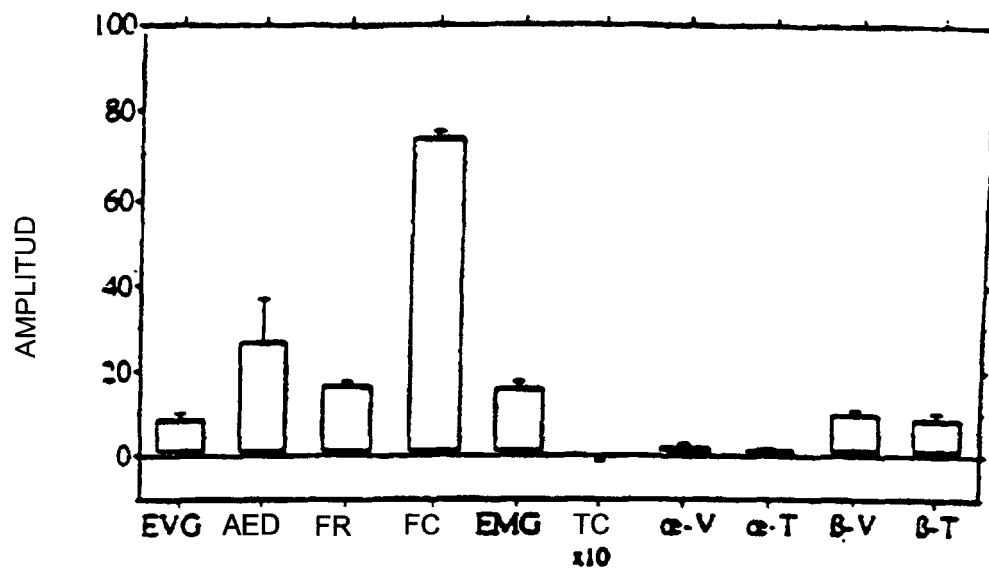


FIG. 73

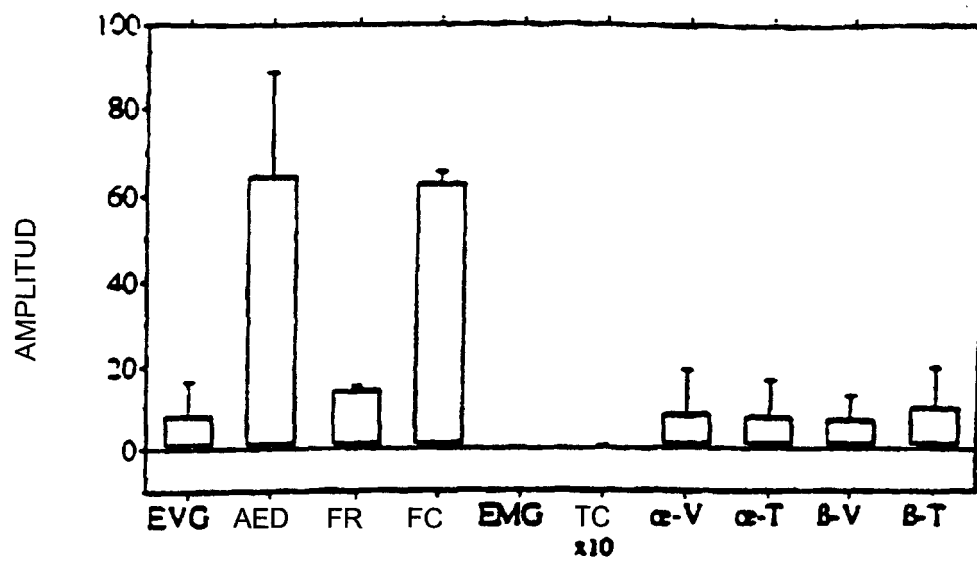


FIG. 74

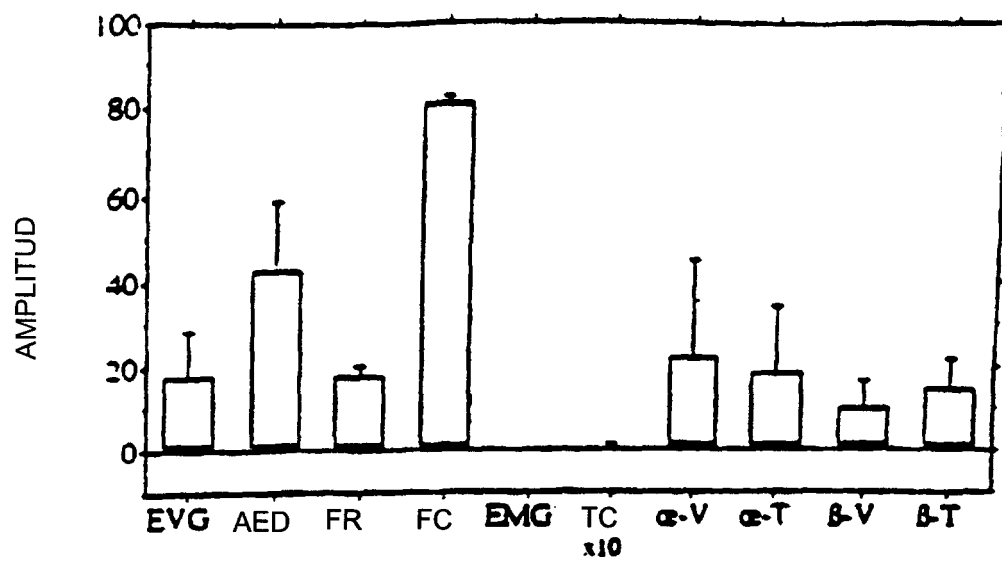


FIG. 75

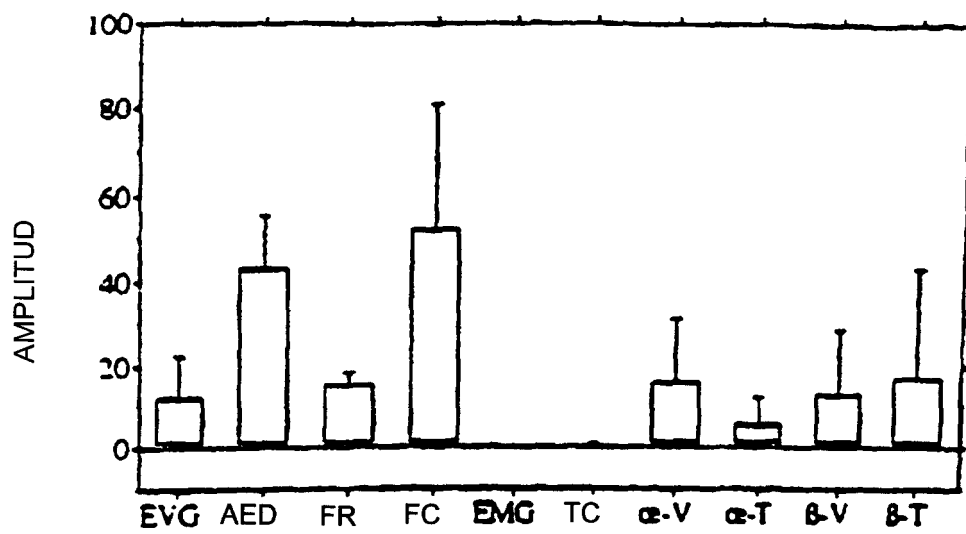


FIG. 76

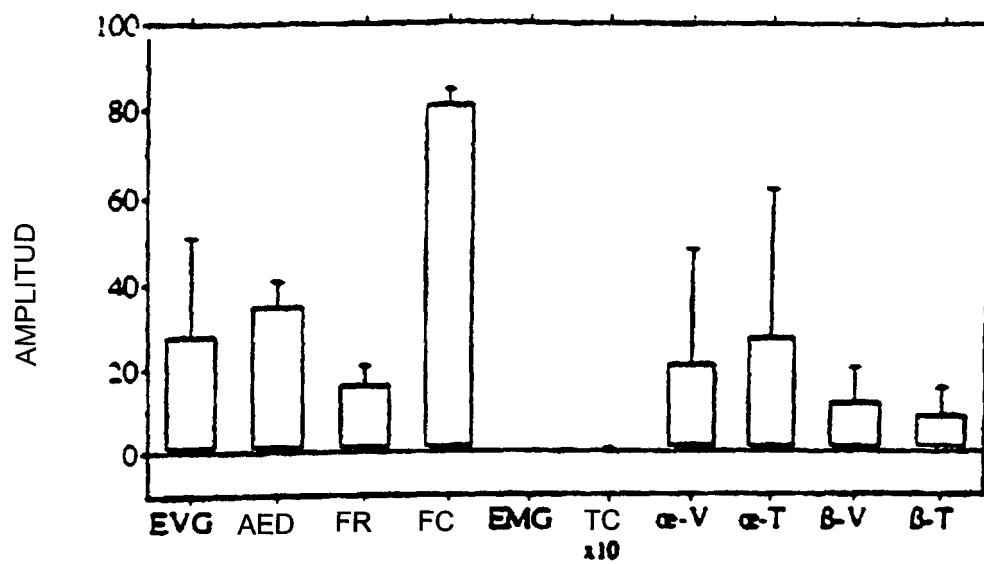


FIG. 77

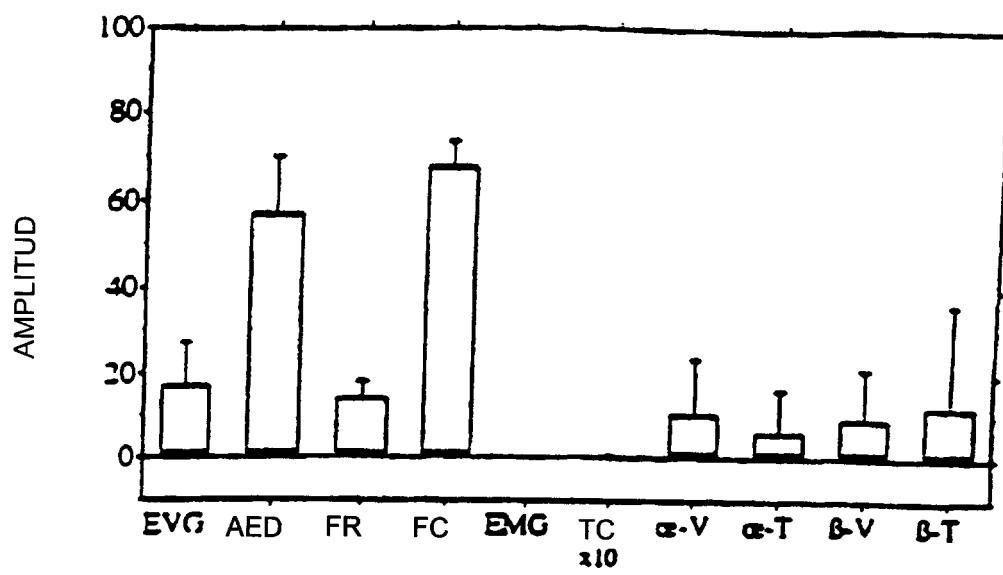


FIG. 7B

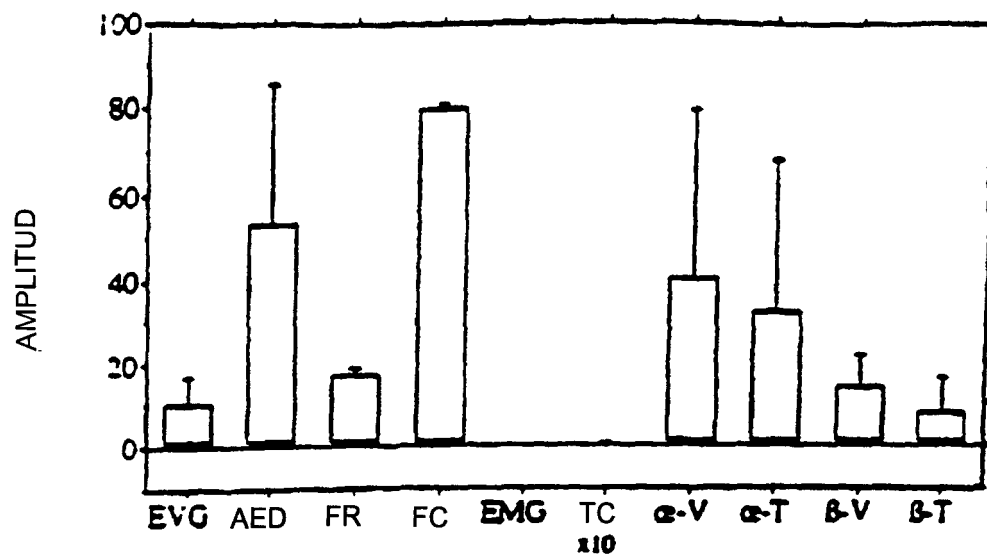


FIG. 79

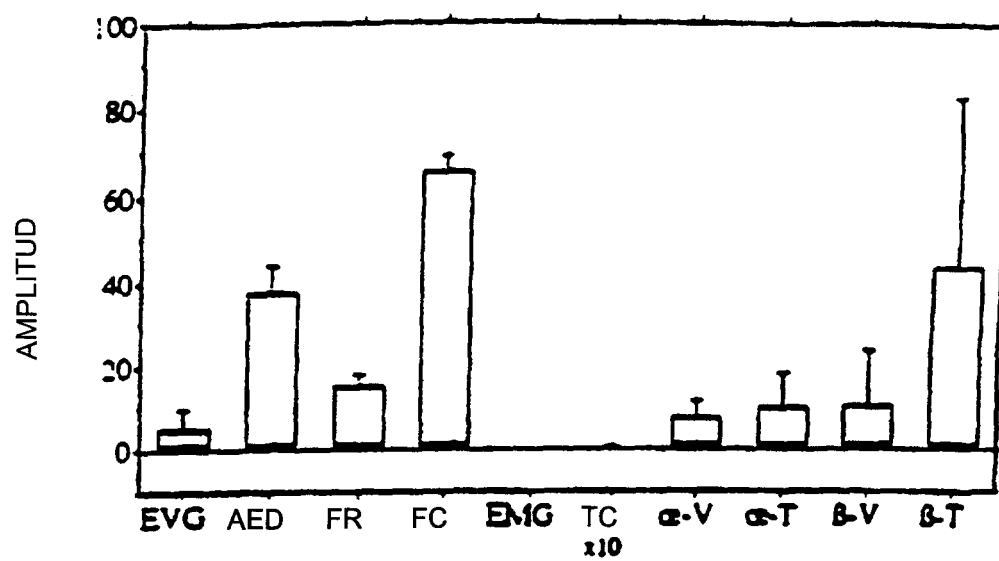


FIG. 80

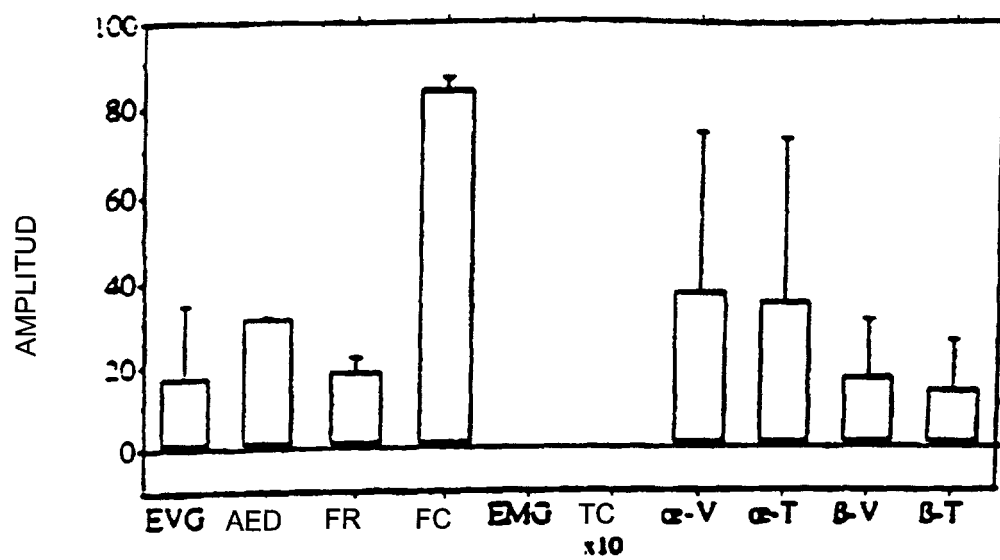


Fig 81

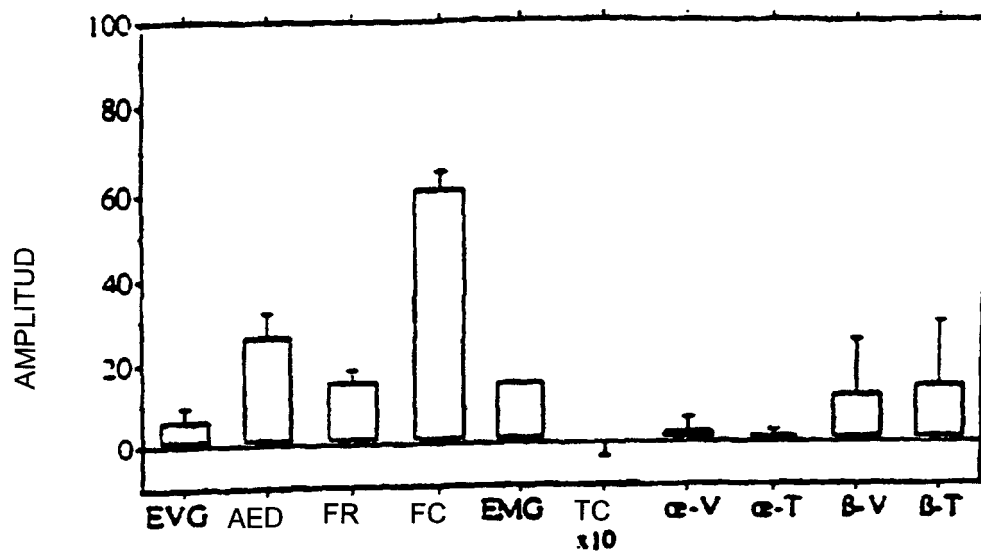


FIG. 82

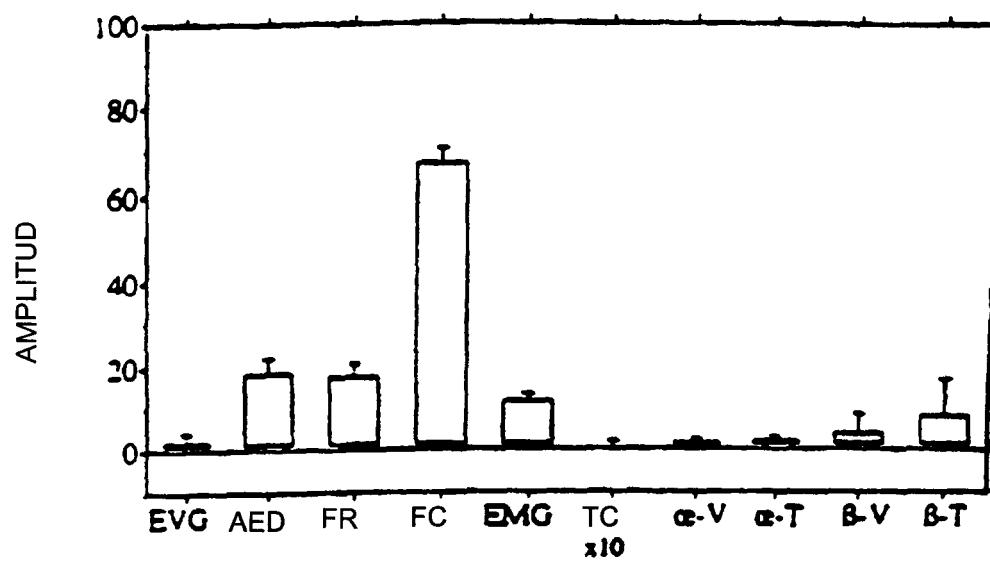


FIG. 83

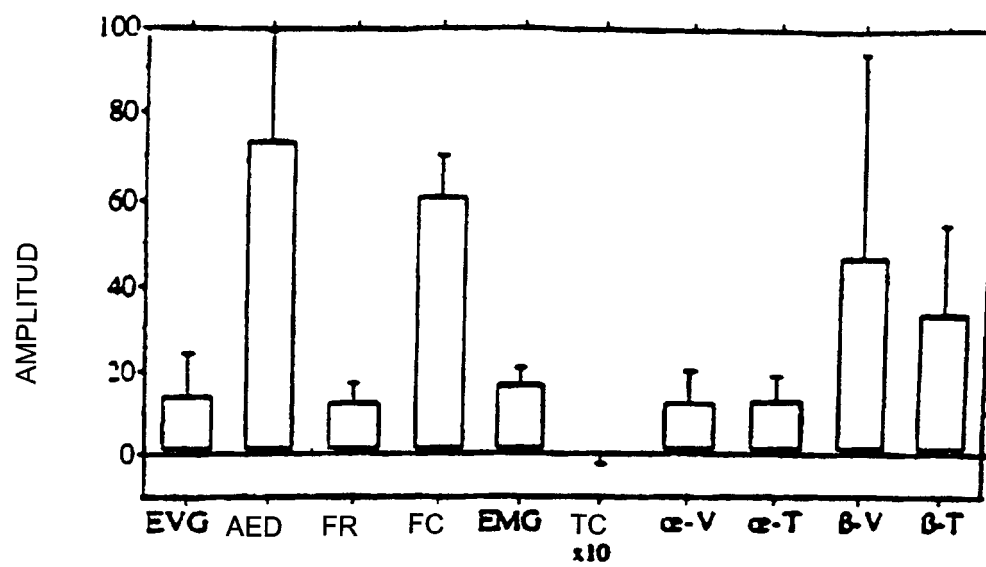


FIG. 84

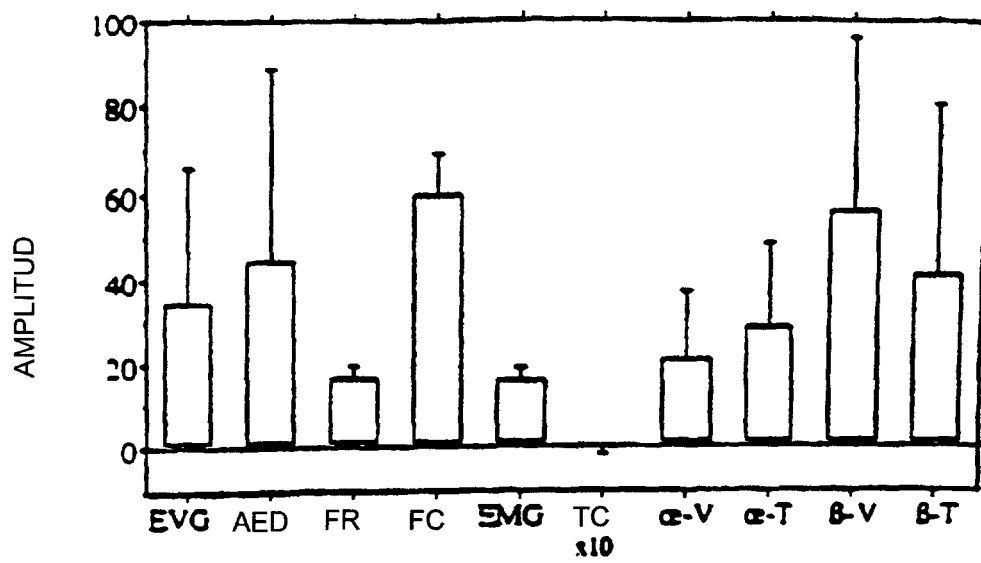


FIG. 85

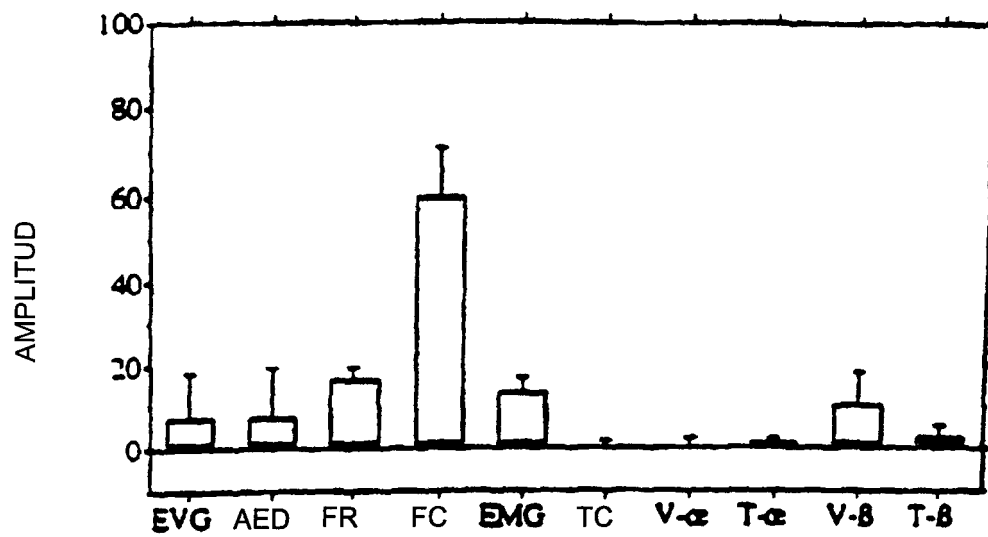


FIG. 86

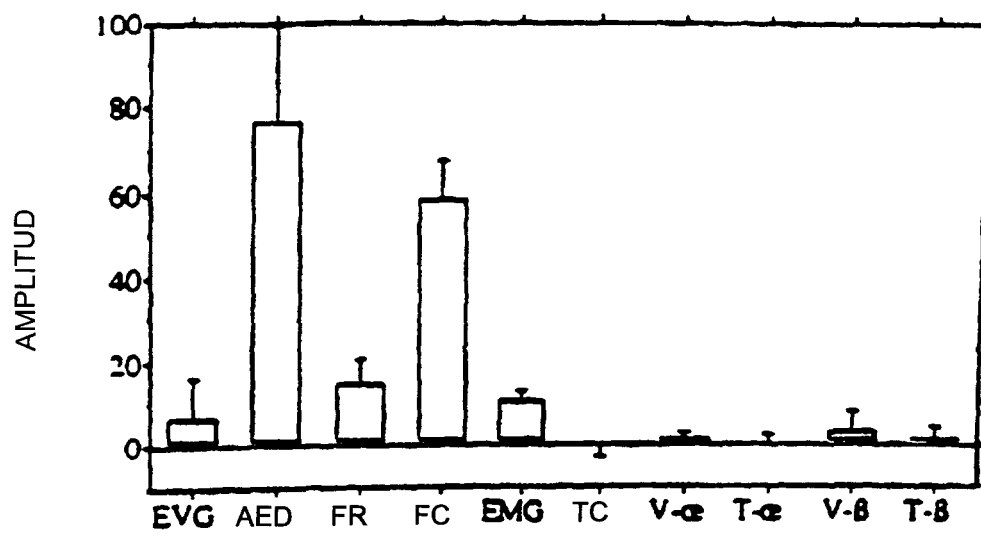


FIG. 87

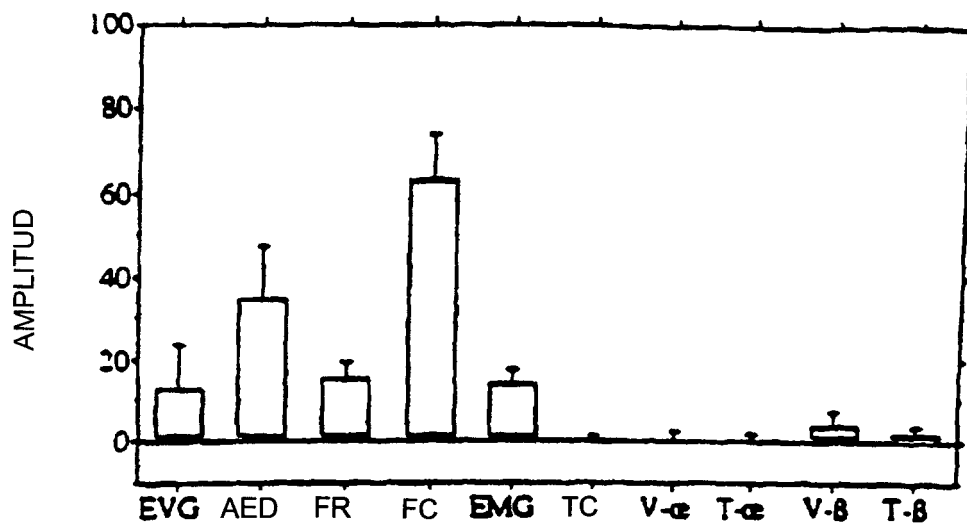


FIG. 88

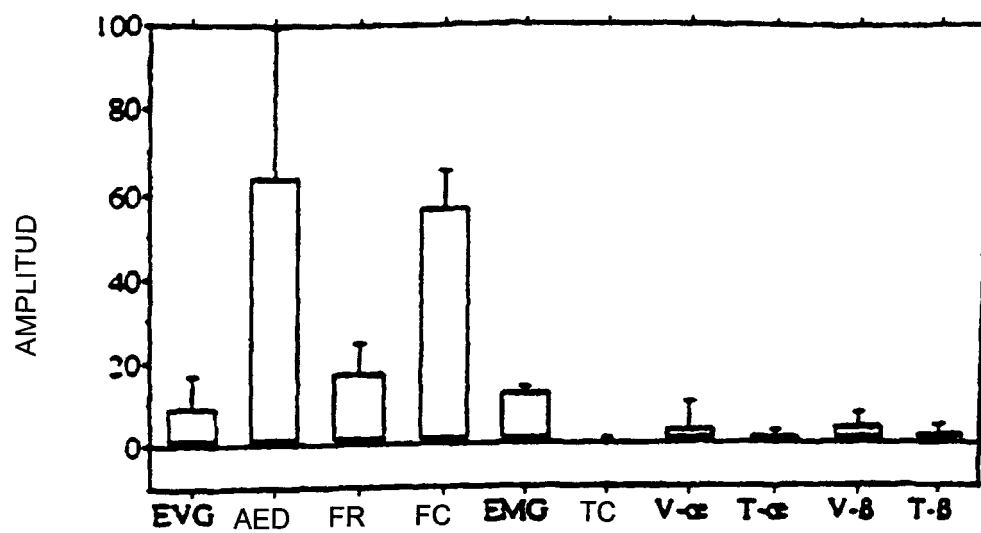


FIG. 89

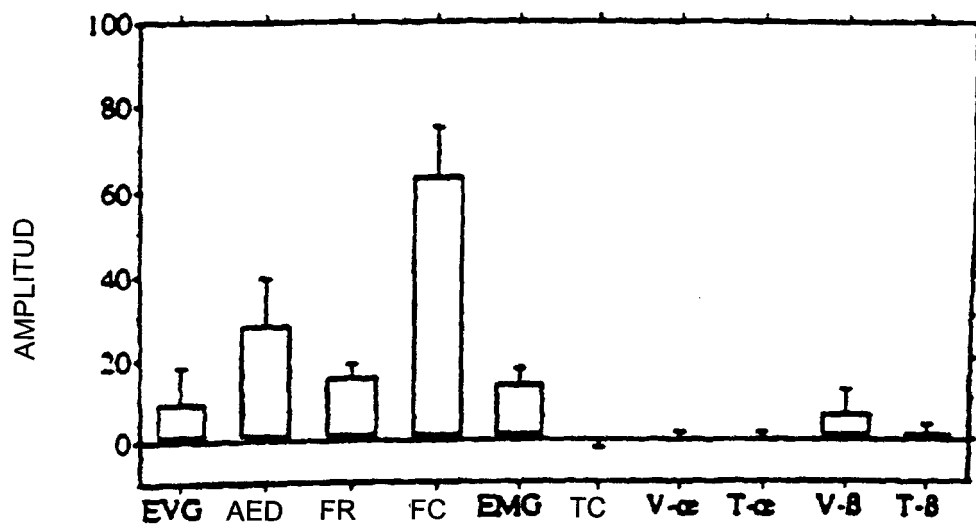


FIG. 90

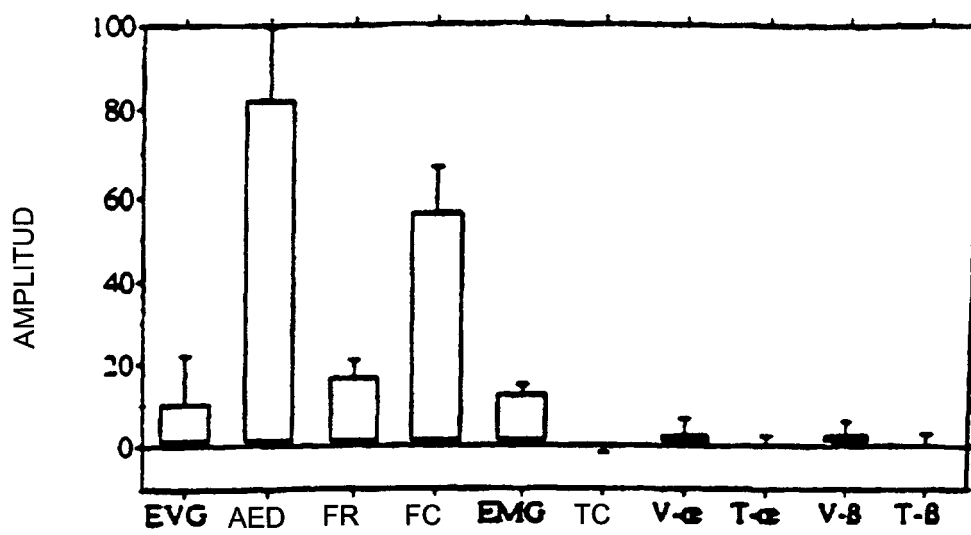


FIG. 91

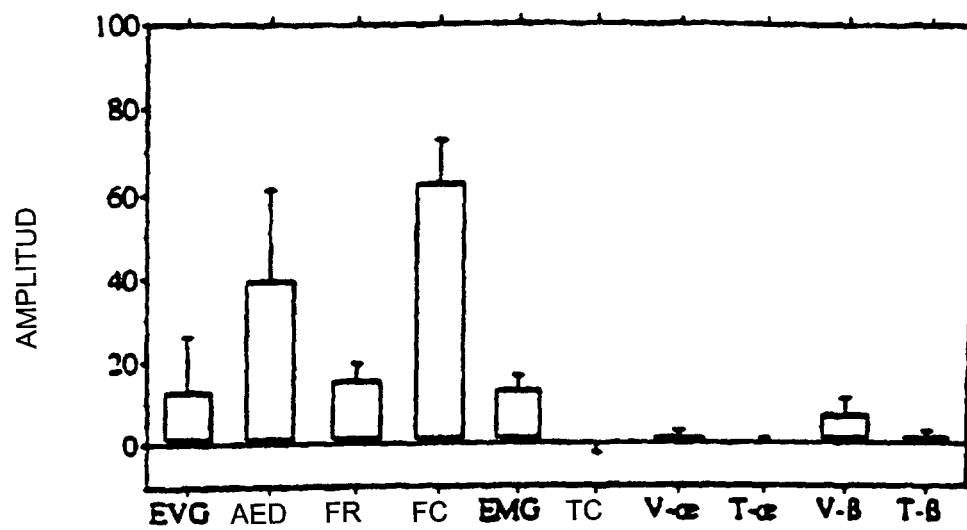


FIG. 92

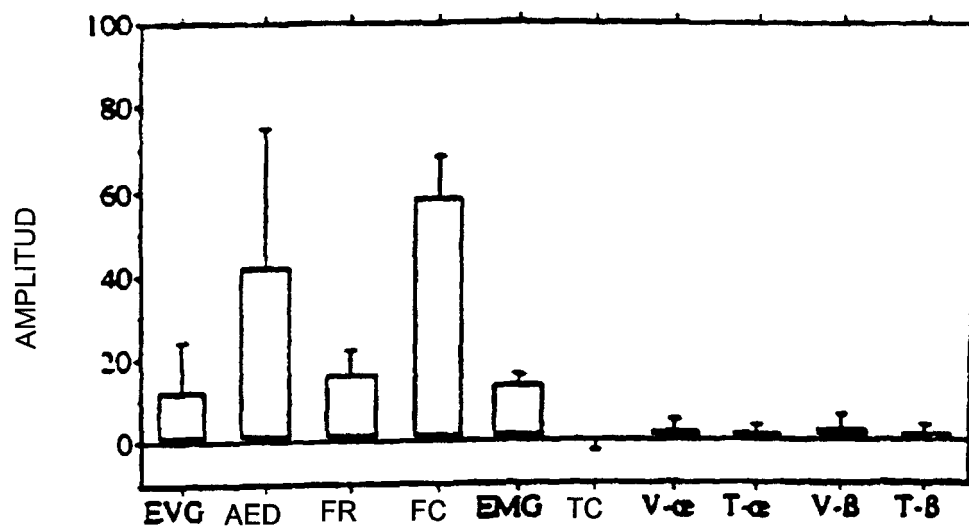


FIG. 93

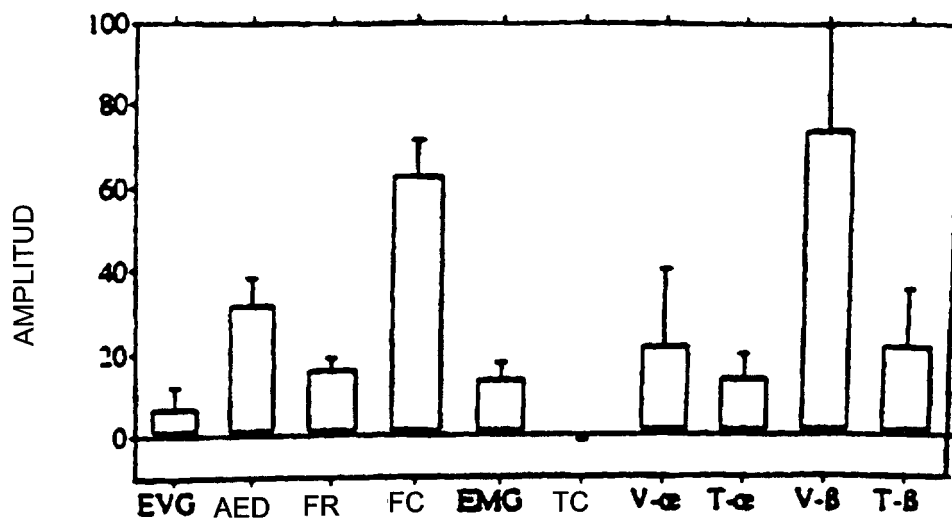
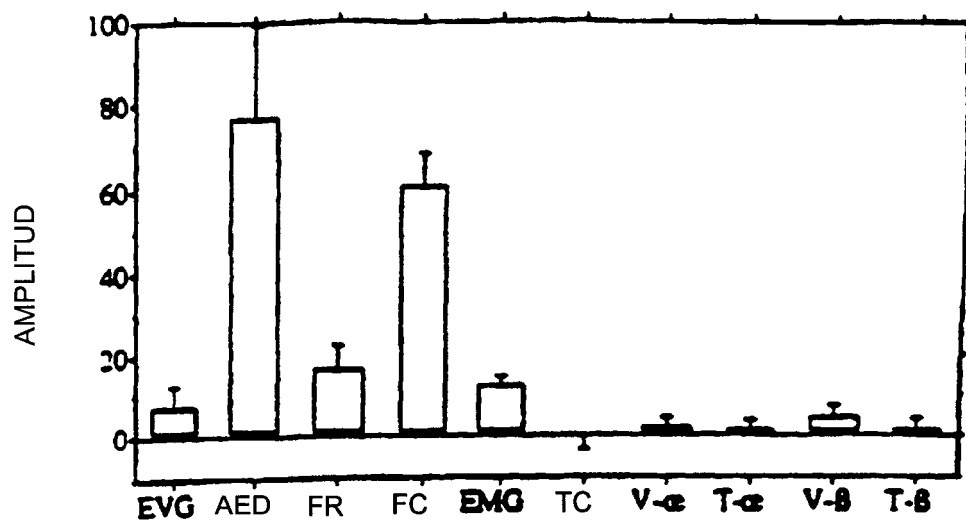


FIG. 94



FK 95

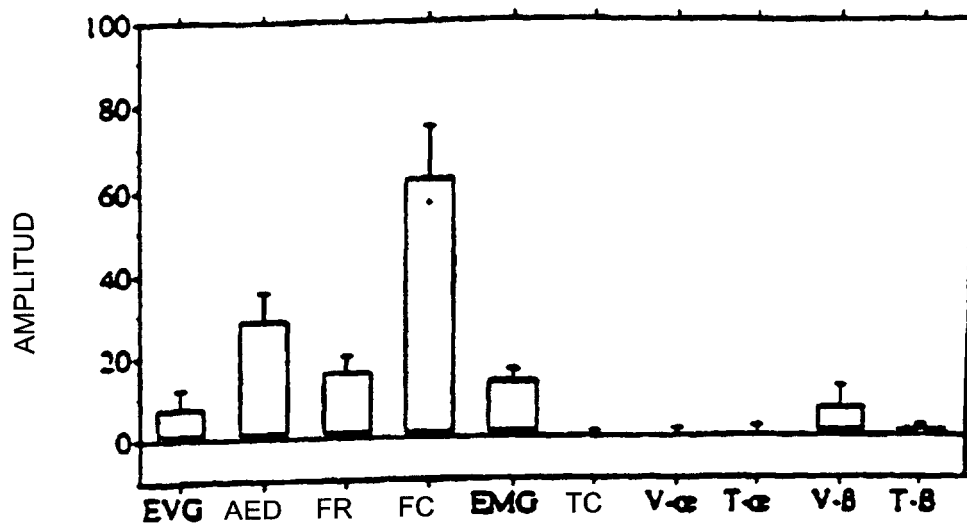
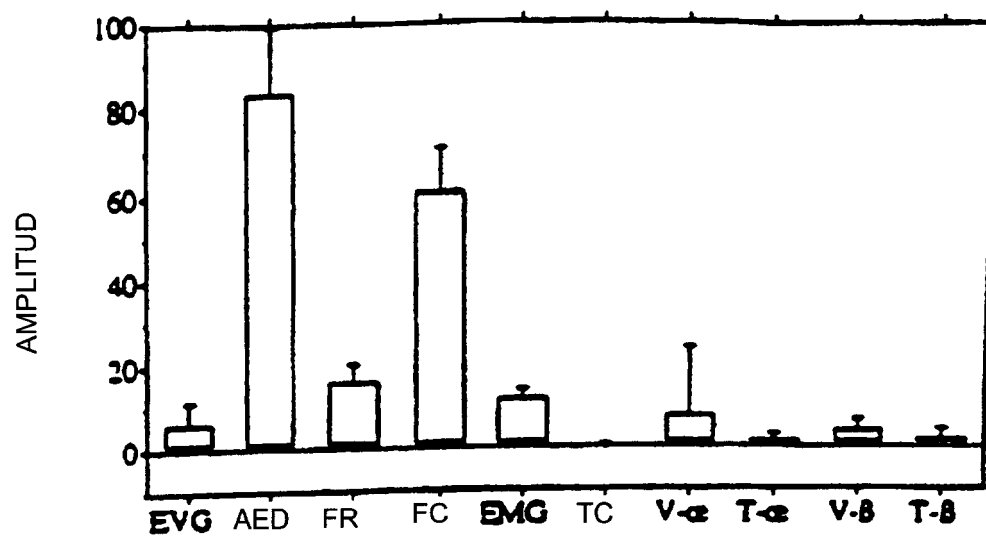


Fig. 96



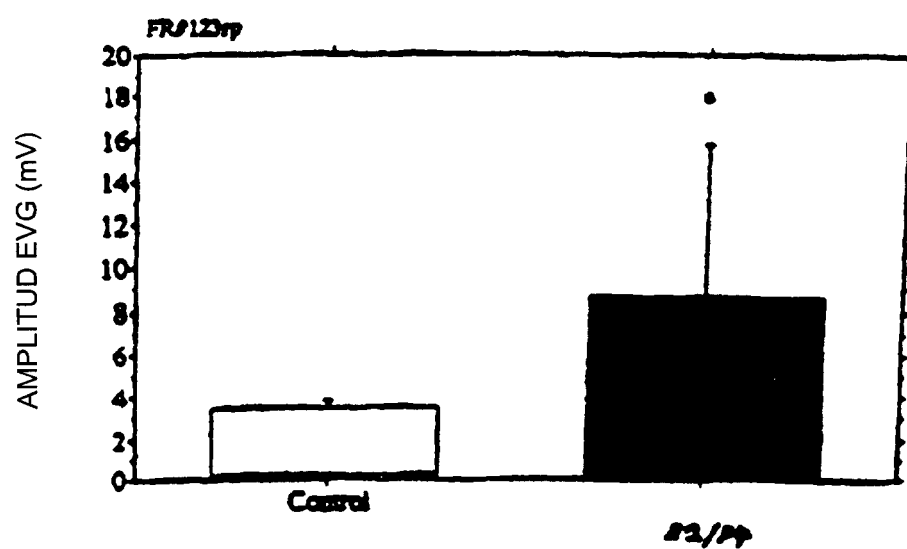


FIG. 97

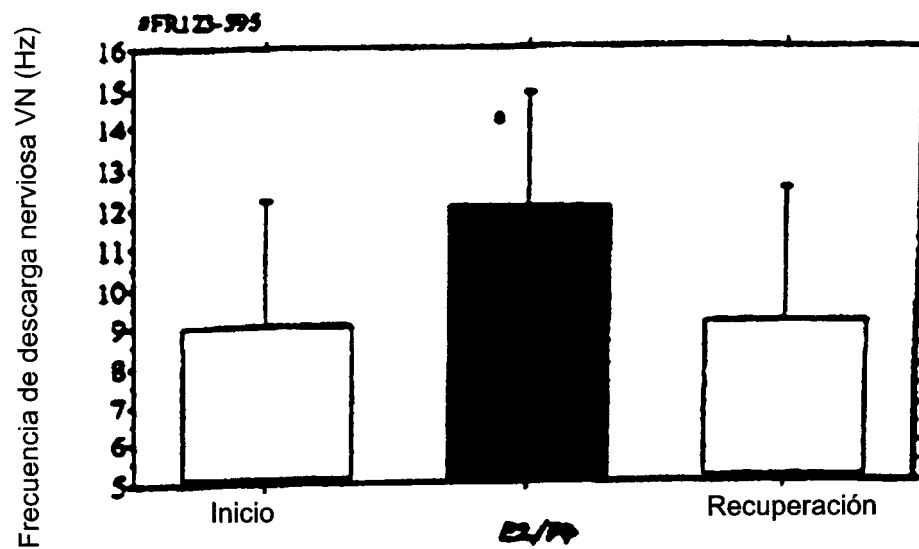


FIG. 98

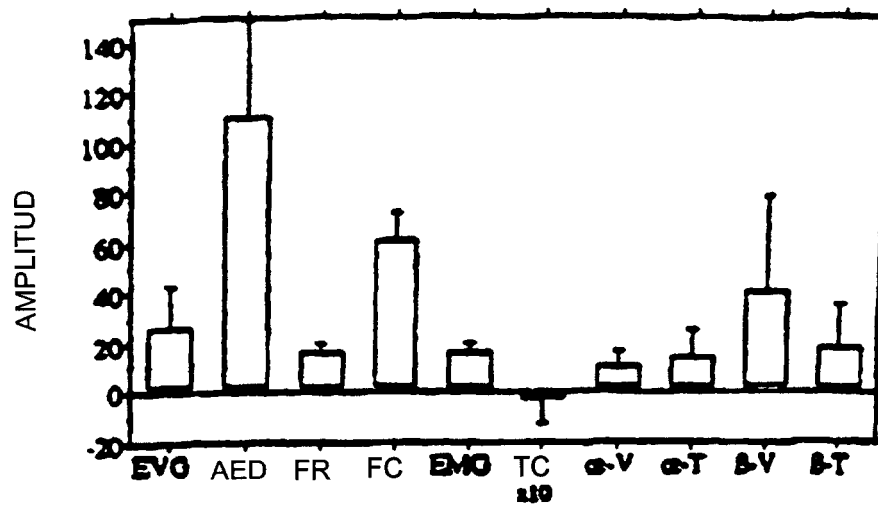


FIG. 99

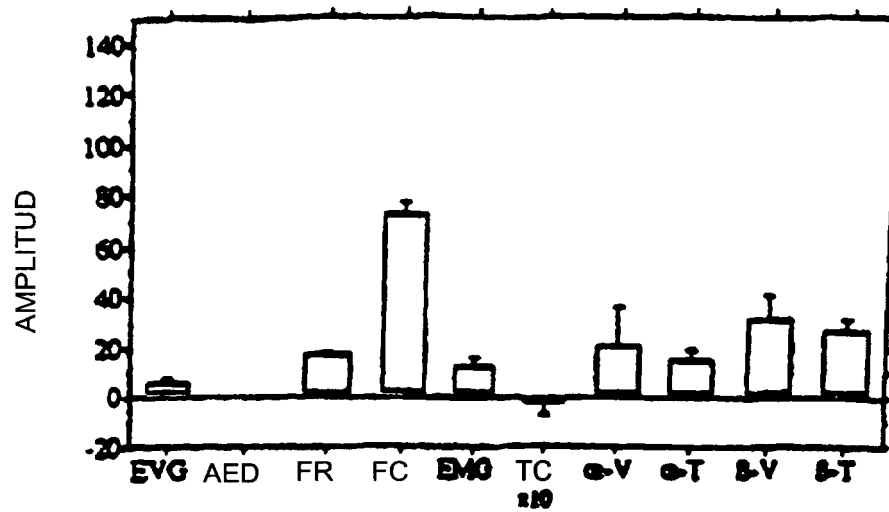


FIG. 100

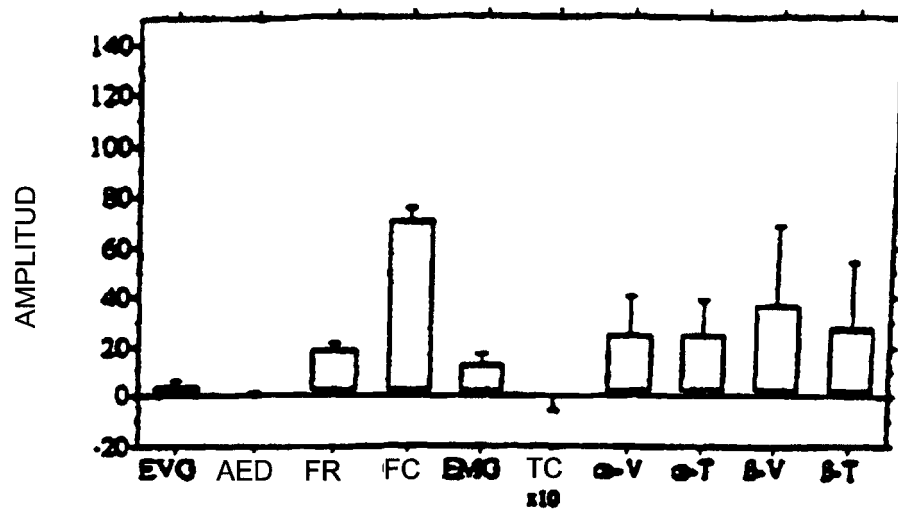


FIG. 101

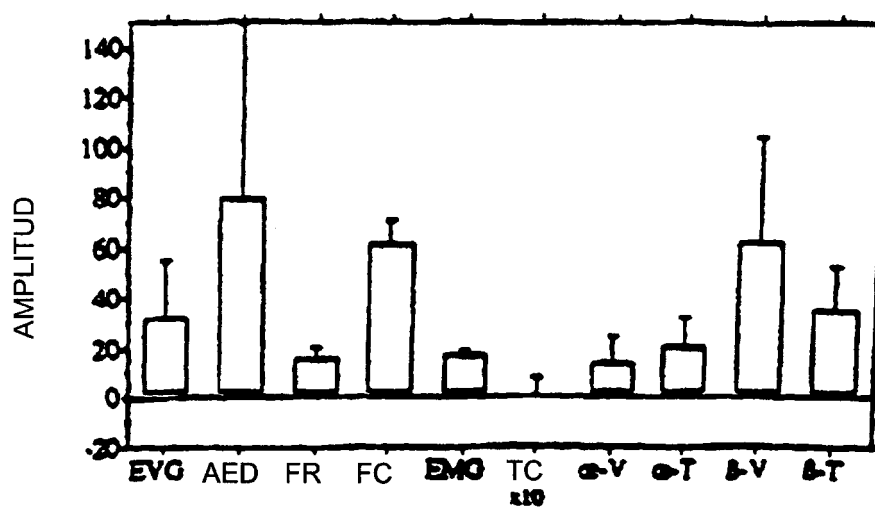


FIG. 102

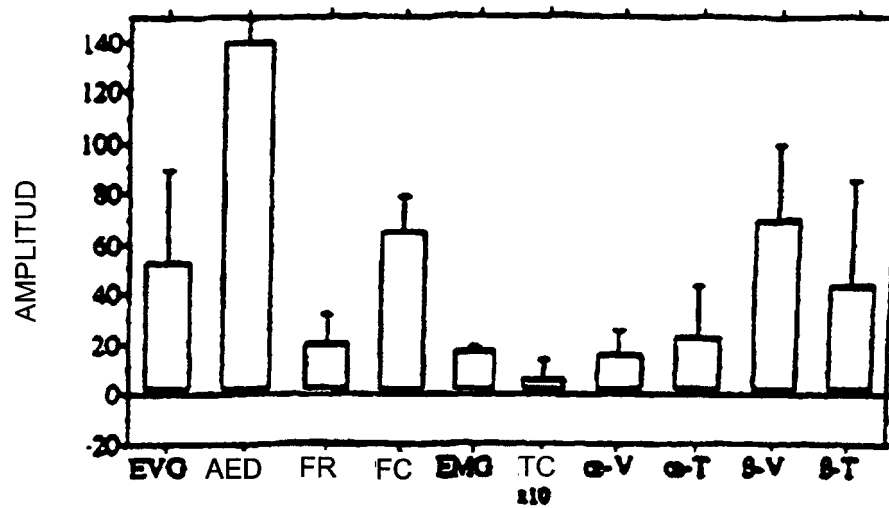


FIG. 103

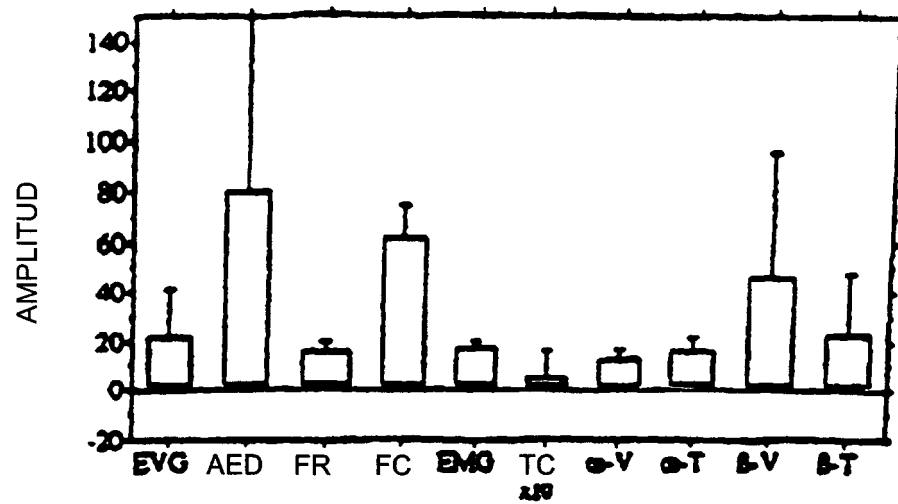


FIG. 104

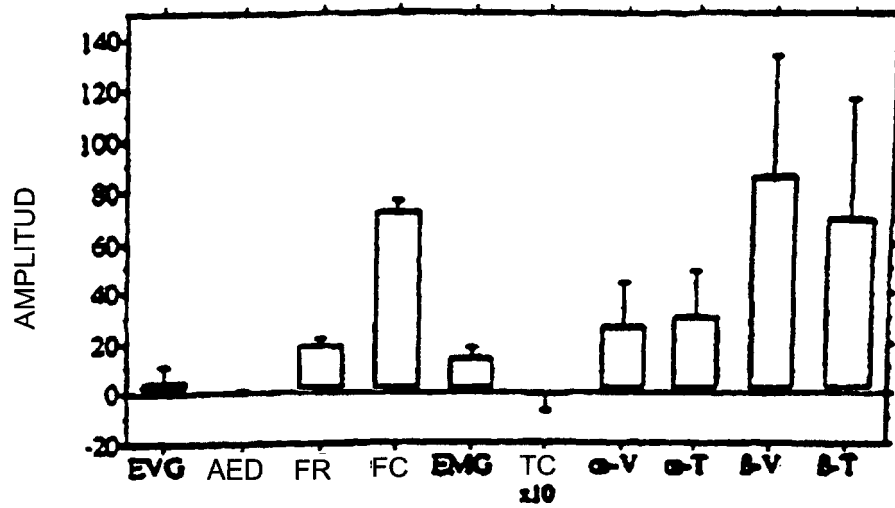


FIG. 105

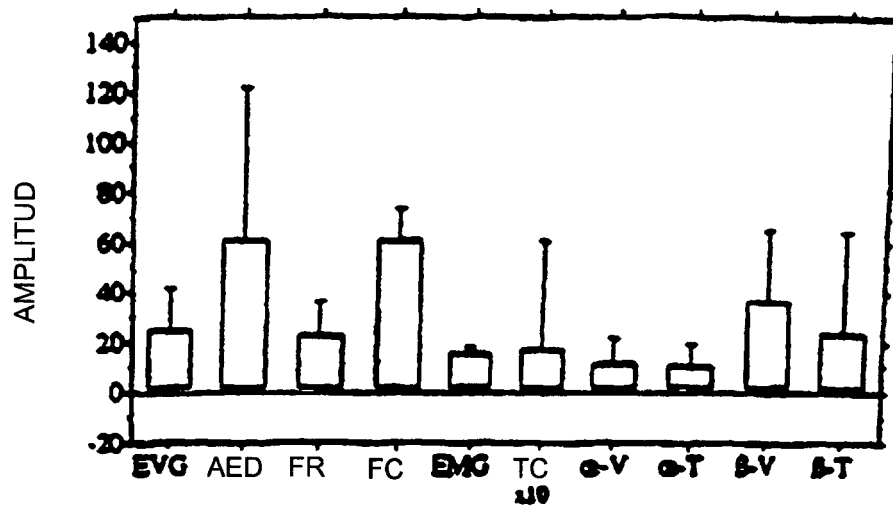


FIG. 106

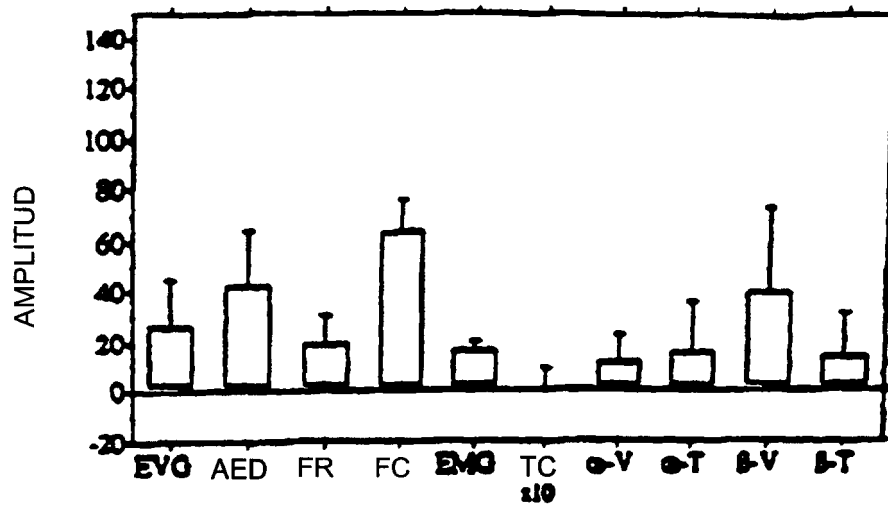


FIG. 107

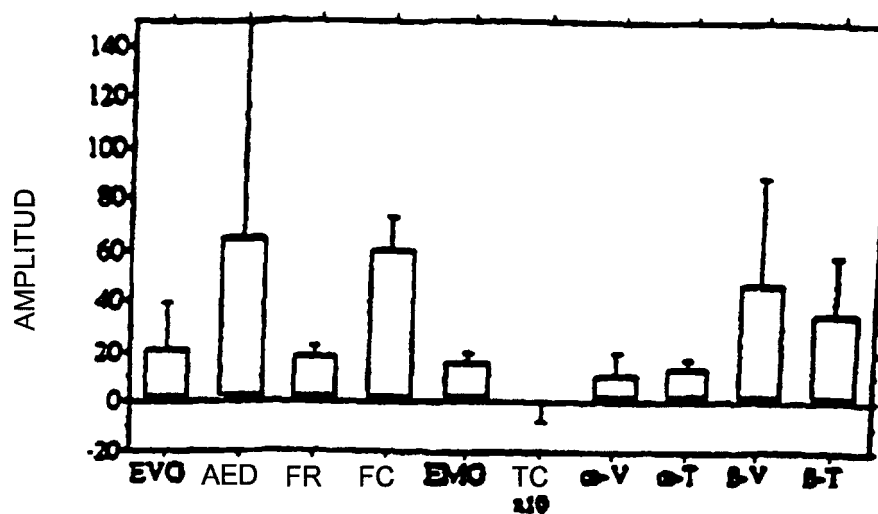


FIG. 108

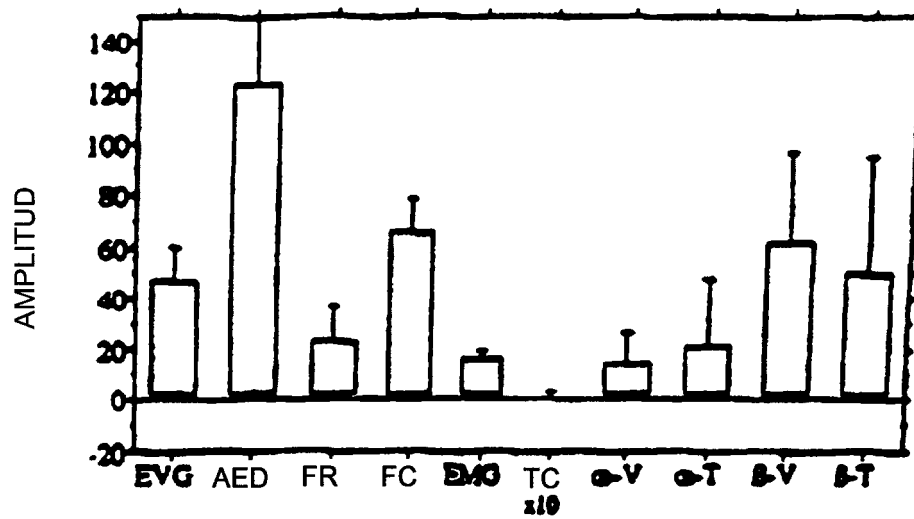


FIG. 109

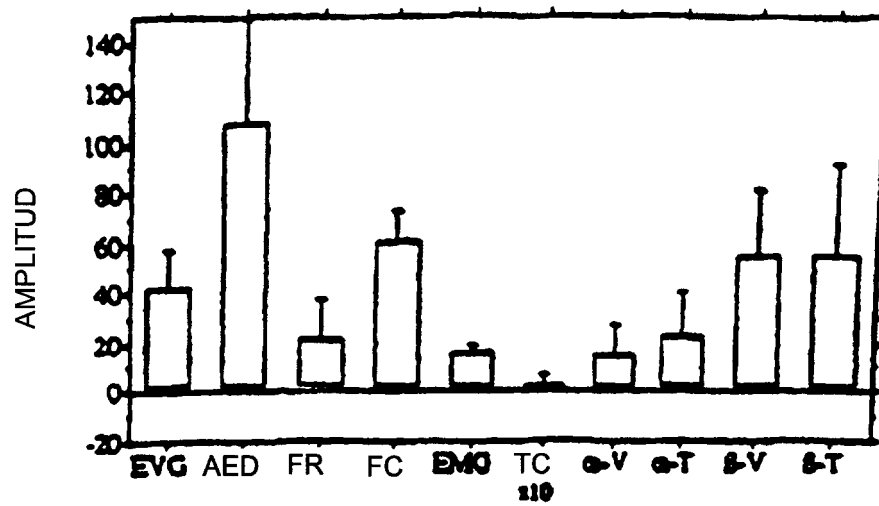


FIG. 110

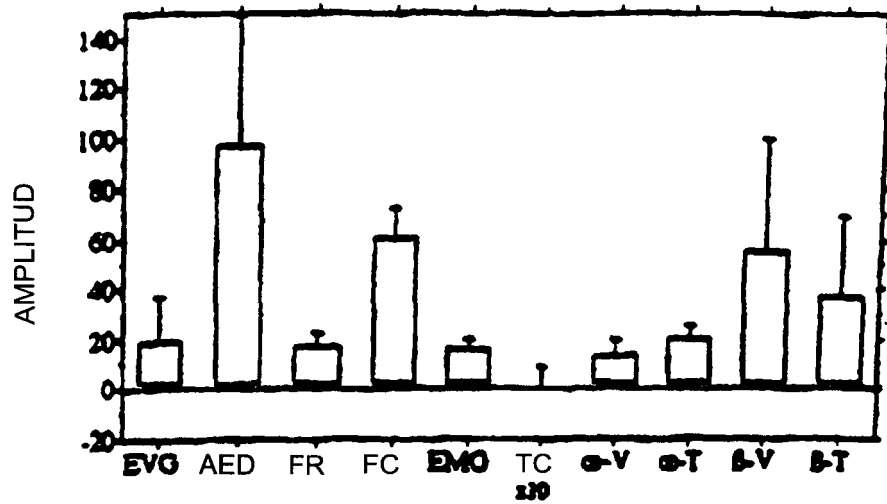


FIG. III

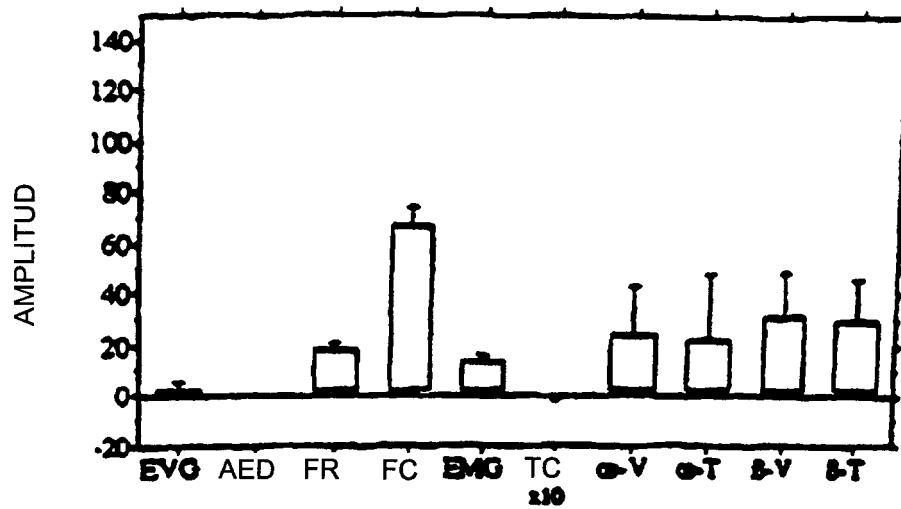


FIG. 112

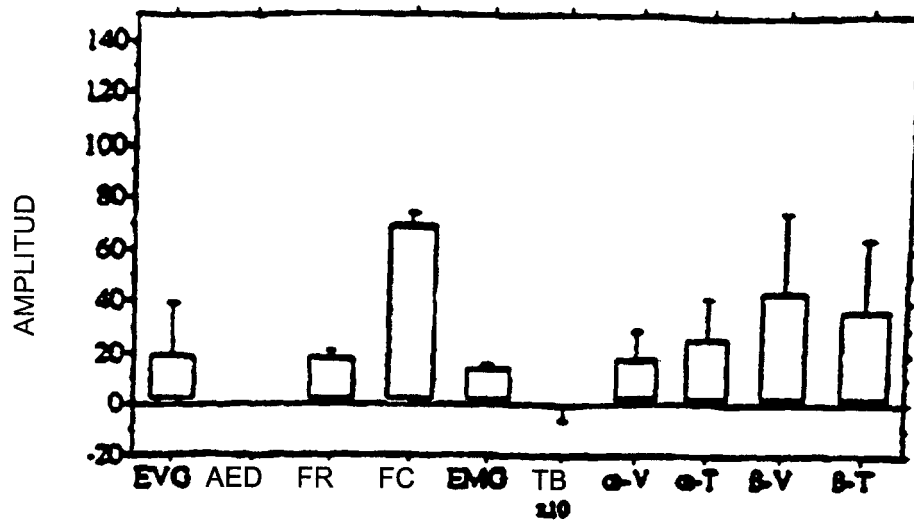


FIG. 113

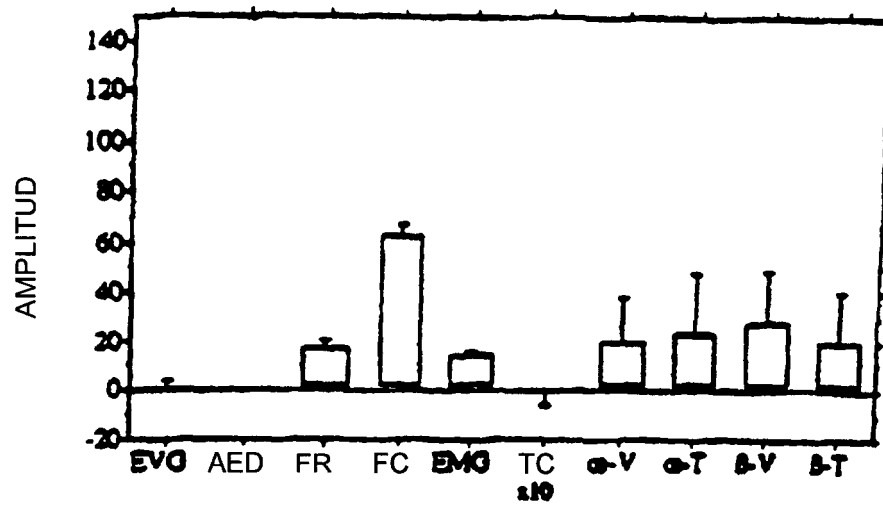


FIG. 114

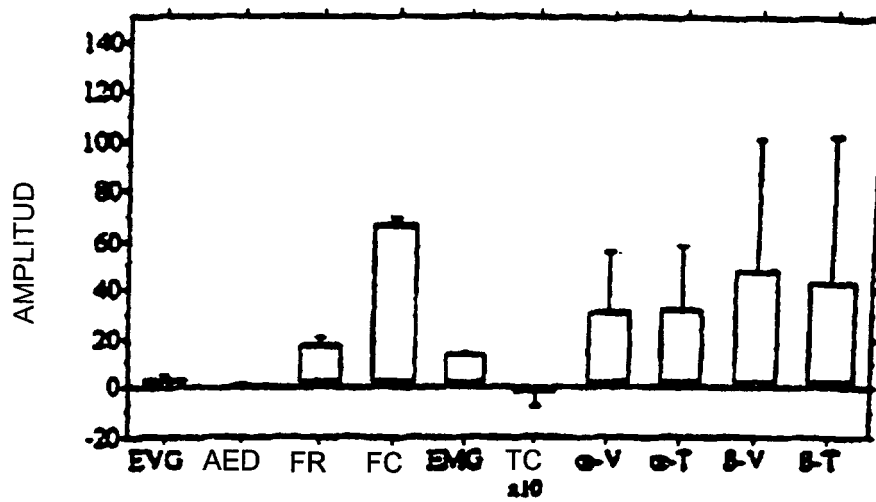


FIG. 115

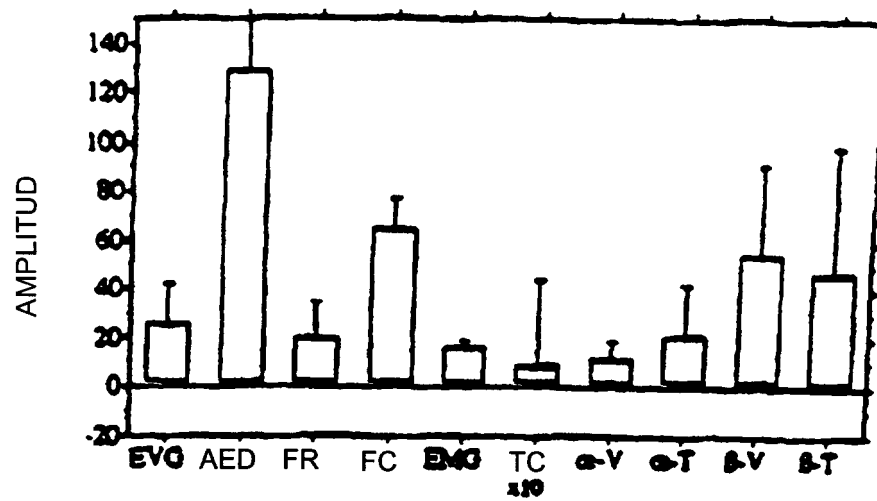


FIG. 116

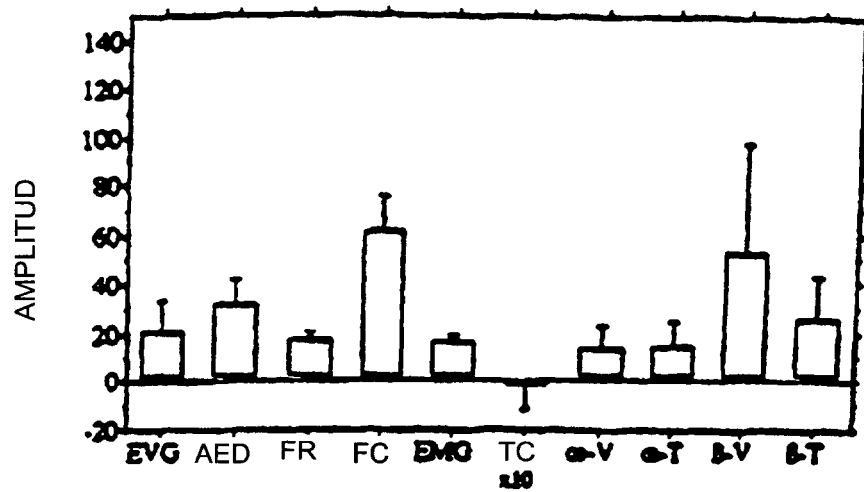


FIG. 117

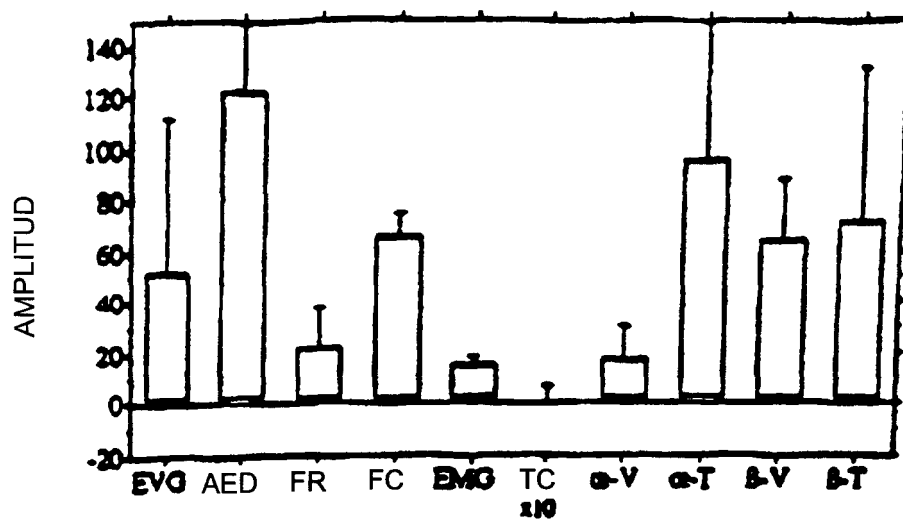


FIG. 118

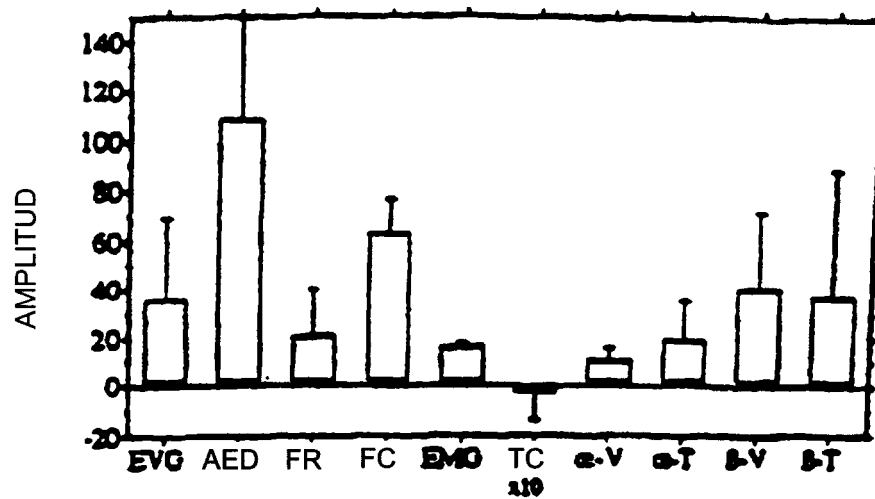


FIG. 119

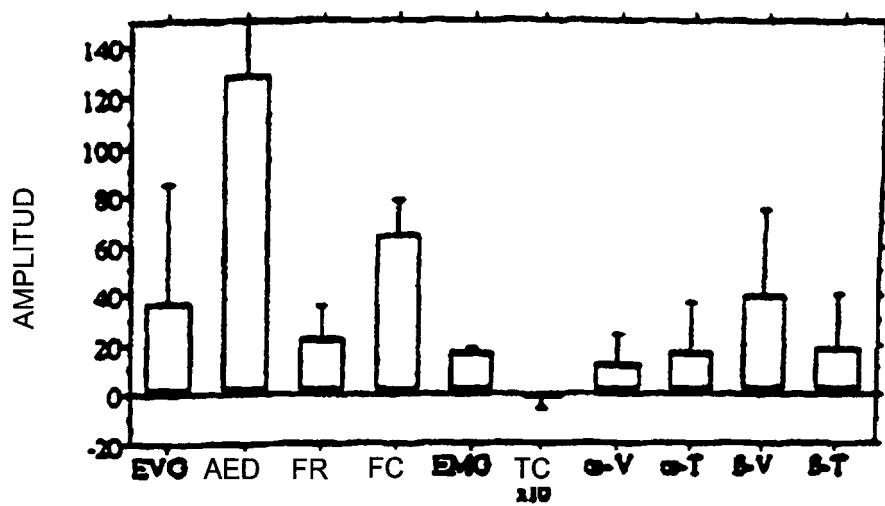


FIG. 120

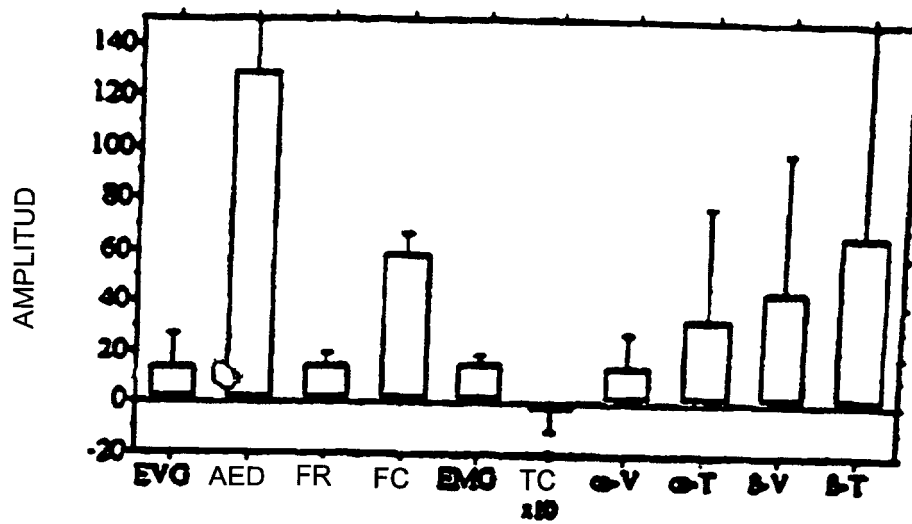


FIG. 121

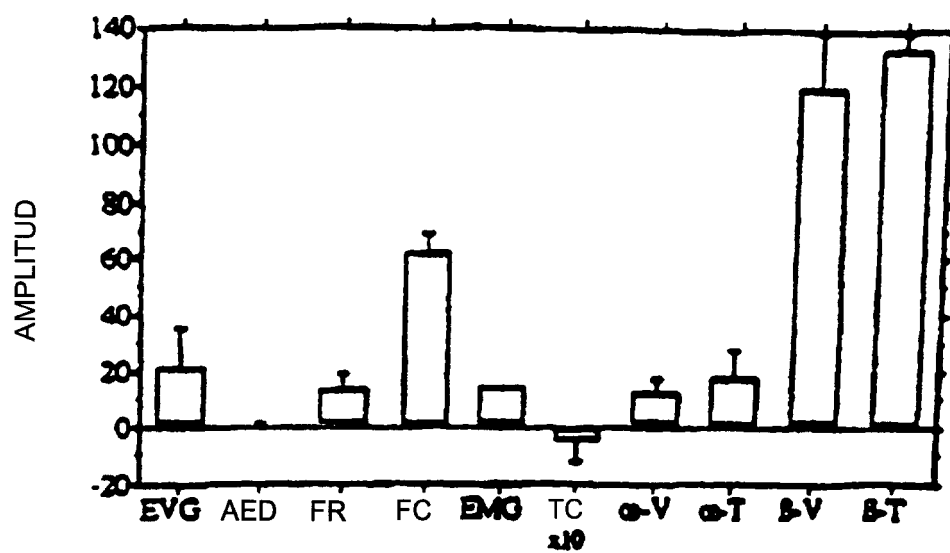


FIG. 122

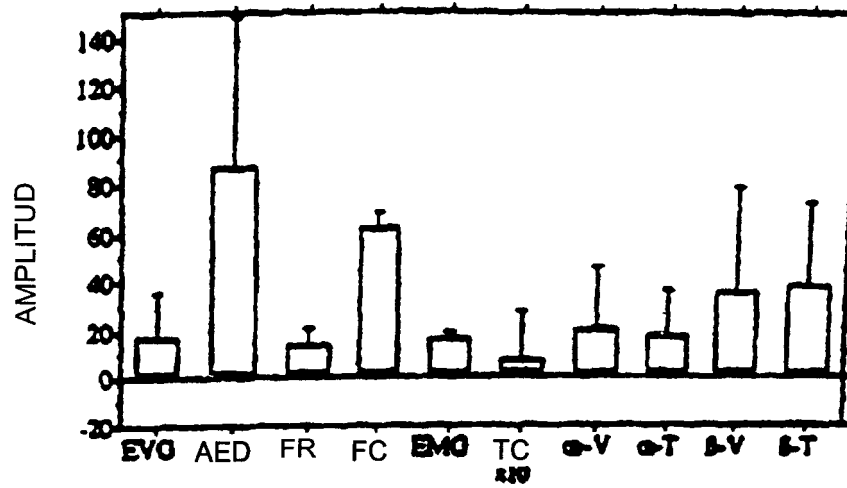


FIG. 123

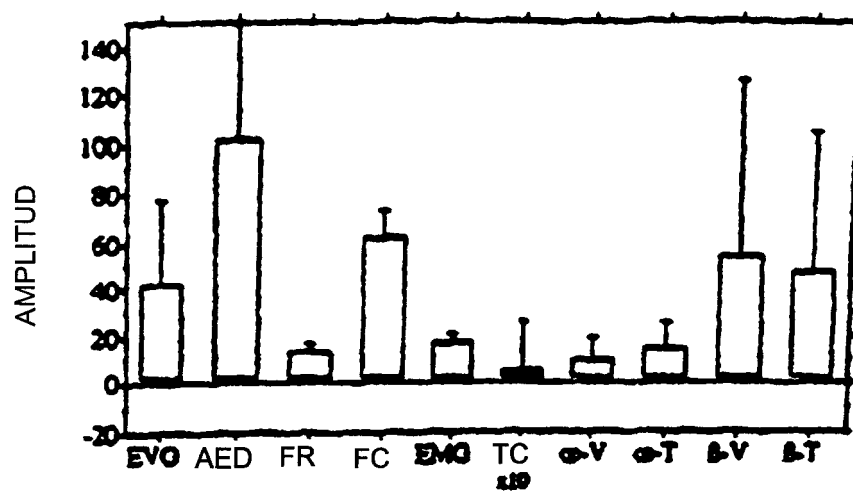


FIG. 124

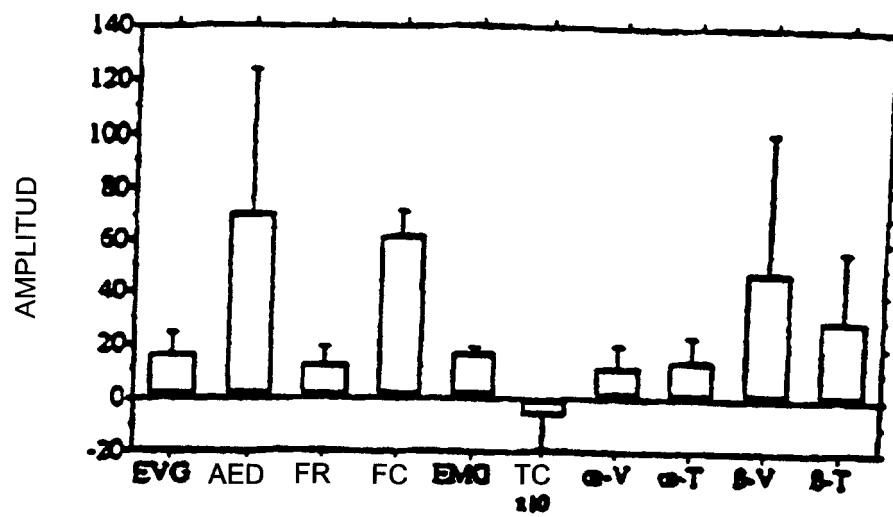


FIG. 125

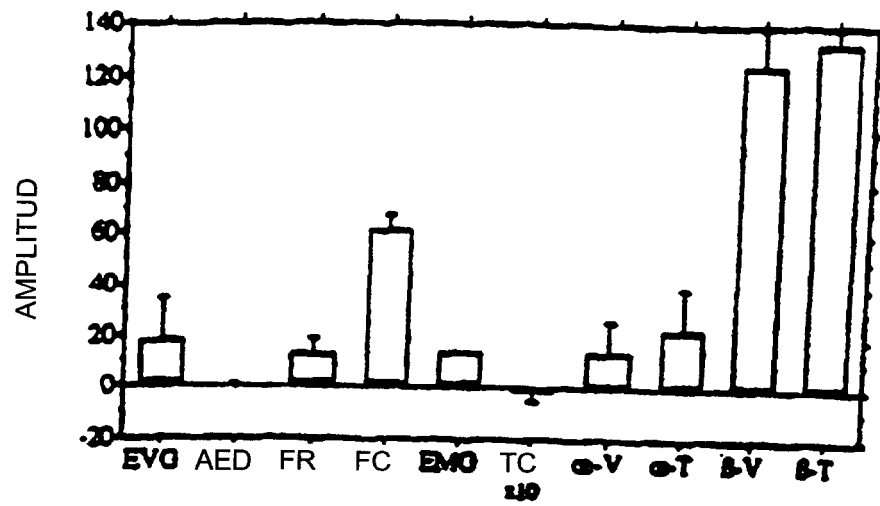


FIG. 126

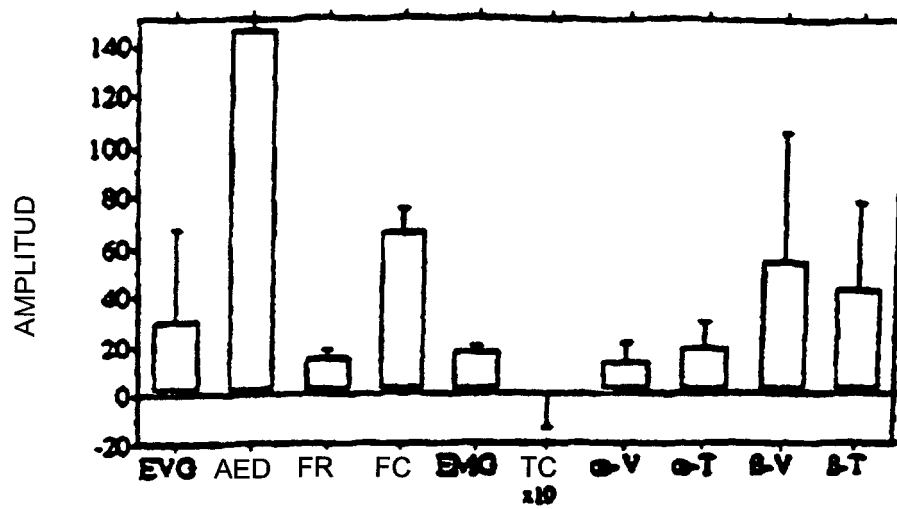


FIG. 127

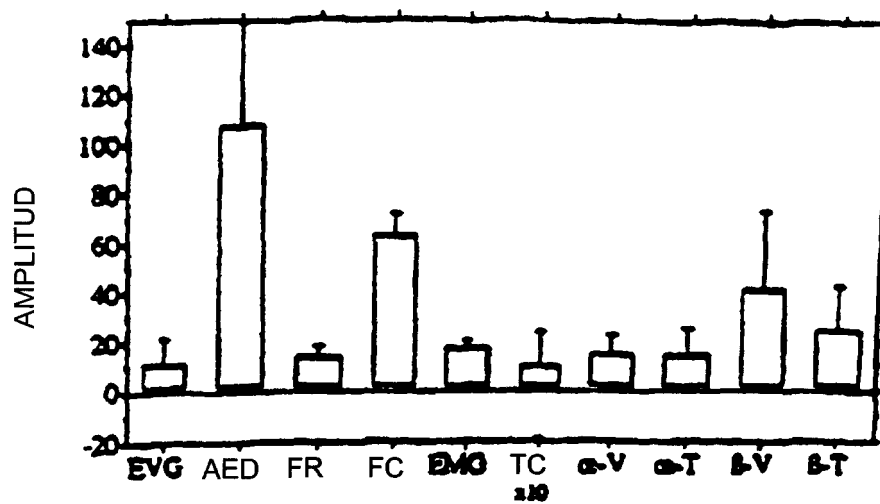


FIG. 128

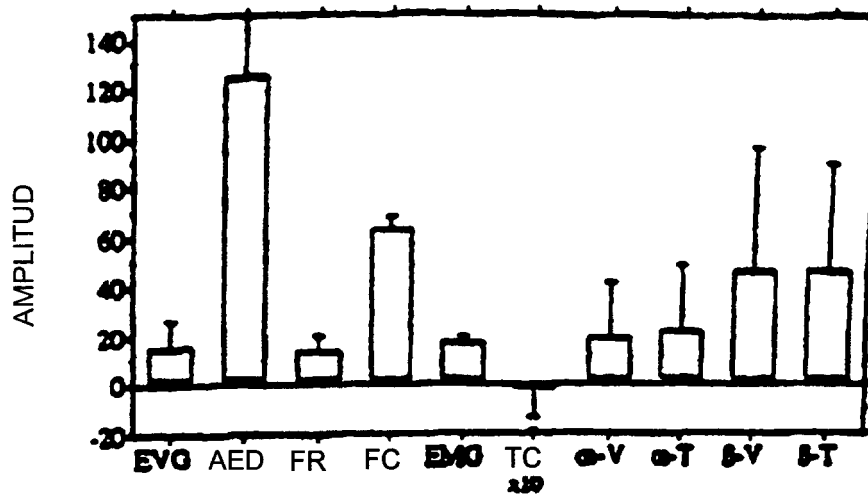


FIG. 129

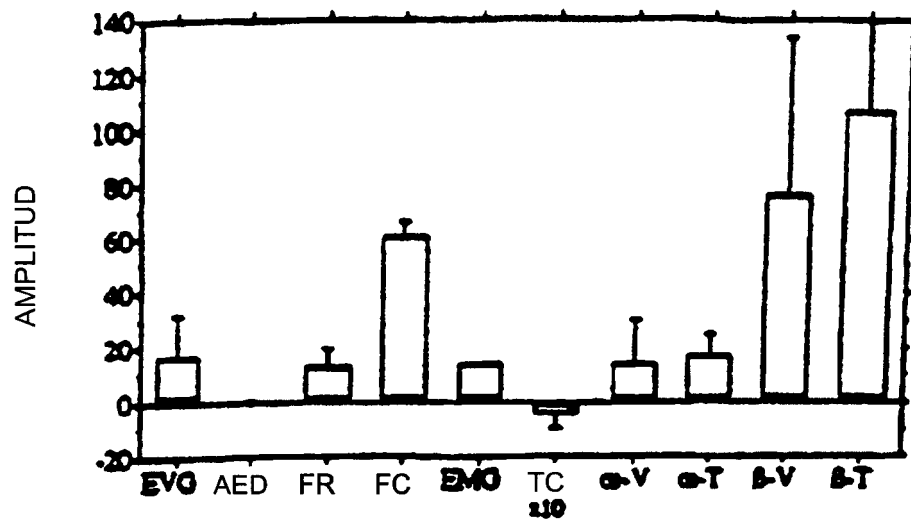


FIG. 130

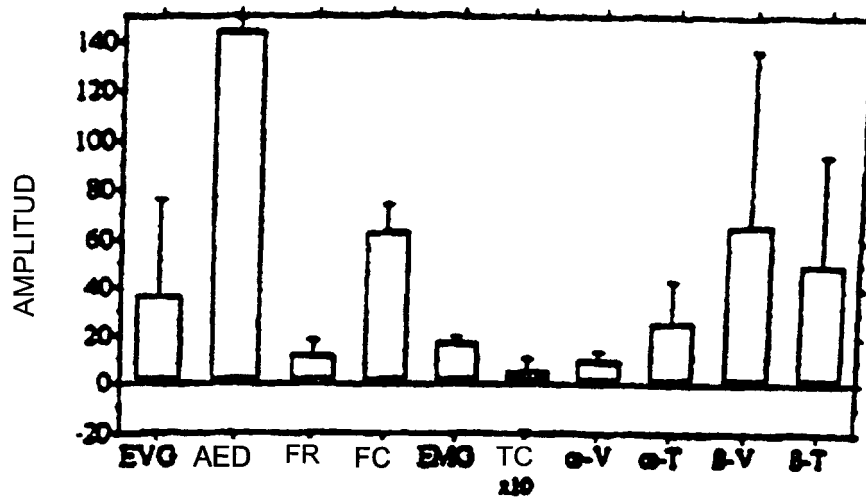


FIG. 131

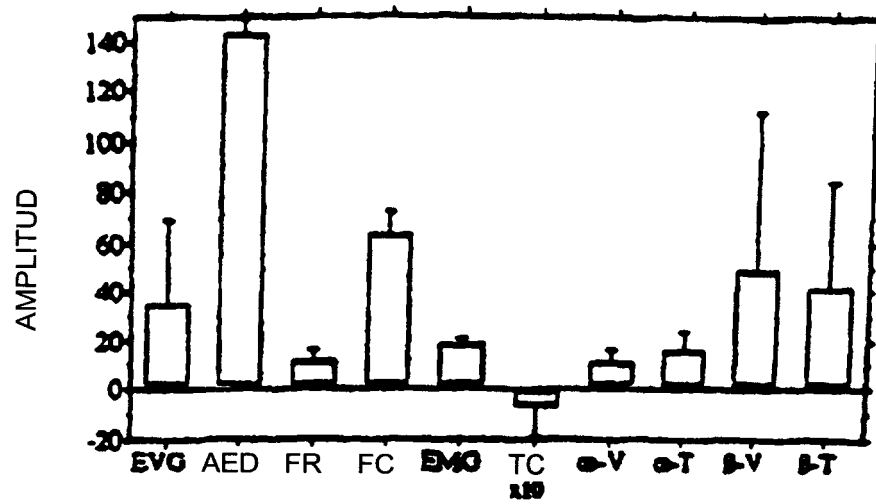


FIG. 132

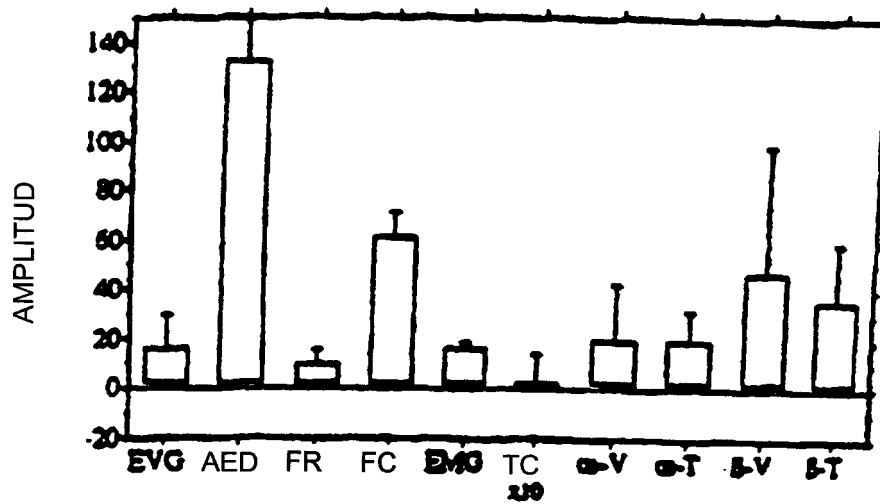


FIG. 133

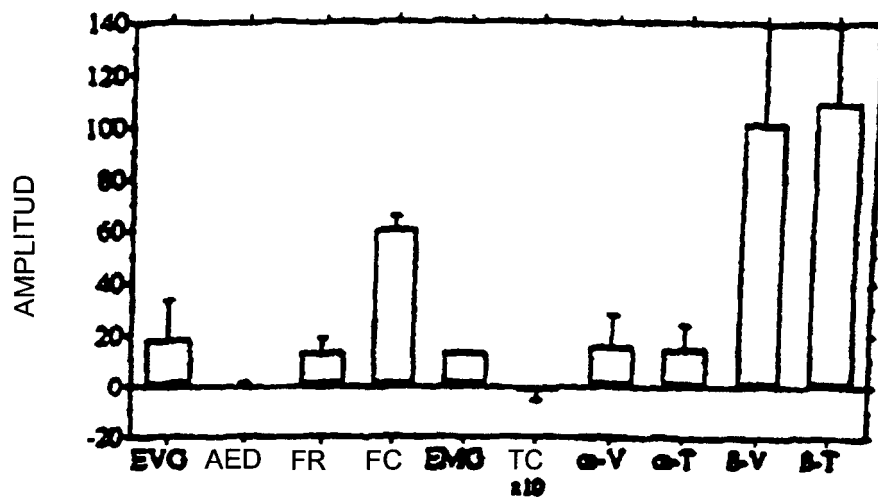


FIG. 134

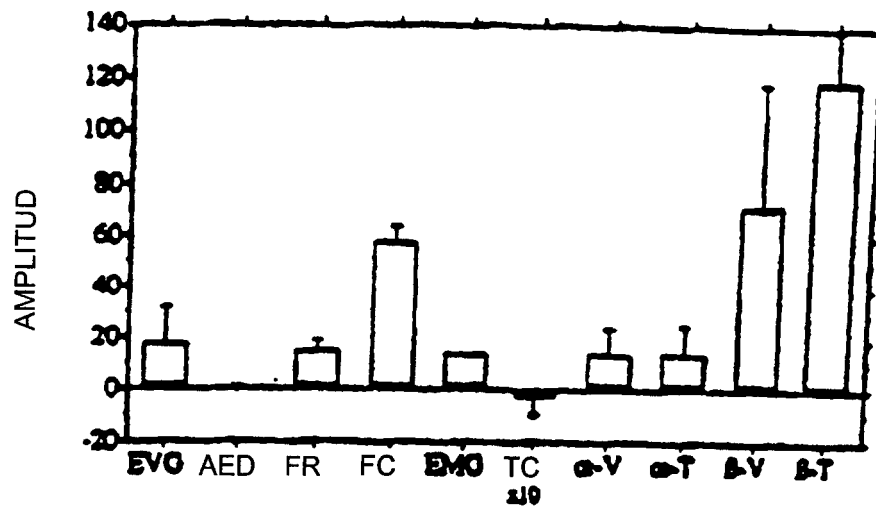


FIG. 135

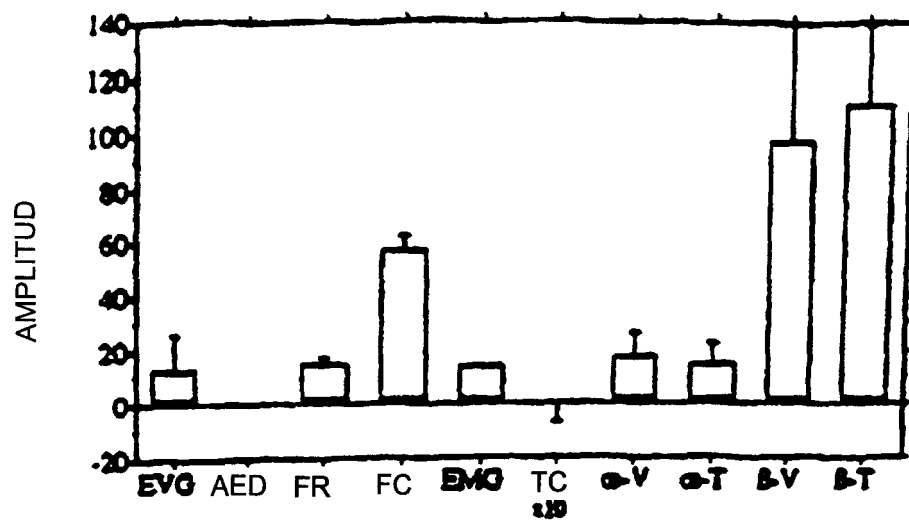


FIG. 136

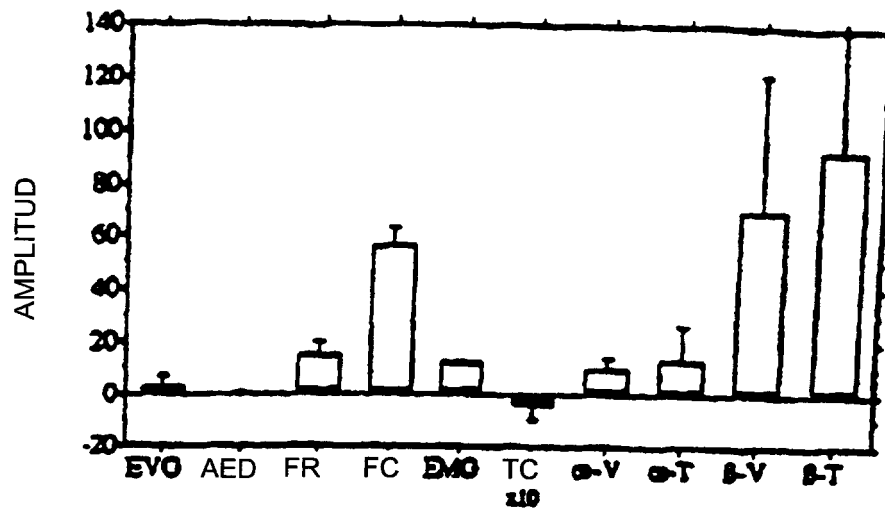


FIG. 137

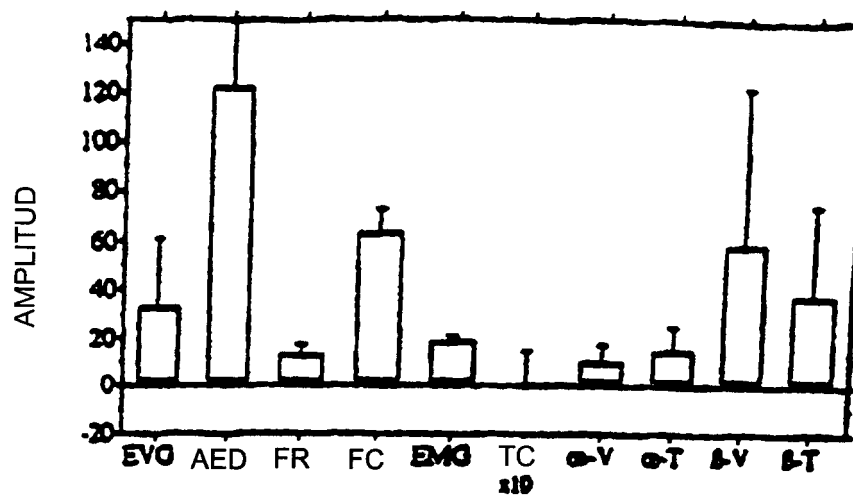


FIG. 138

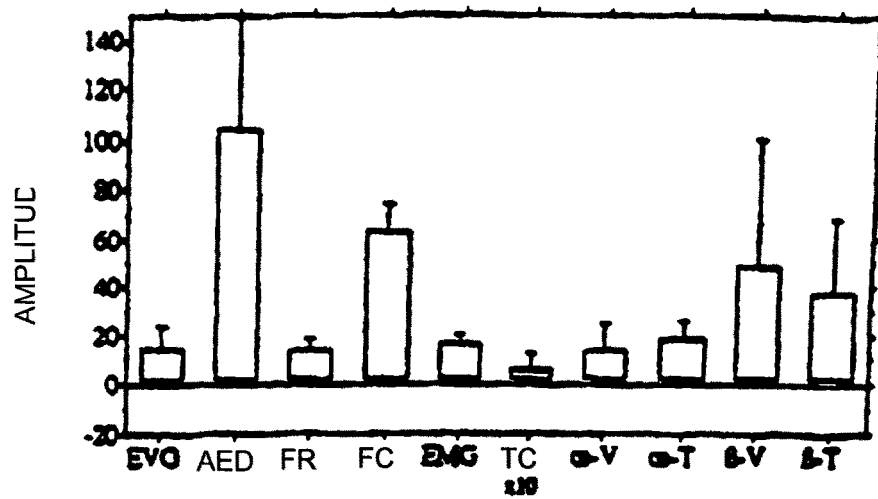


FIG. 139

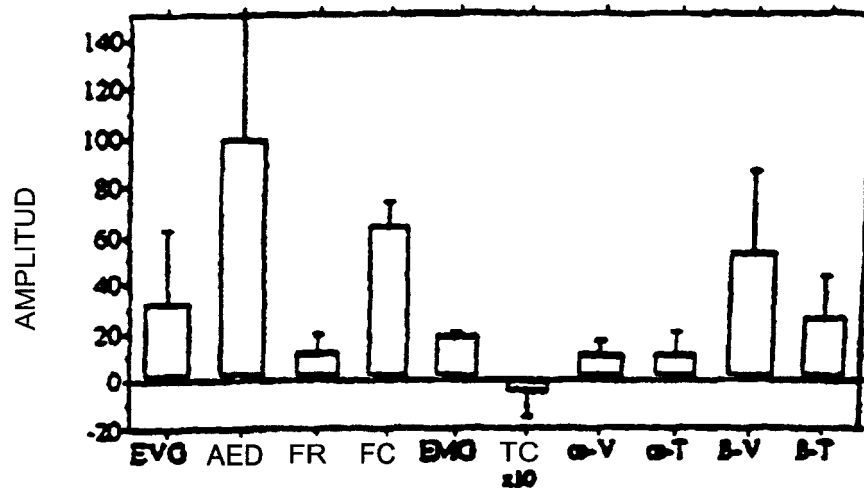


FIG. 140

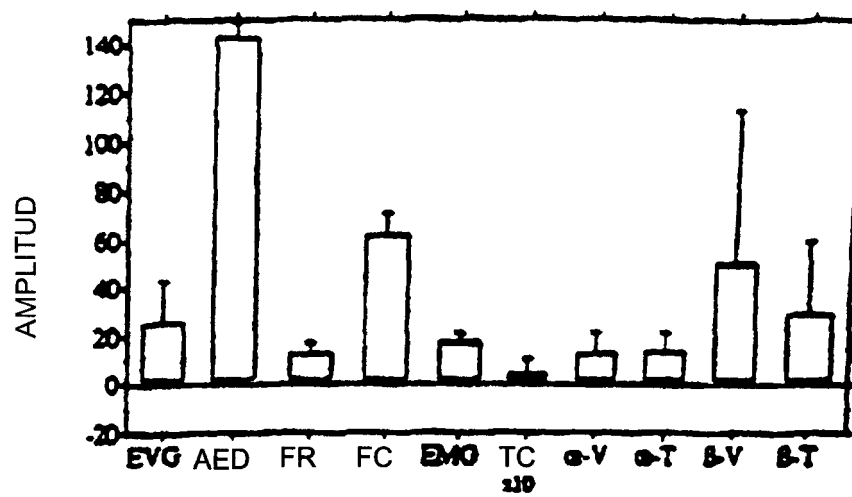


FIG. 141

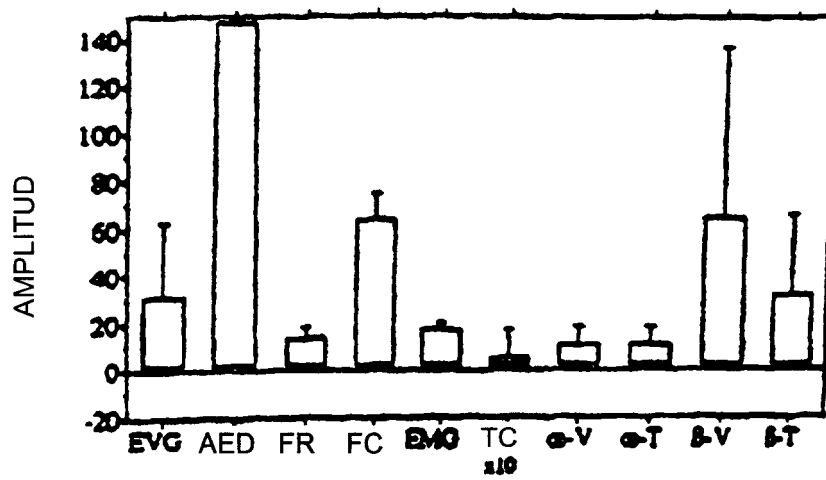
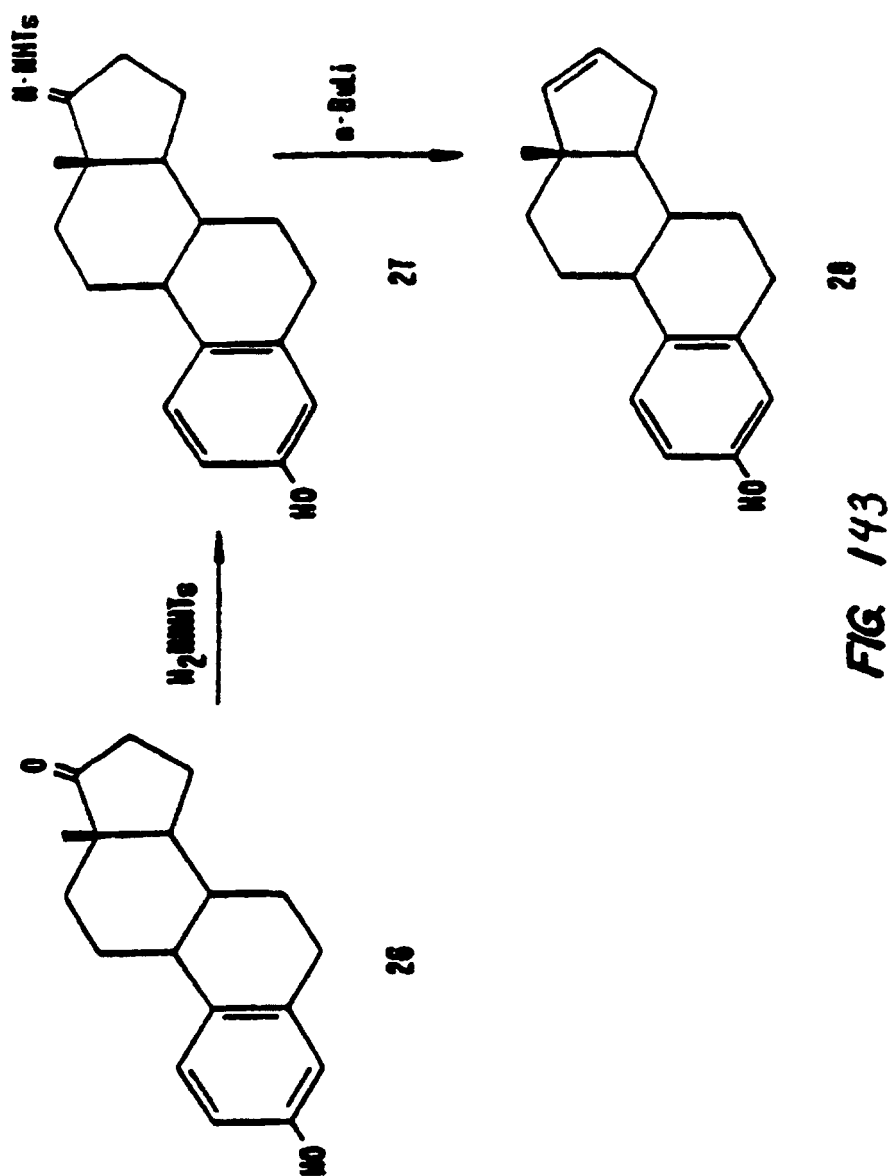


FIG. 142



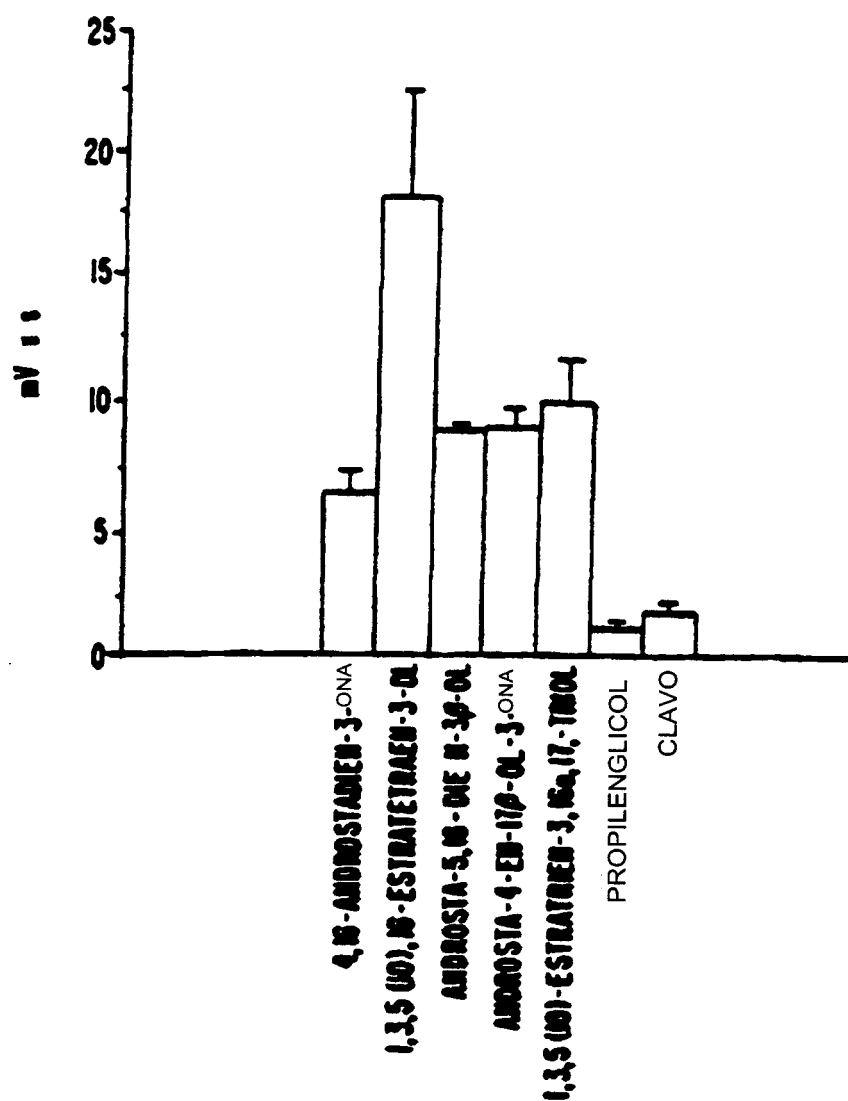


FIG 144A

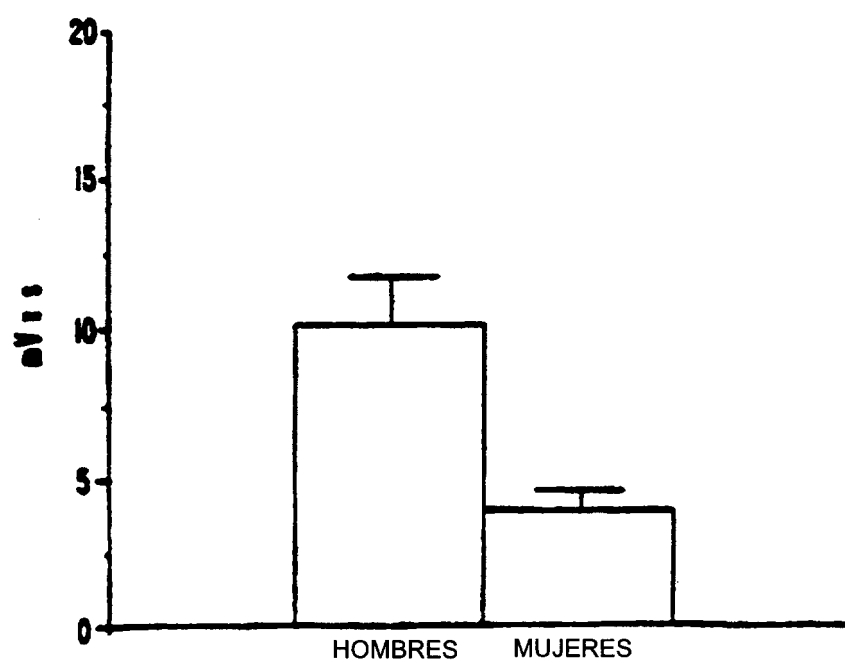
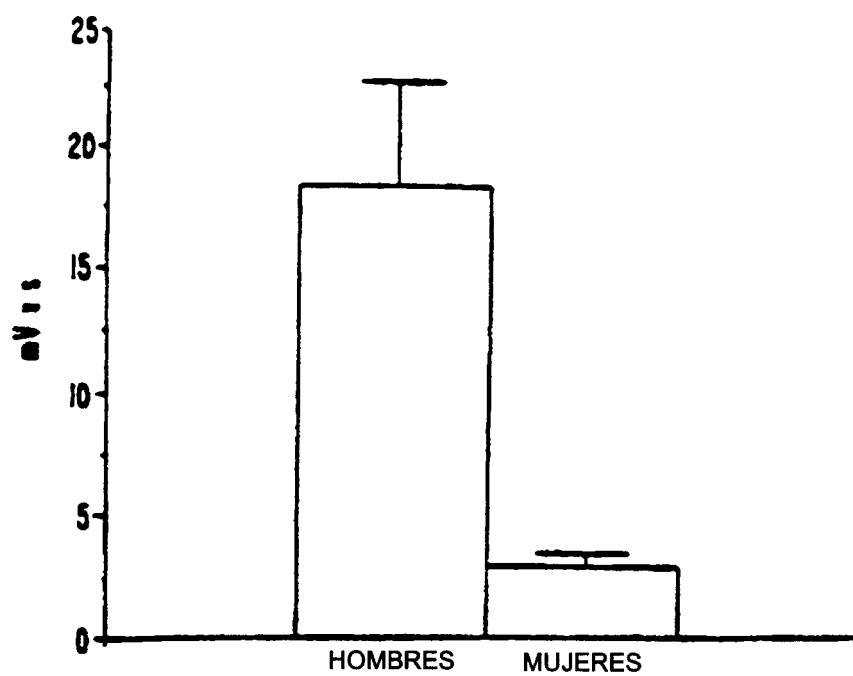


FIG 144B

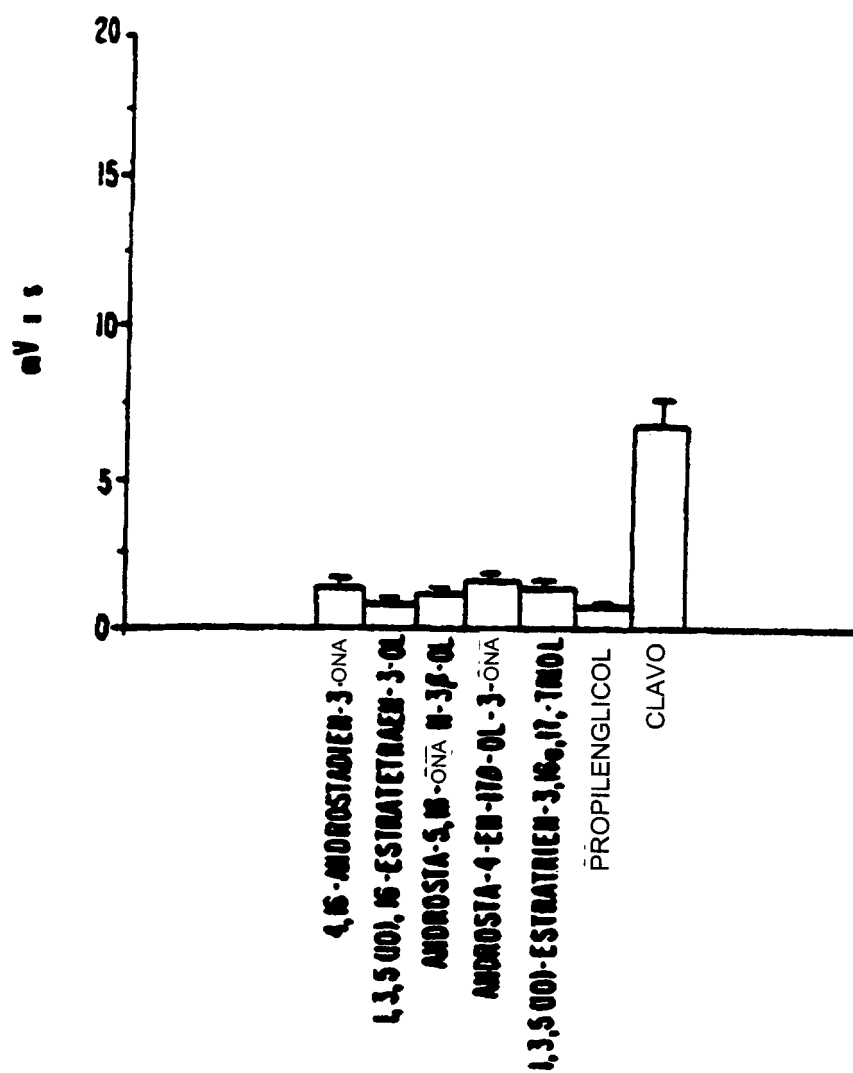
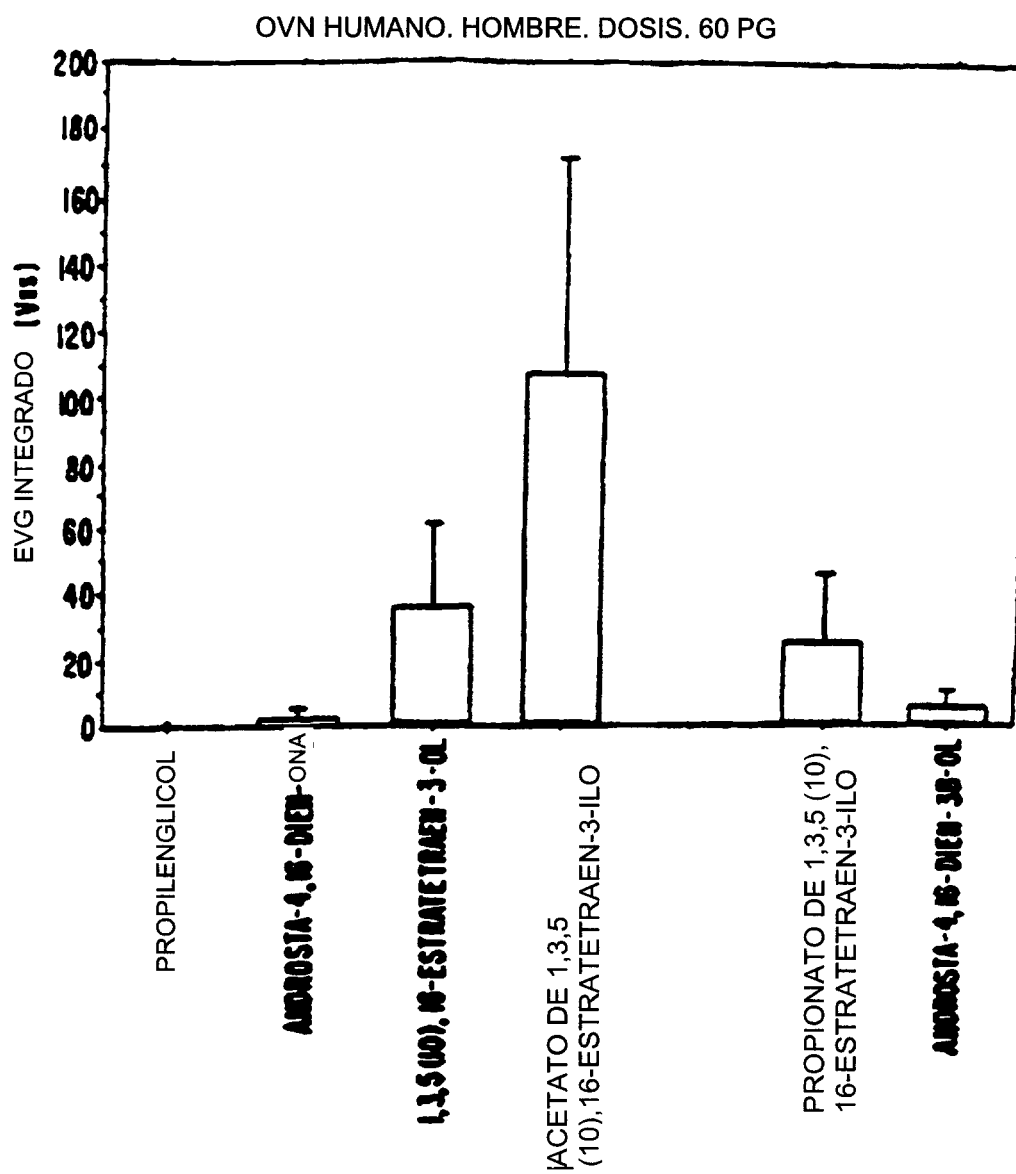


FIG 144C



FIG

145A

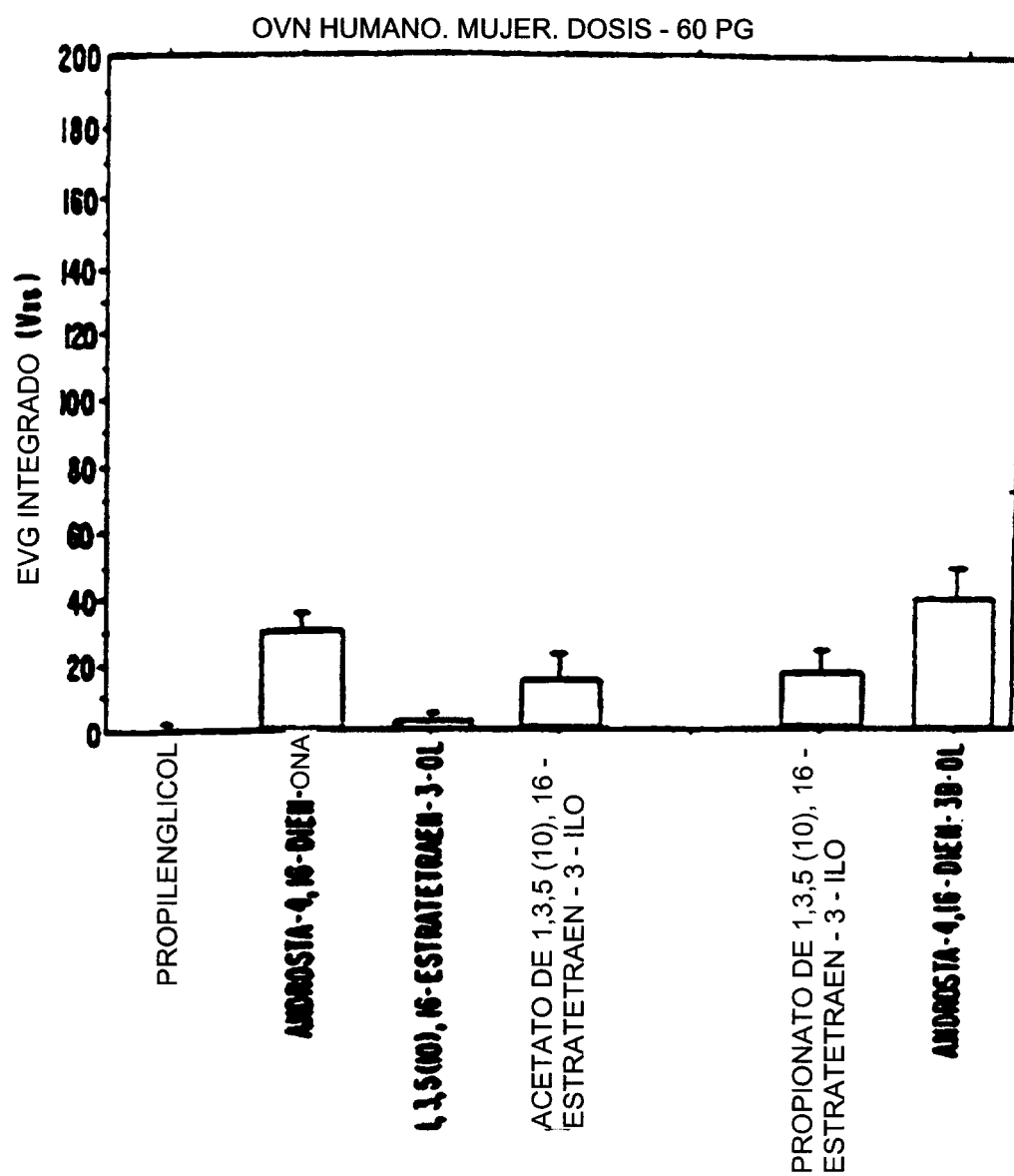


FIG. 145 B

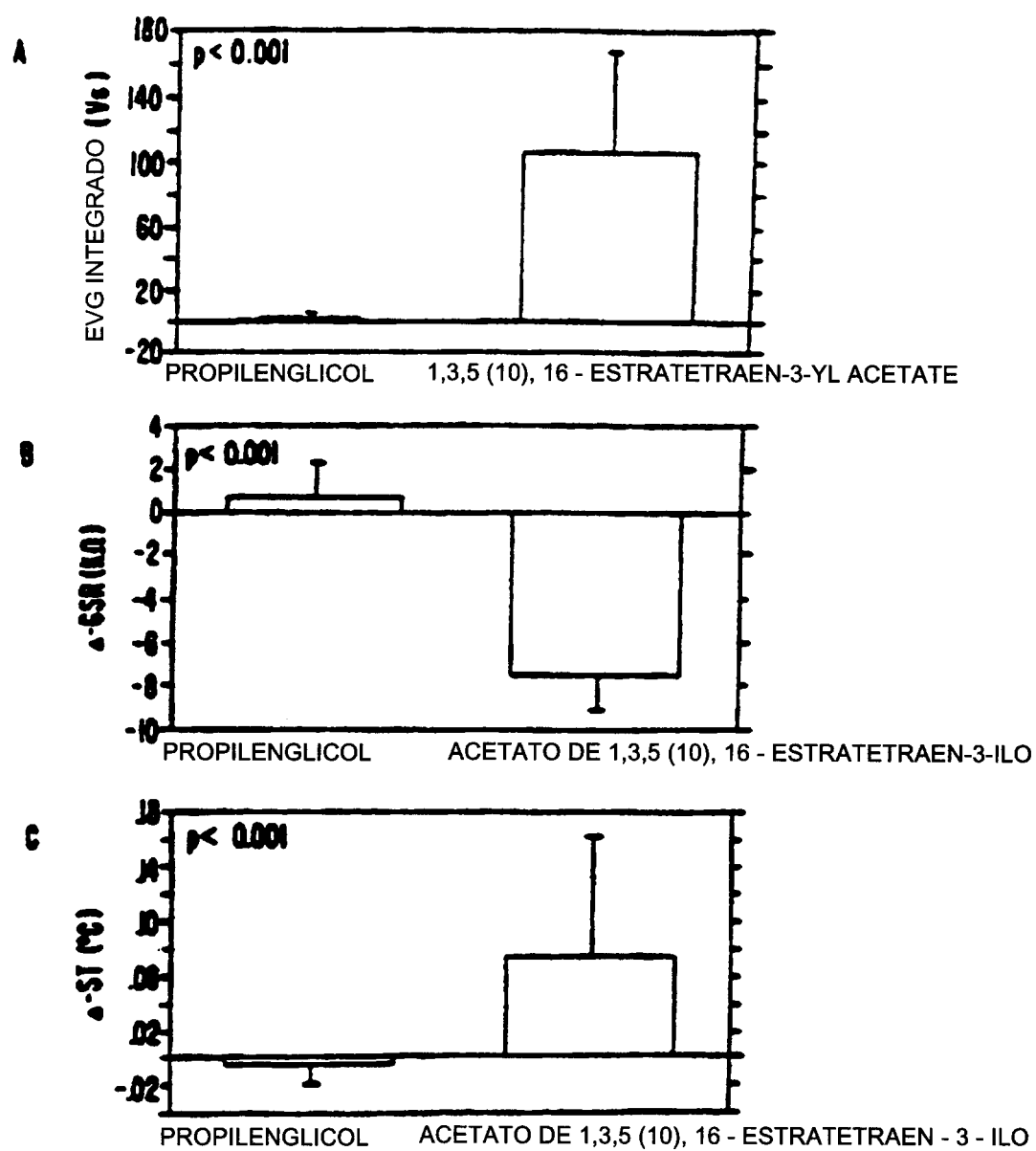


FIG 146

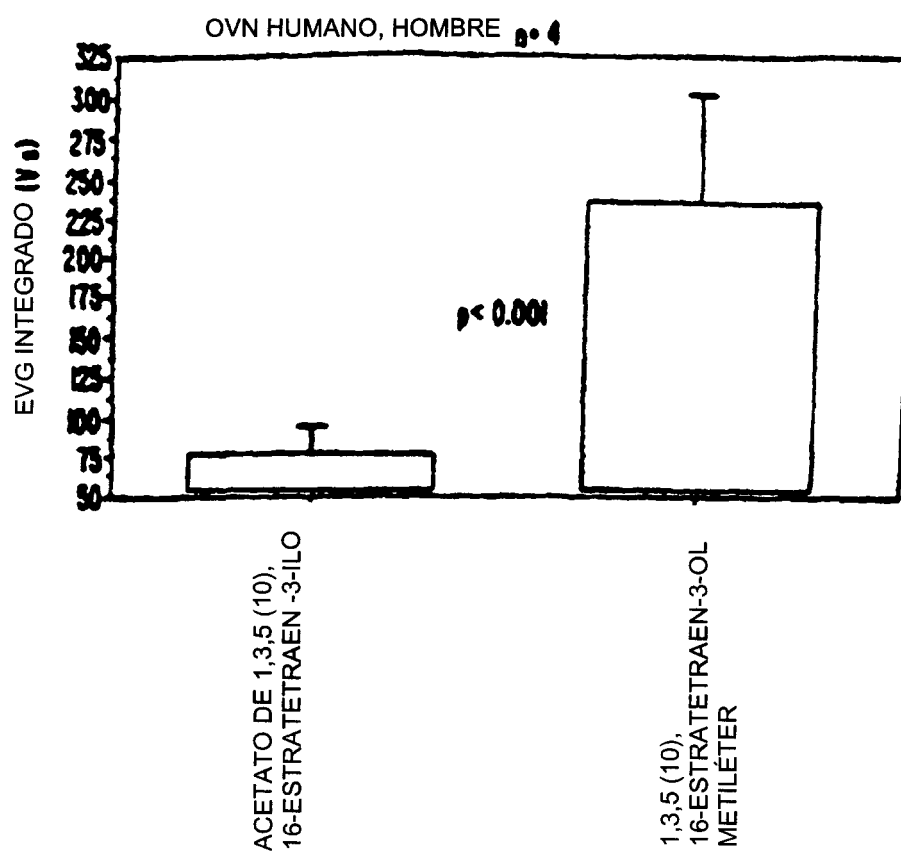


FIG 147

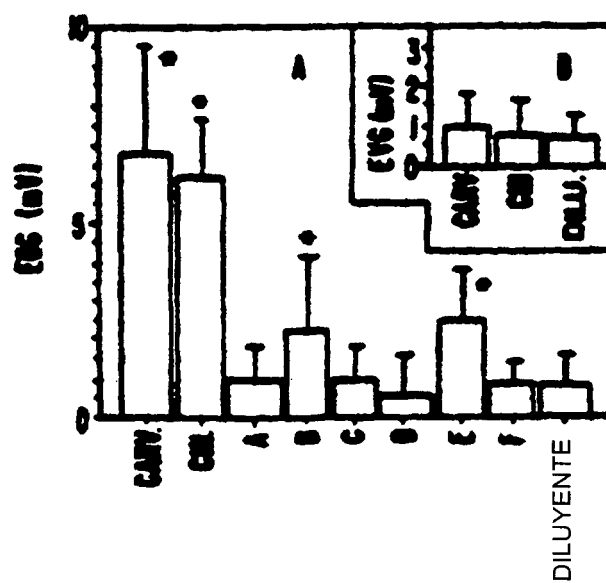


FIG. 148

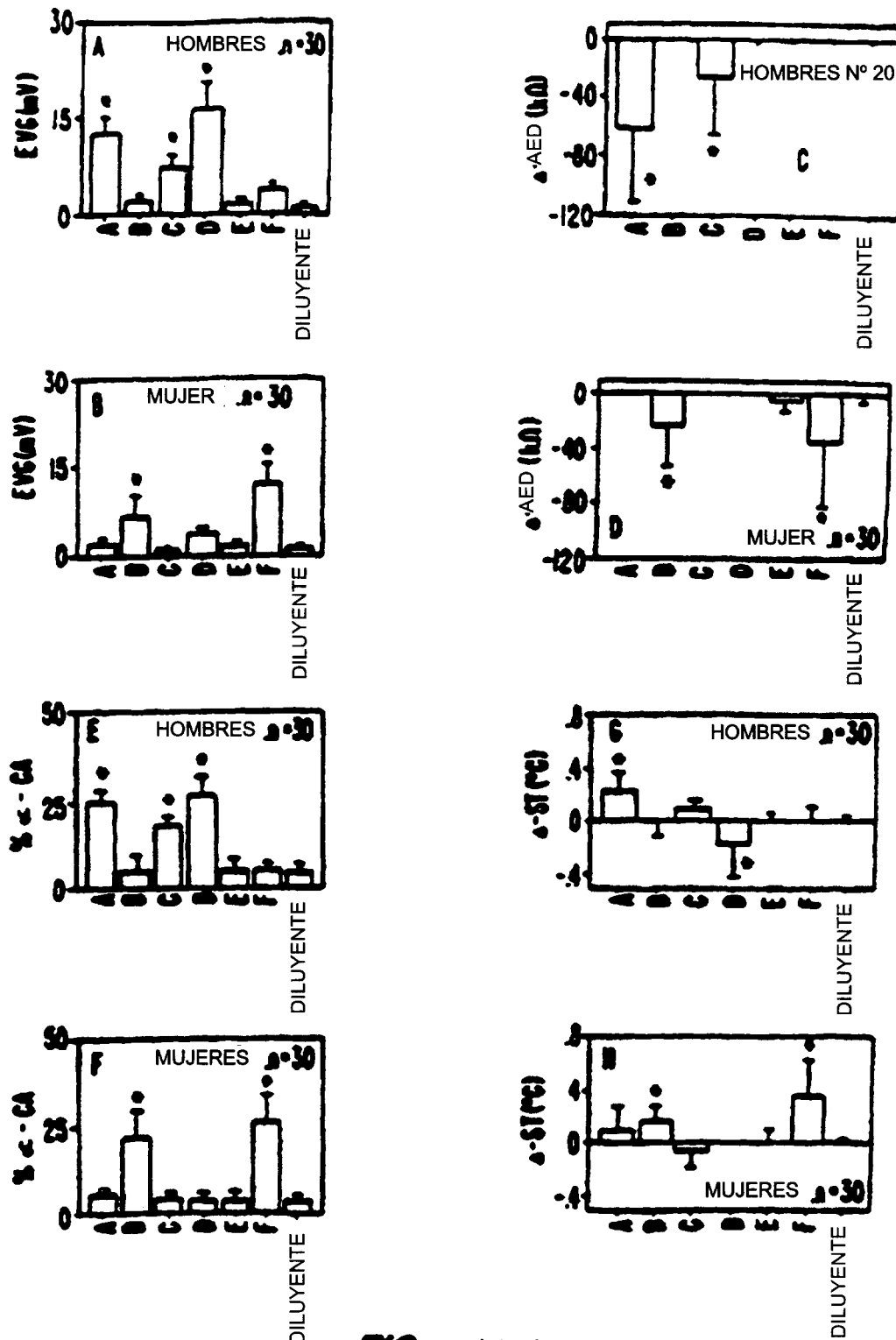


FIG. 149

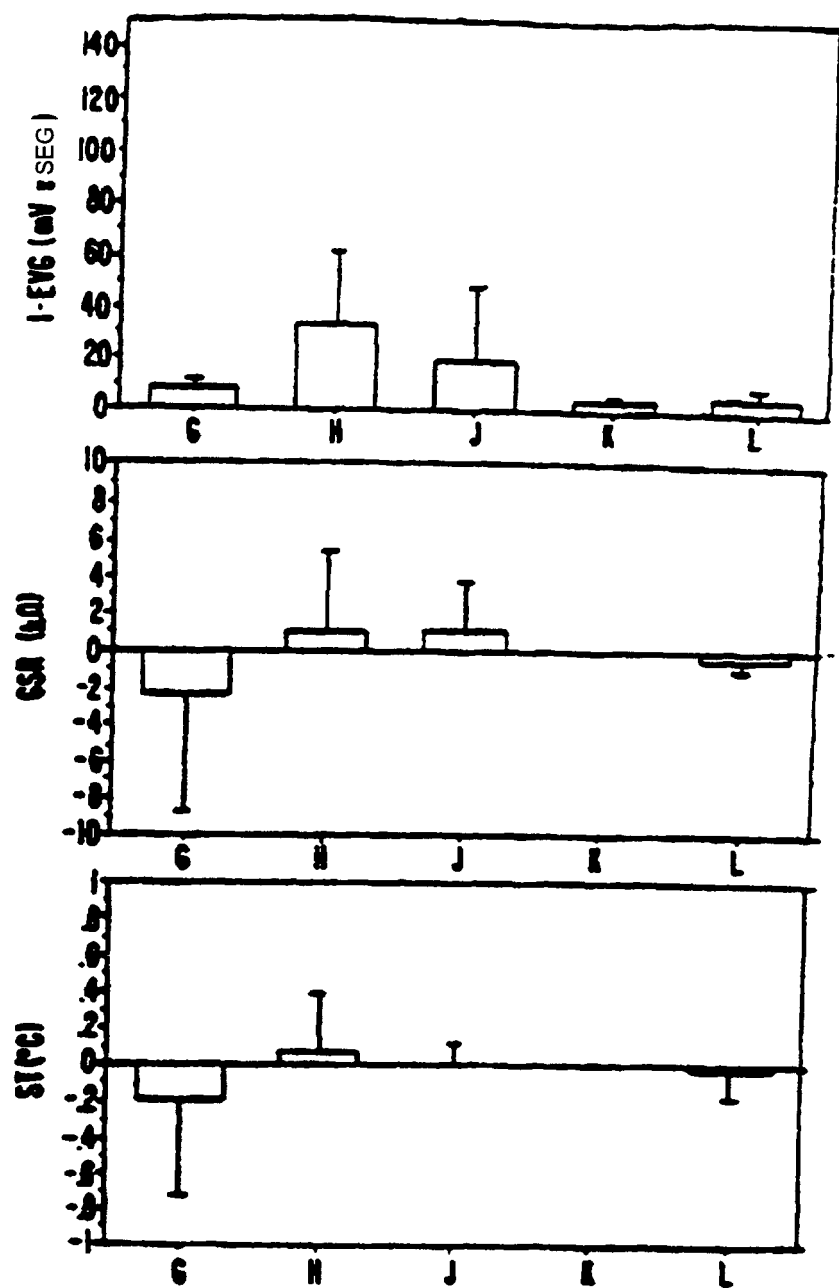


FIG. 150

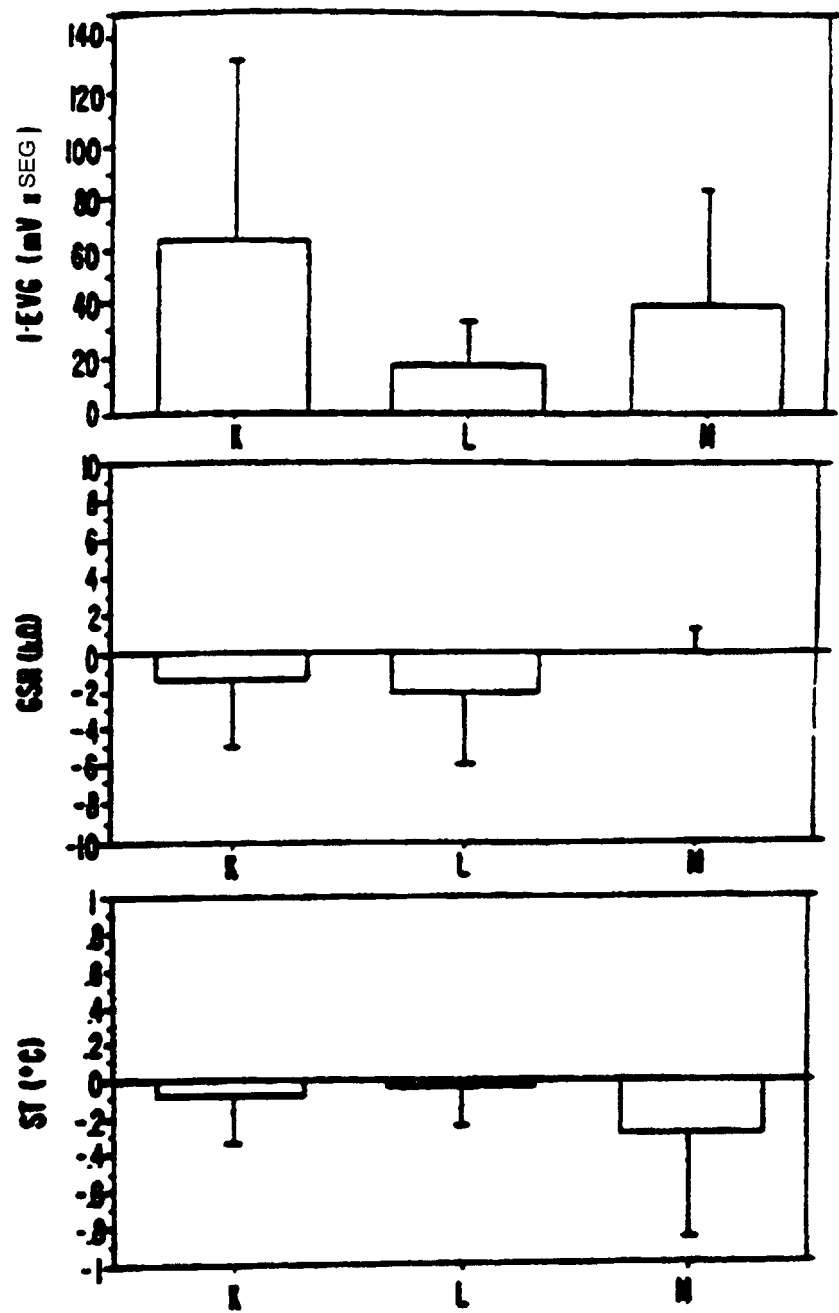
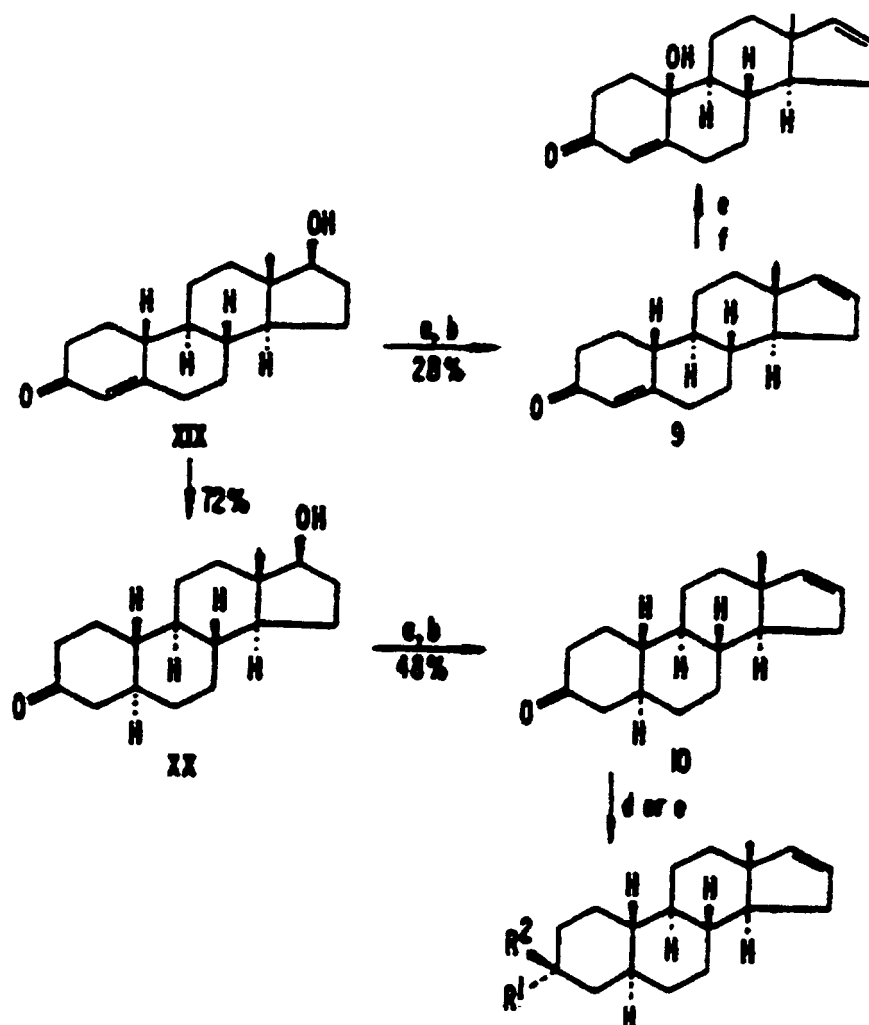
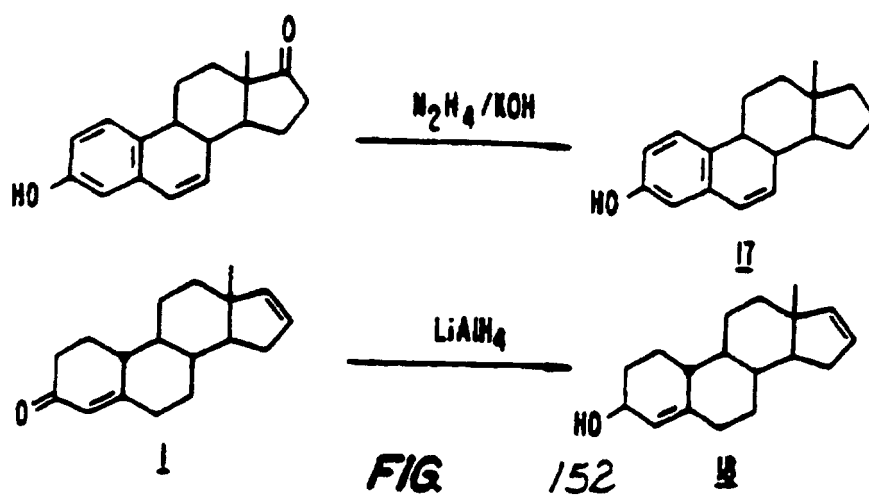
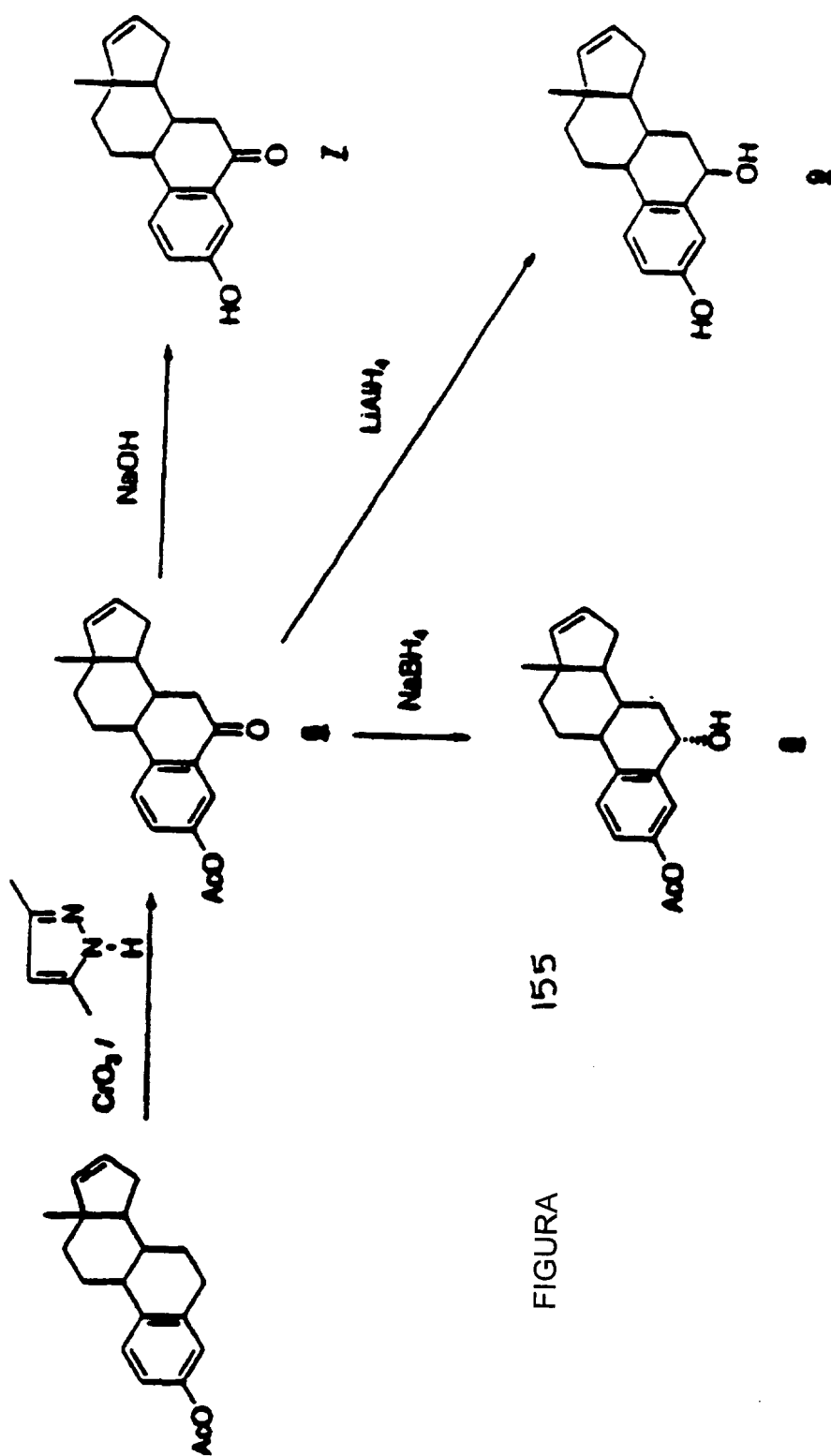


FIG 151





FIGURA

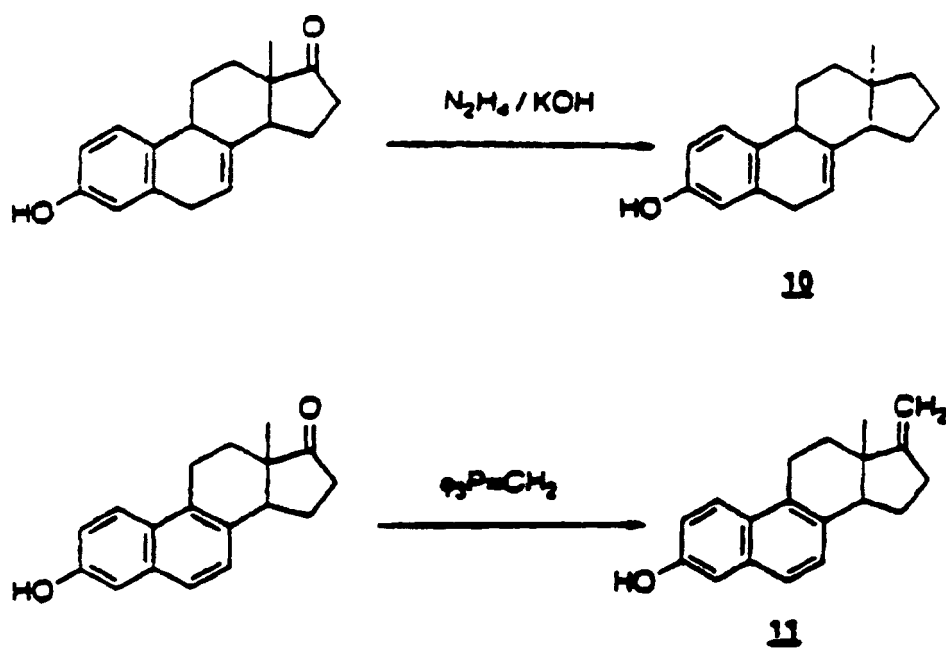
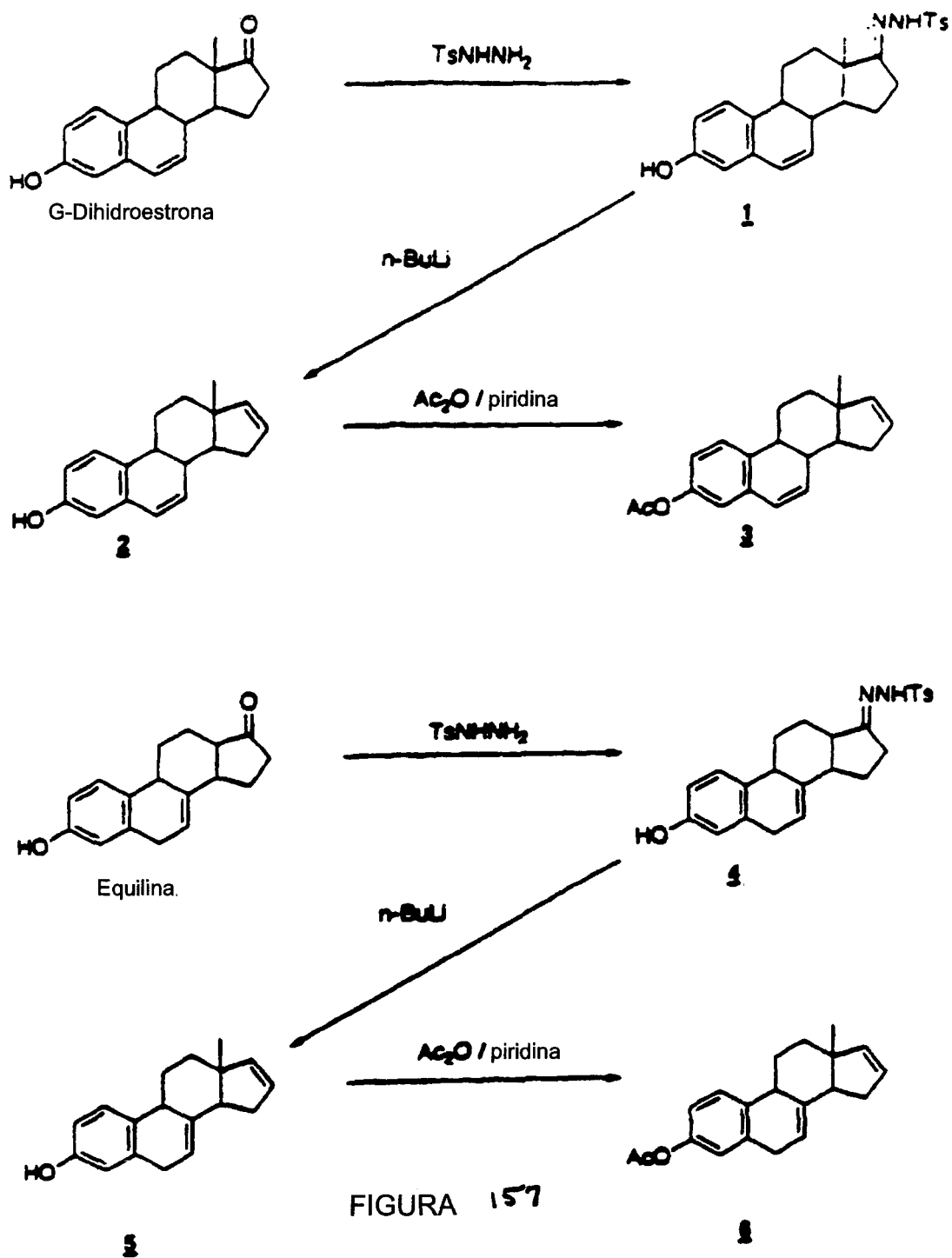


FIG. 156



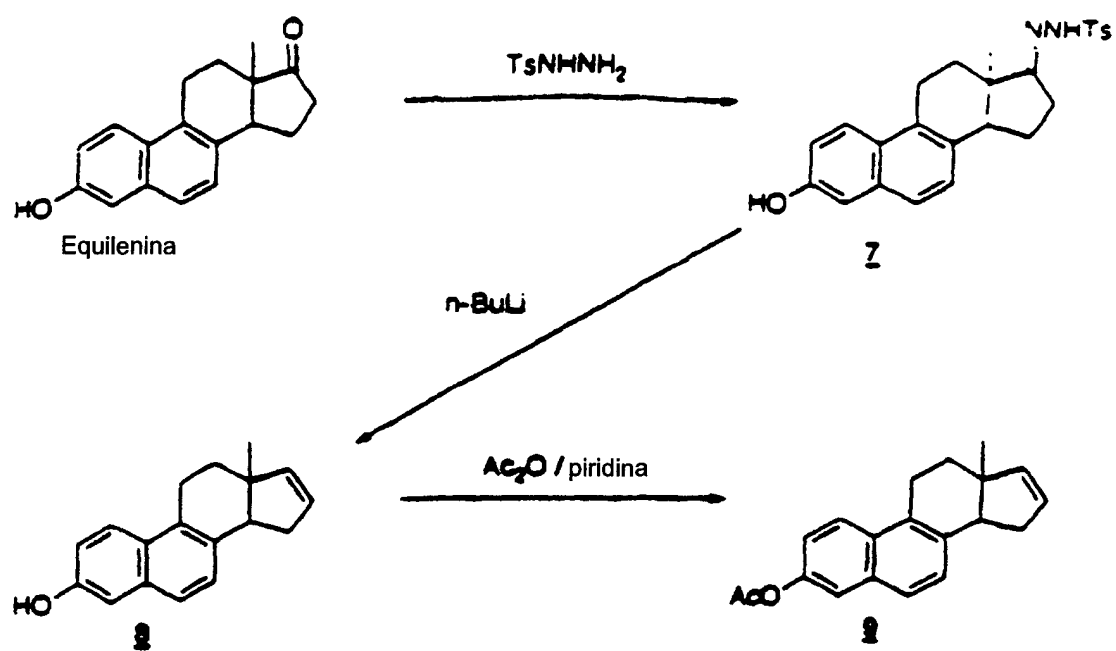
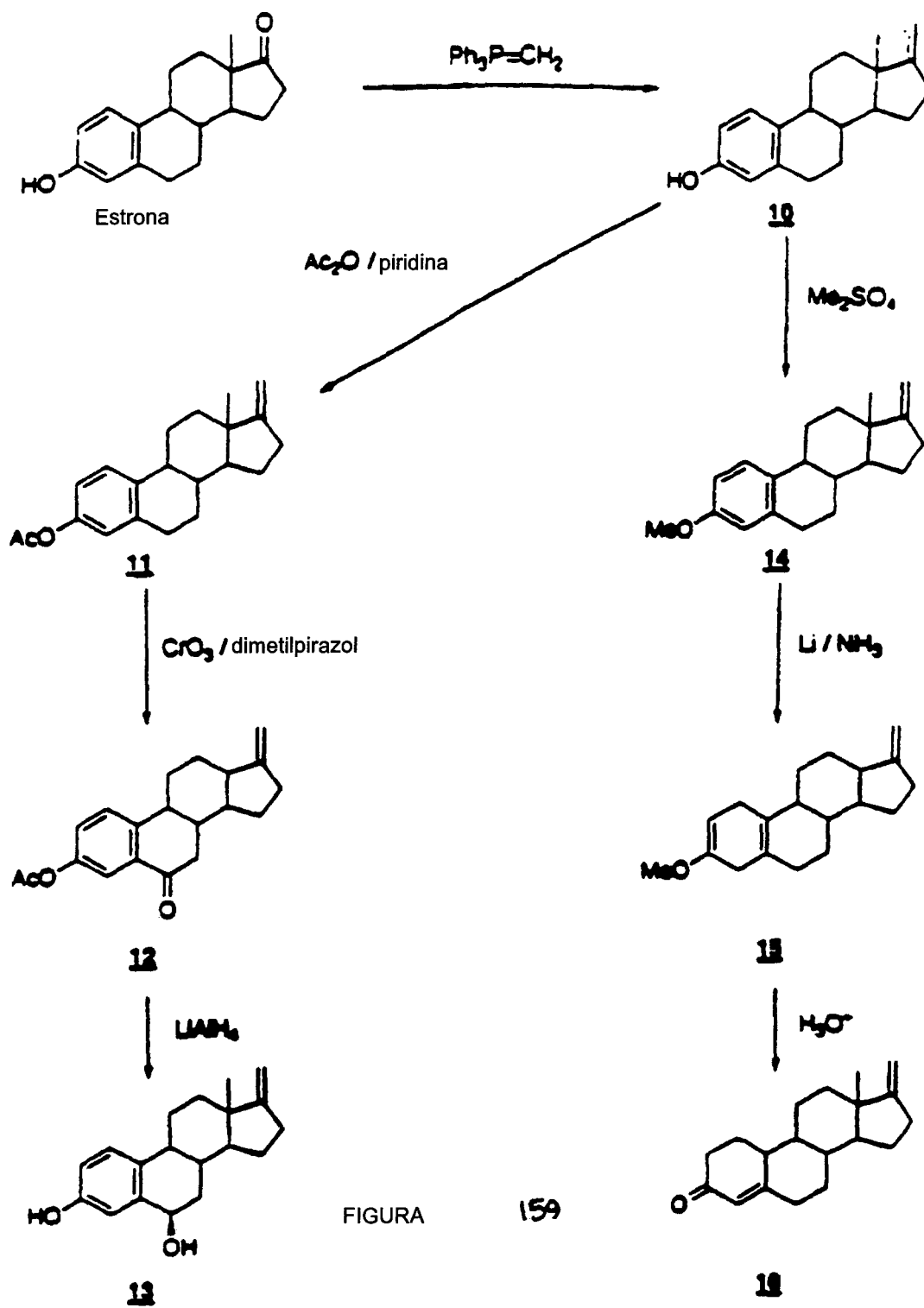
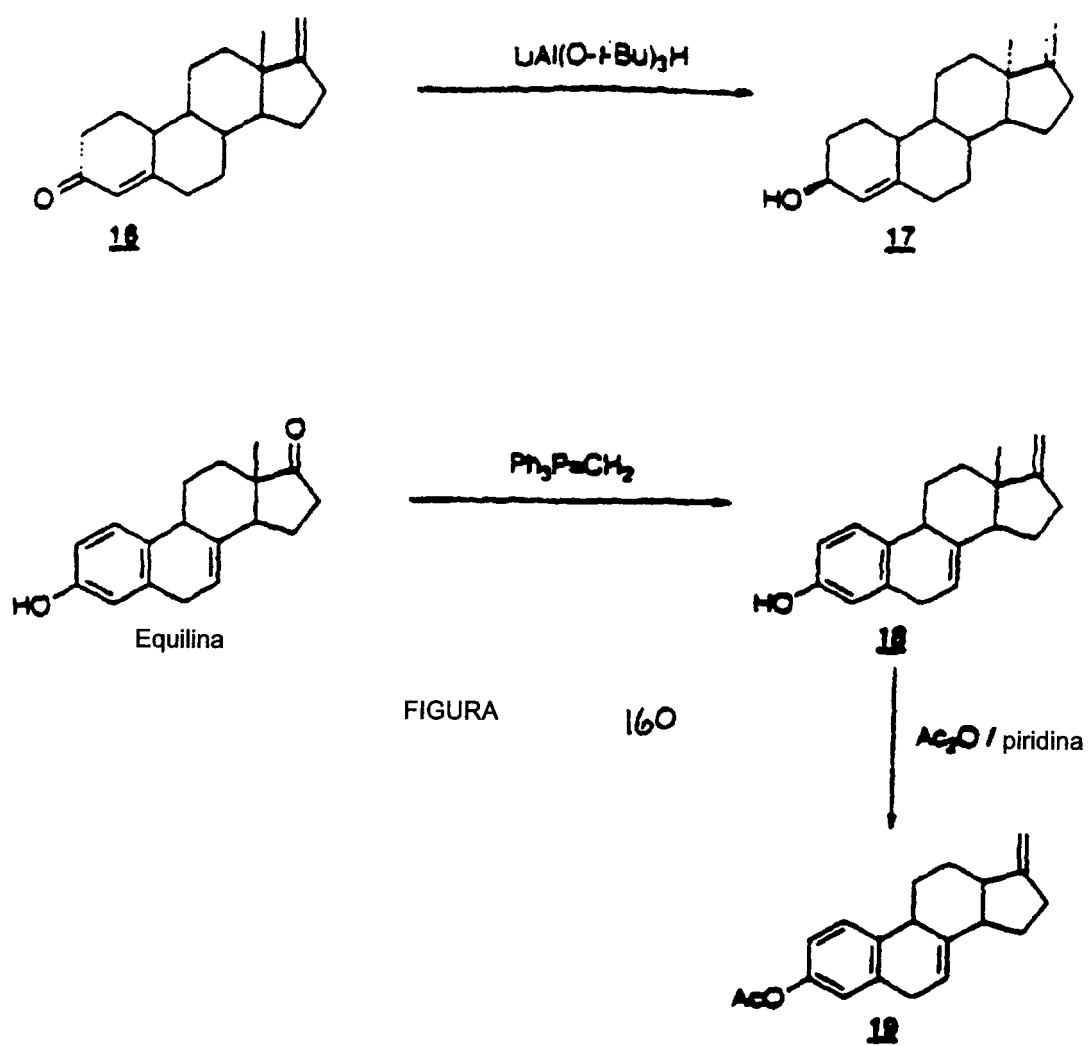


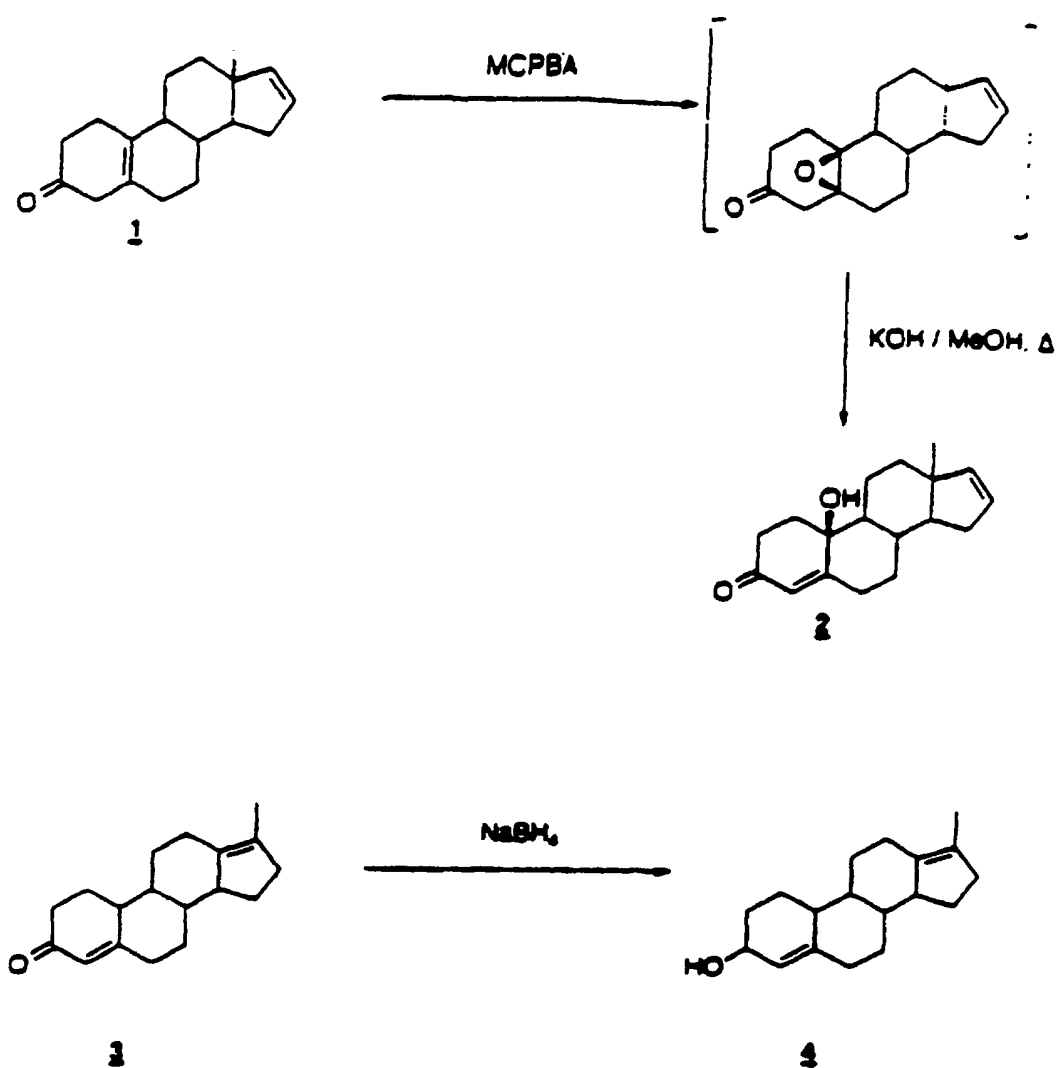
FIGURA 158



FIGURA

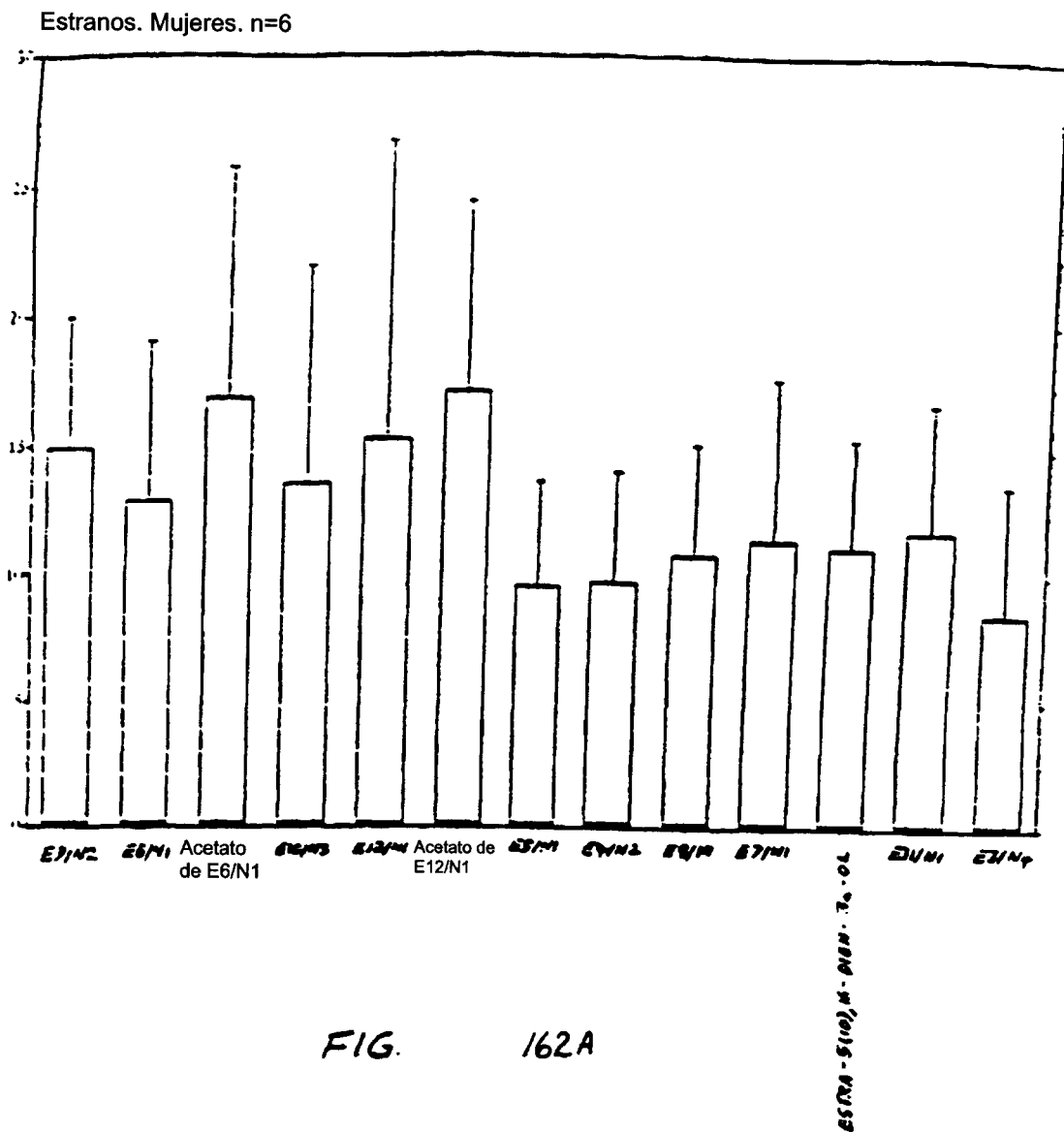
159

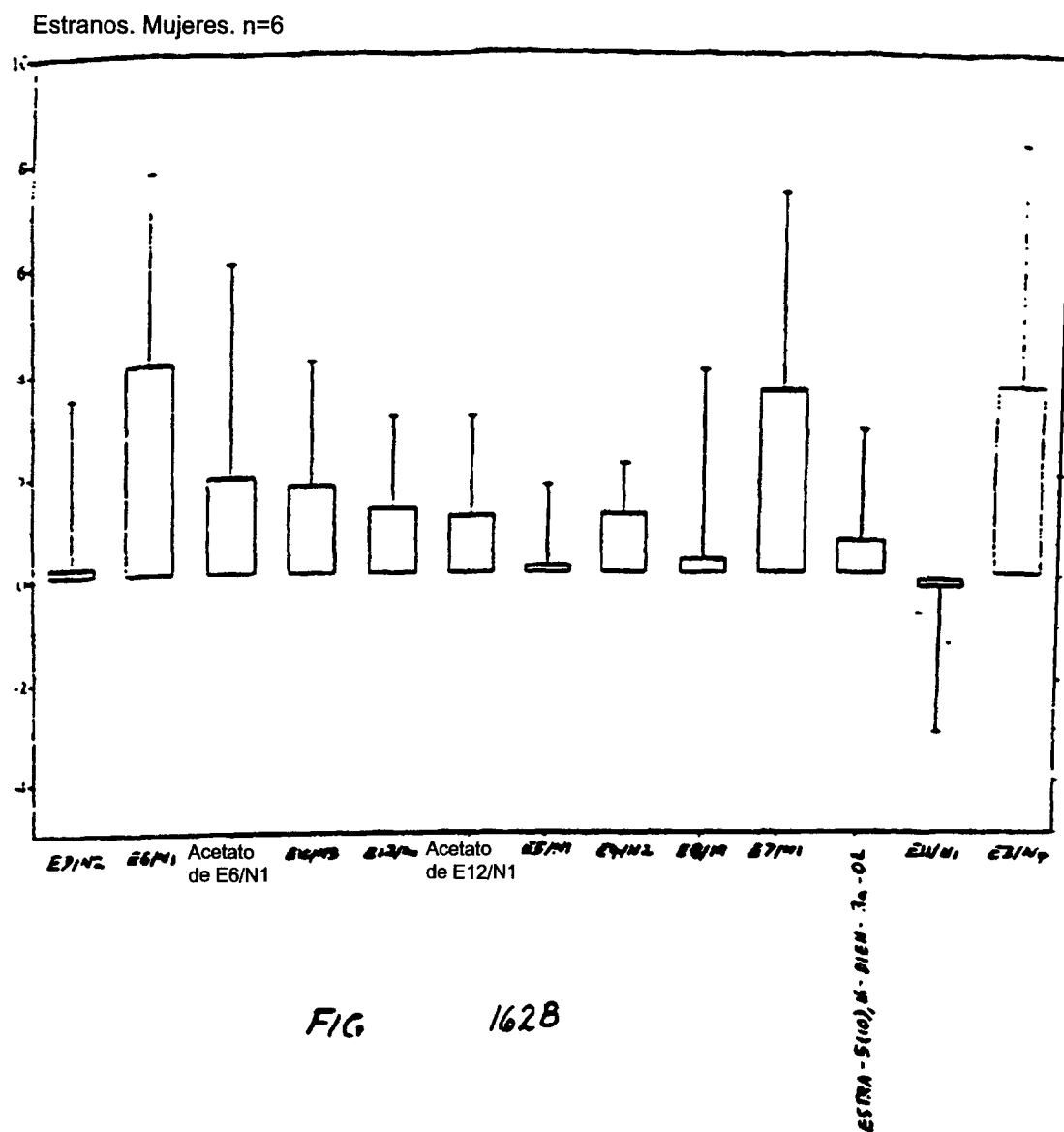


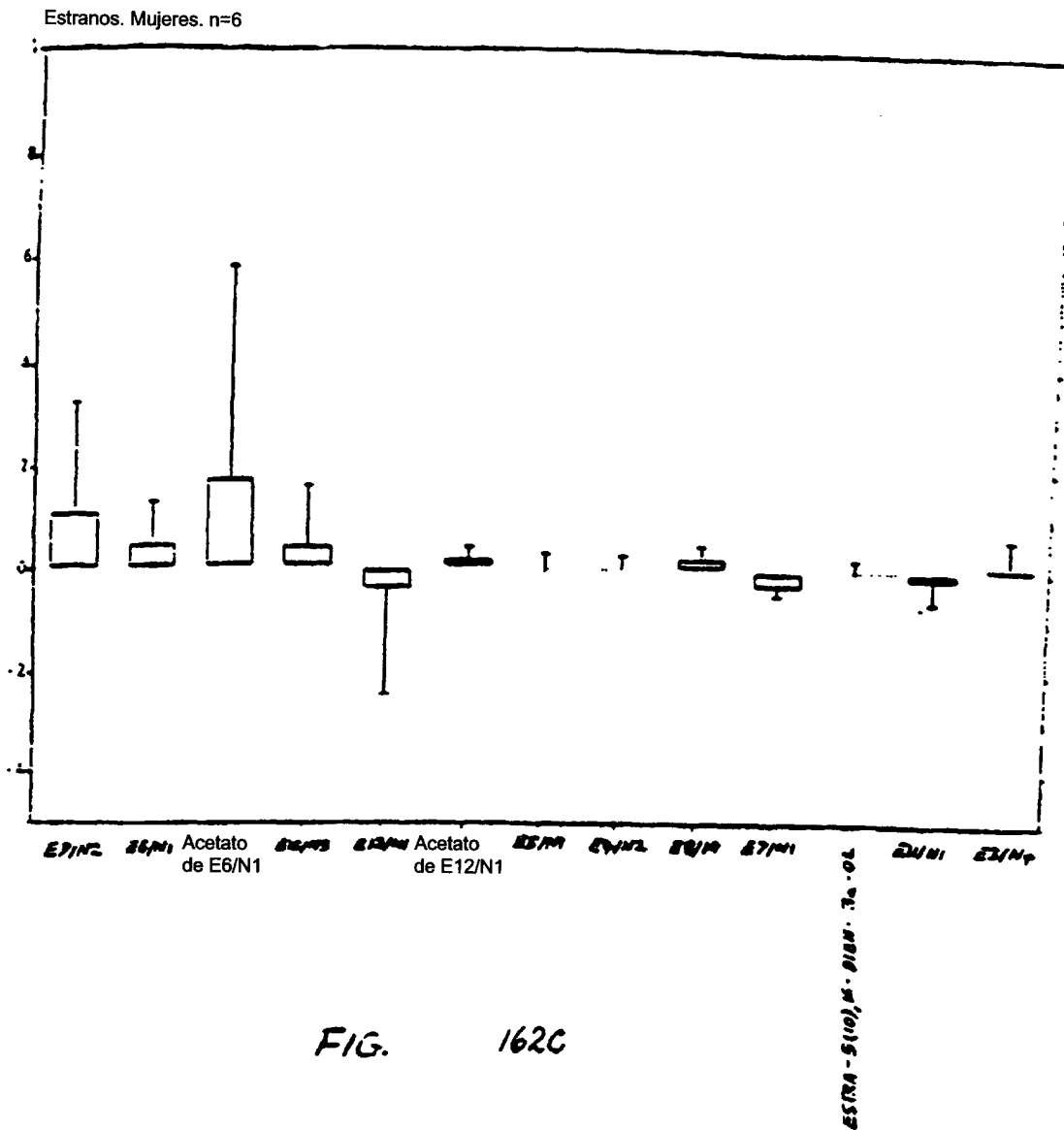


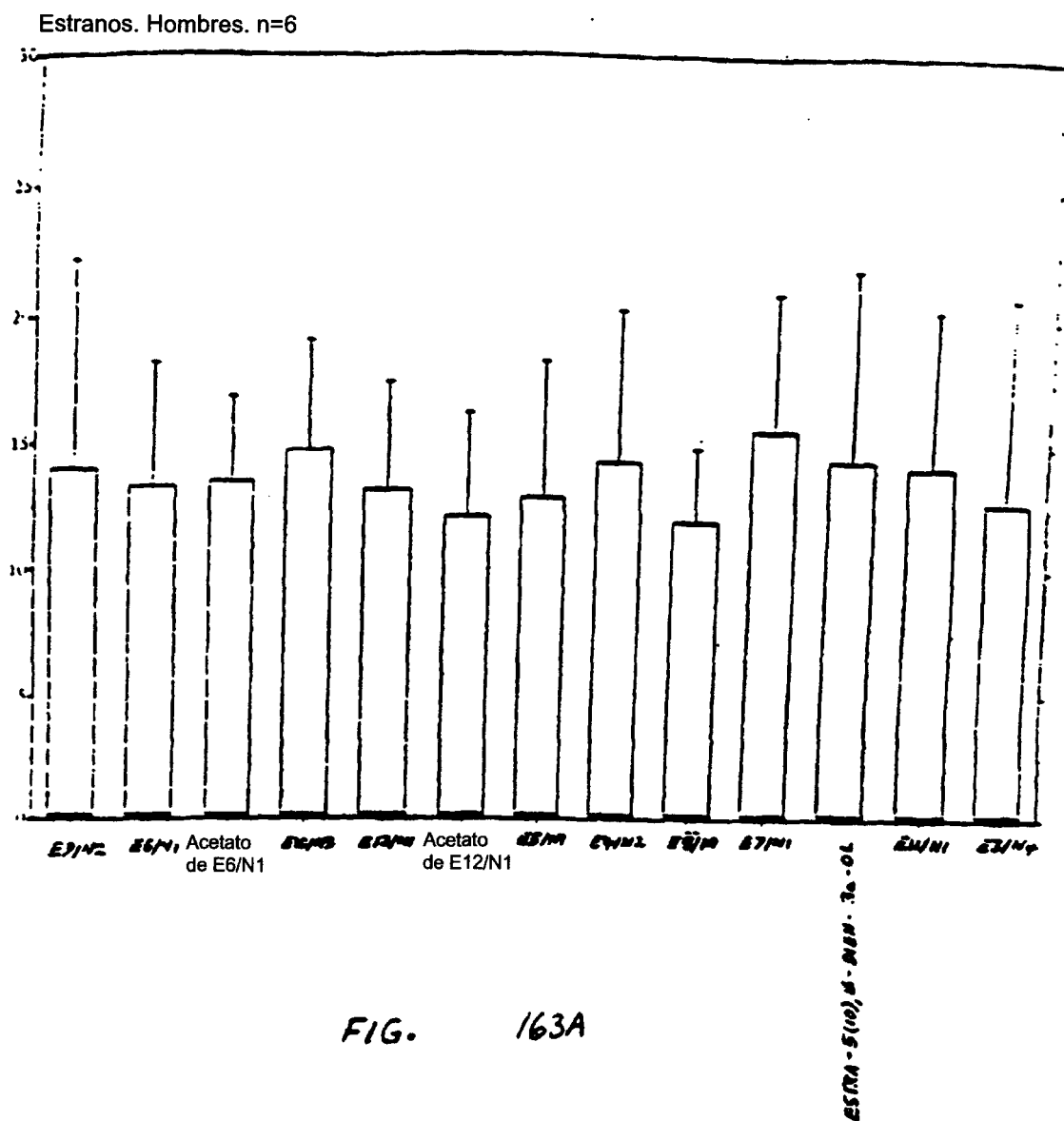
FIGURA

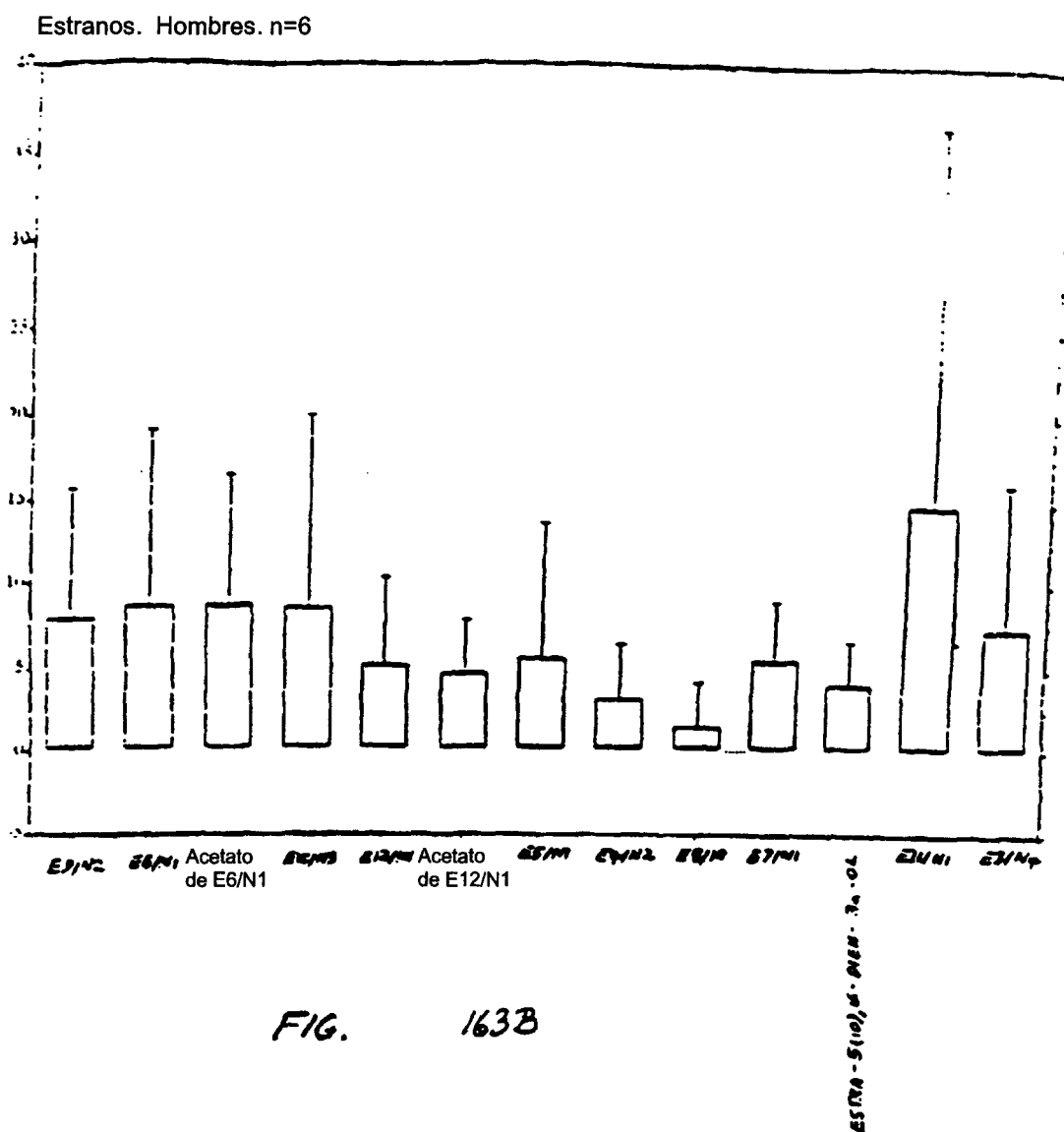
161

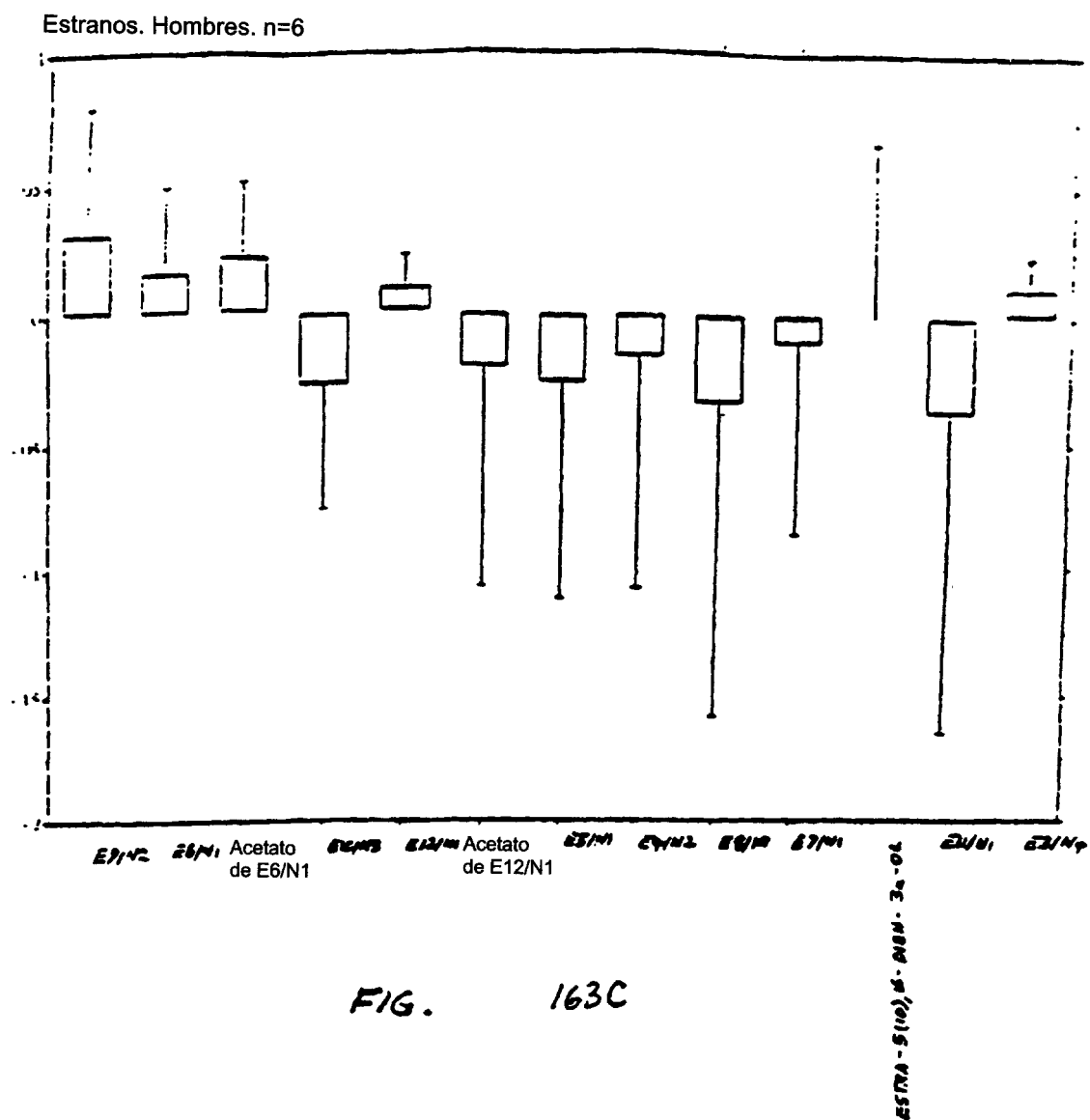












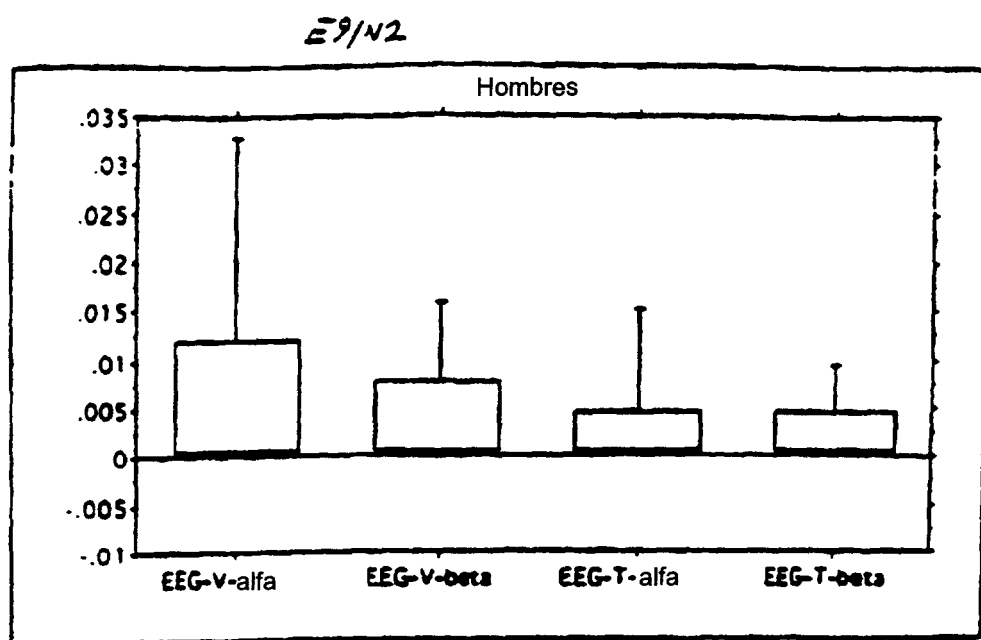


FIG. 164A

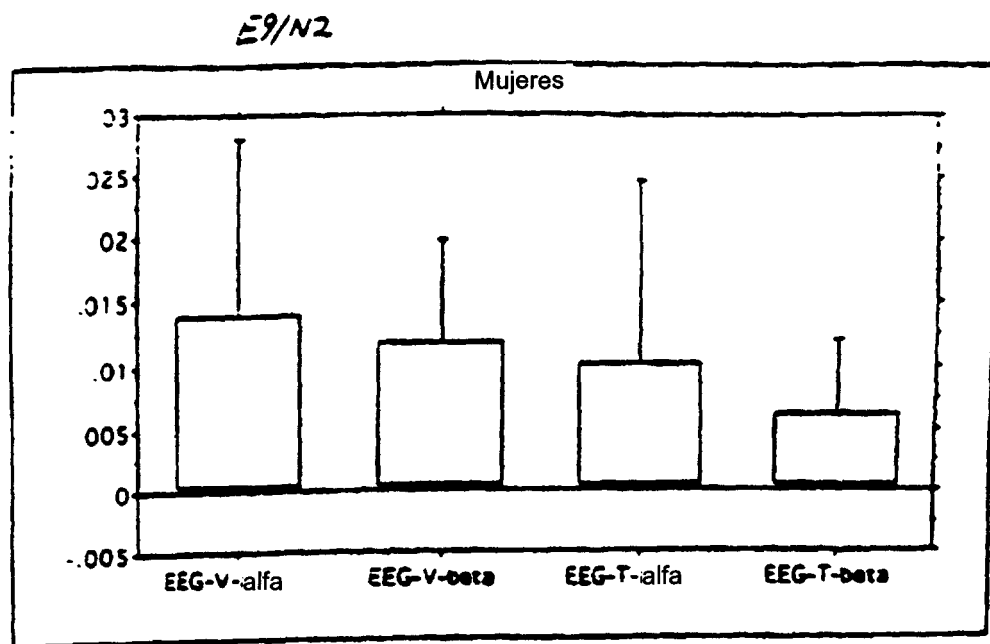


FIG. 164B

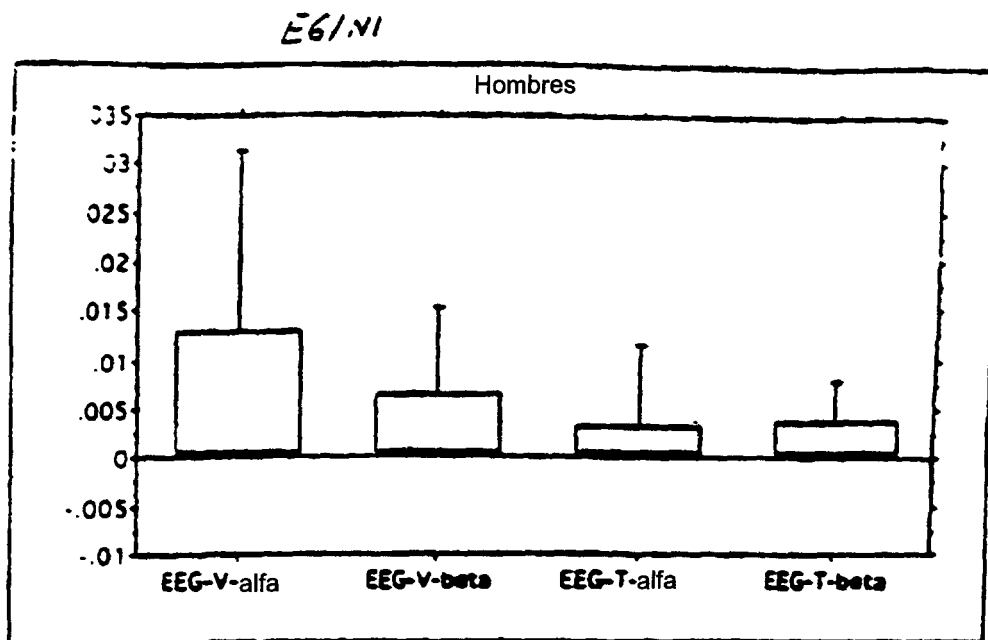


FIG. 165A

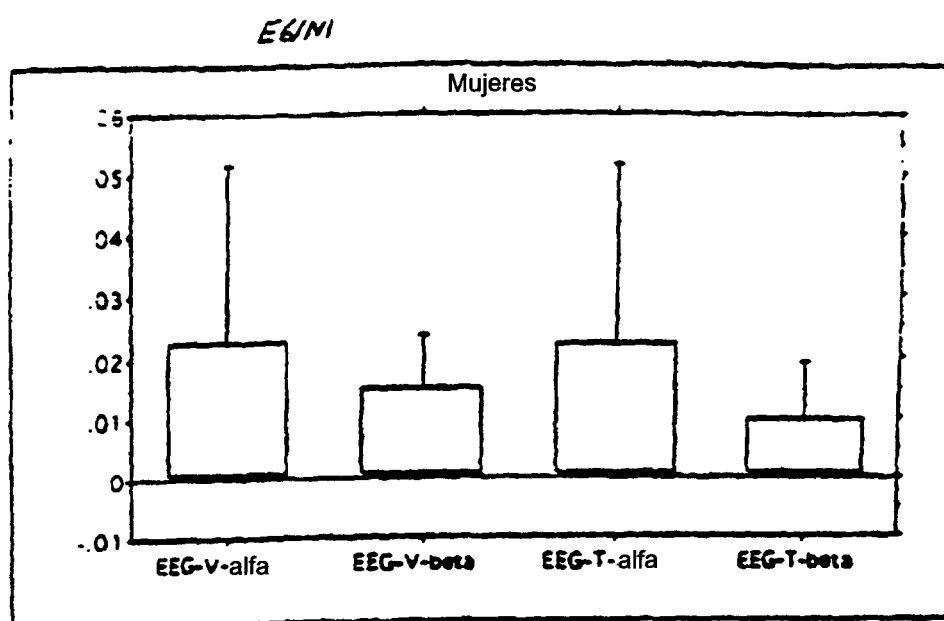


FIG. 165B

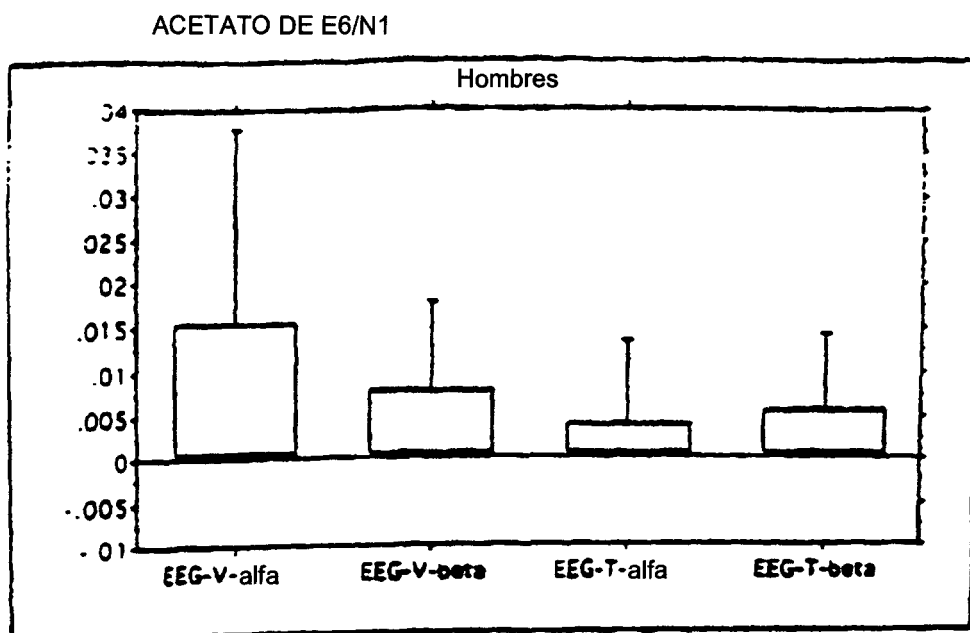


FIG 166A

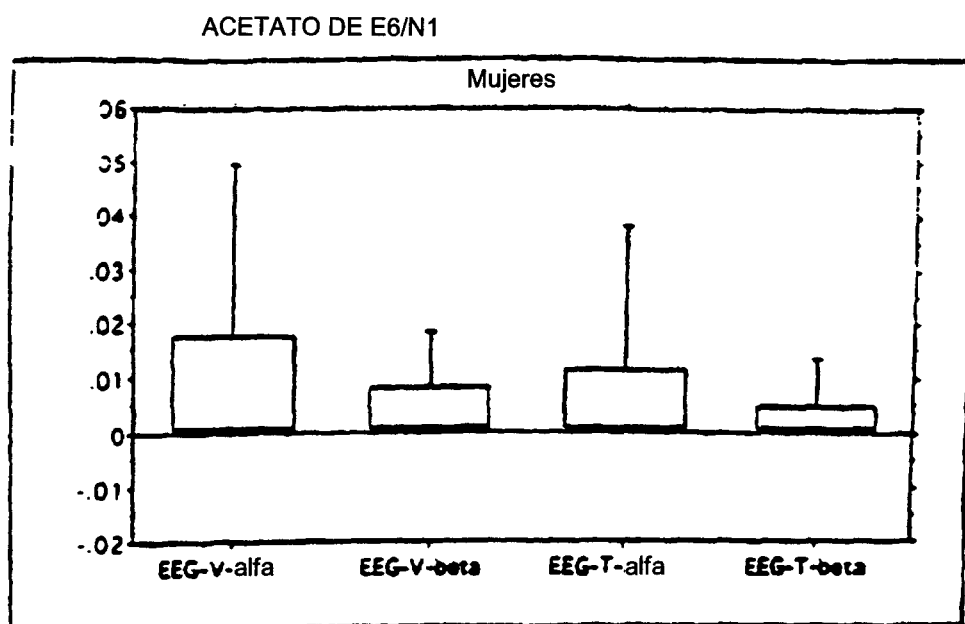


FIG. 166B

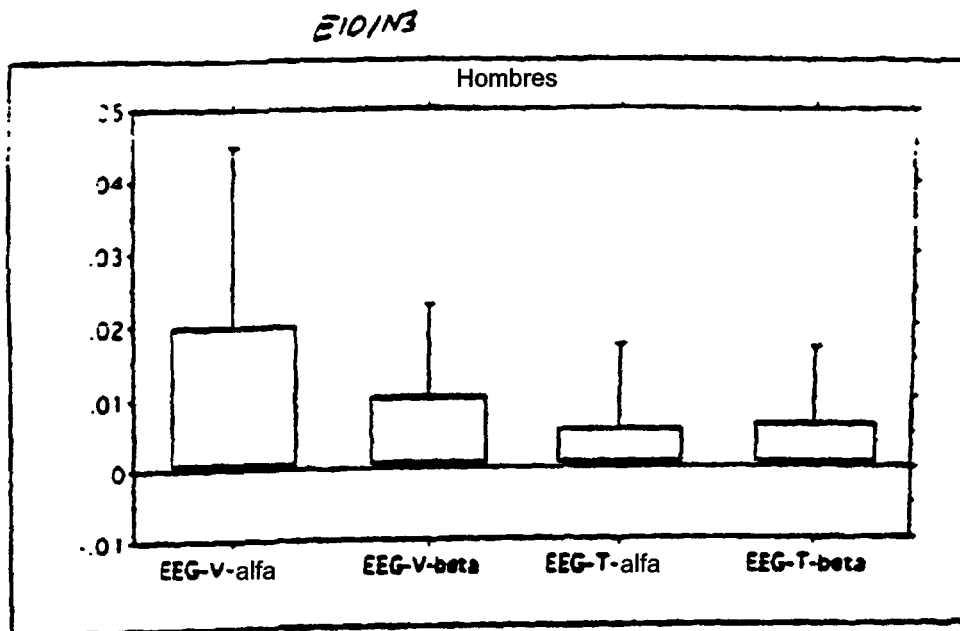


FIG. 167A

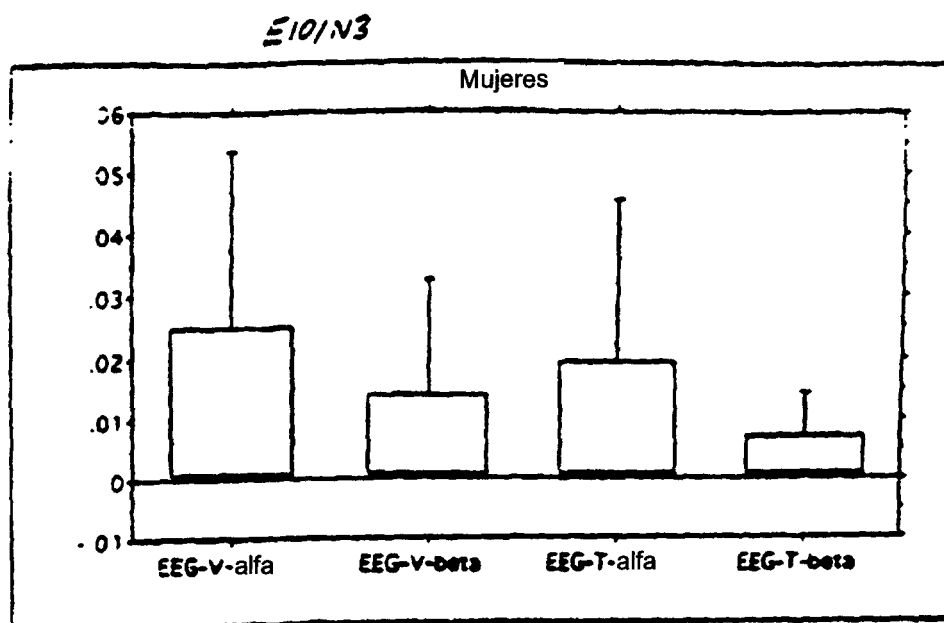


FIG. 167B

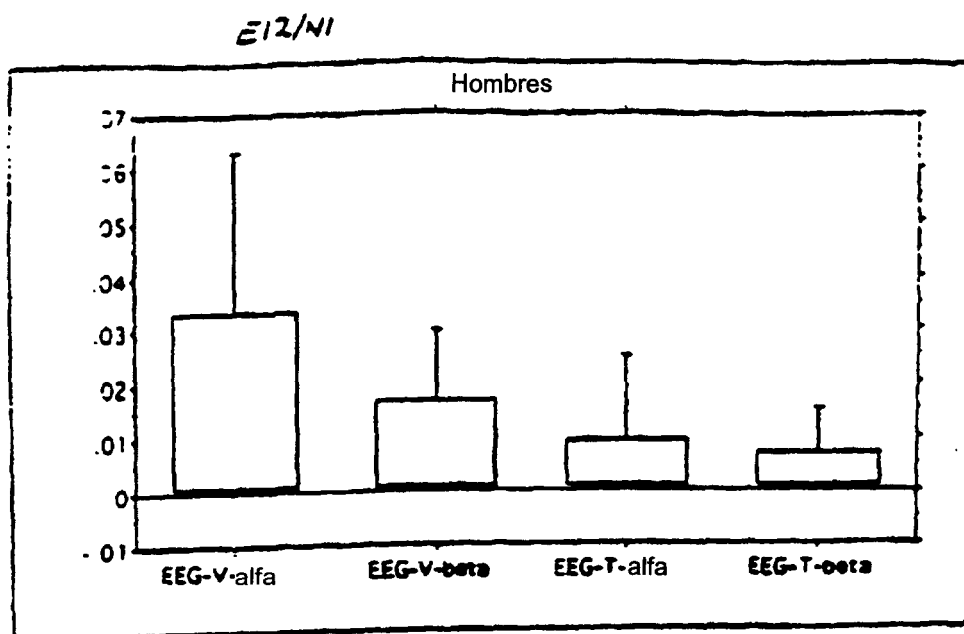


FIG. 168A

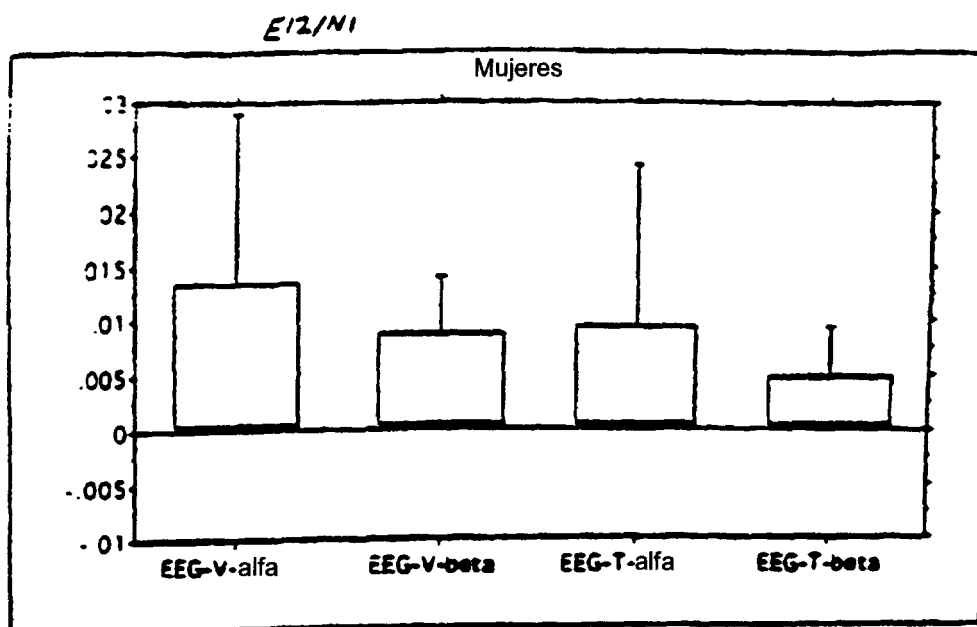


FIG. 168B

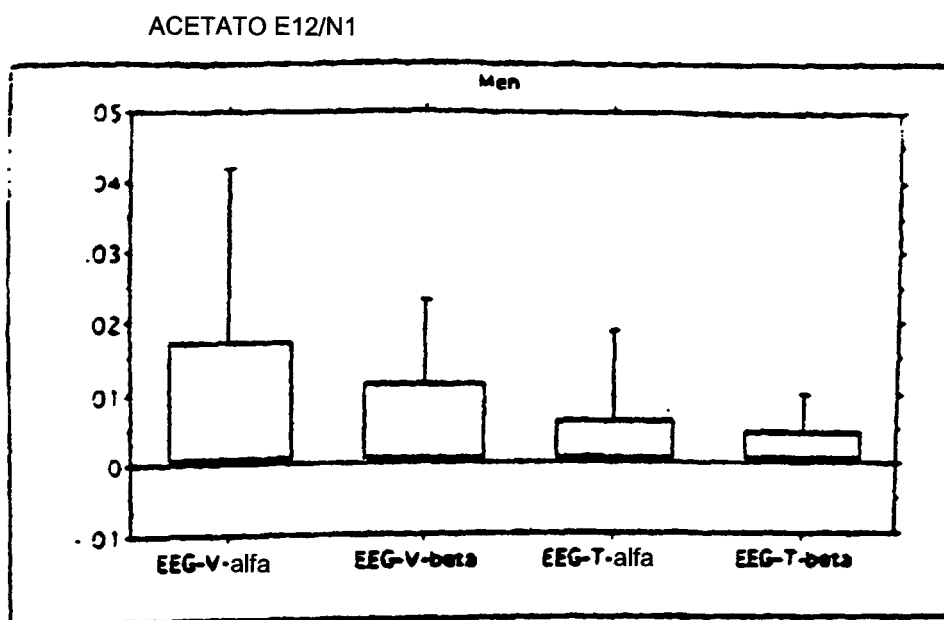


FIG. 169A

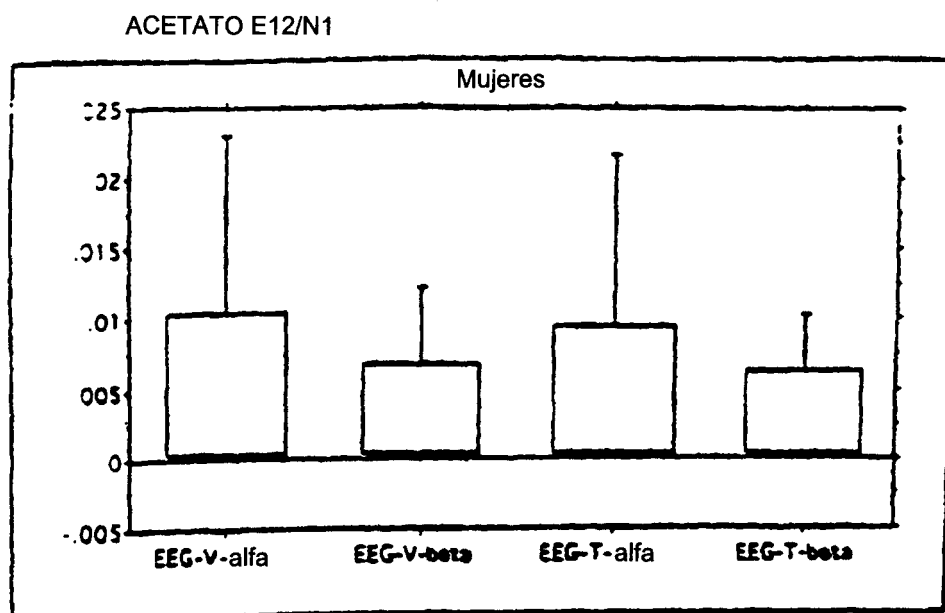


FIG. 169B

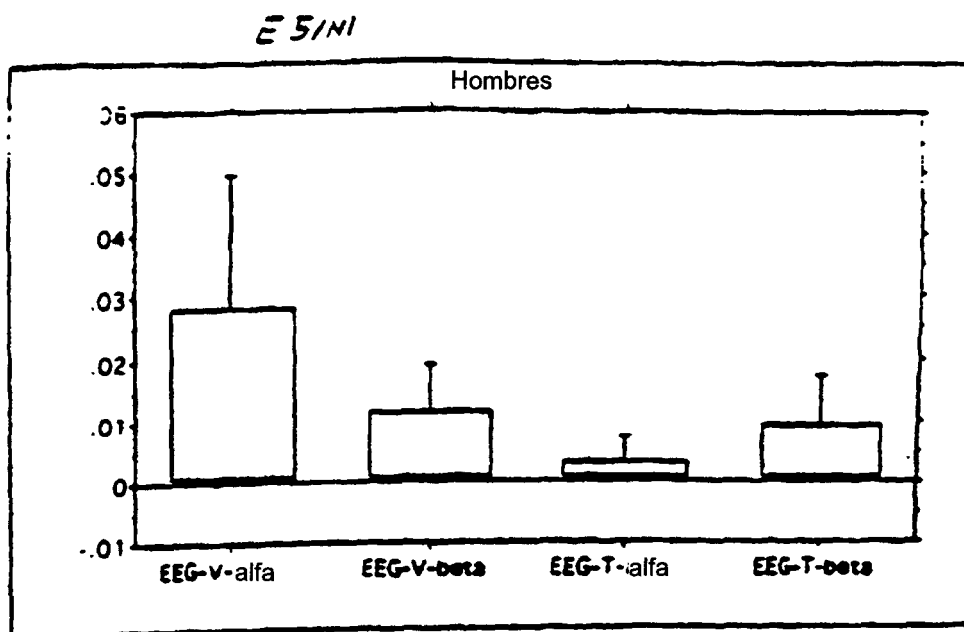


FIG. 170A

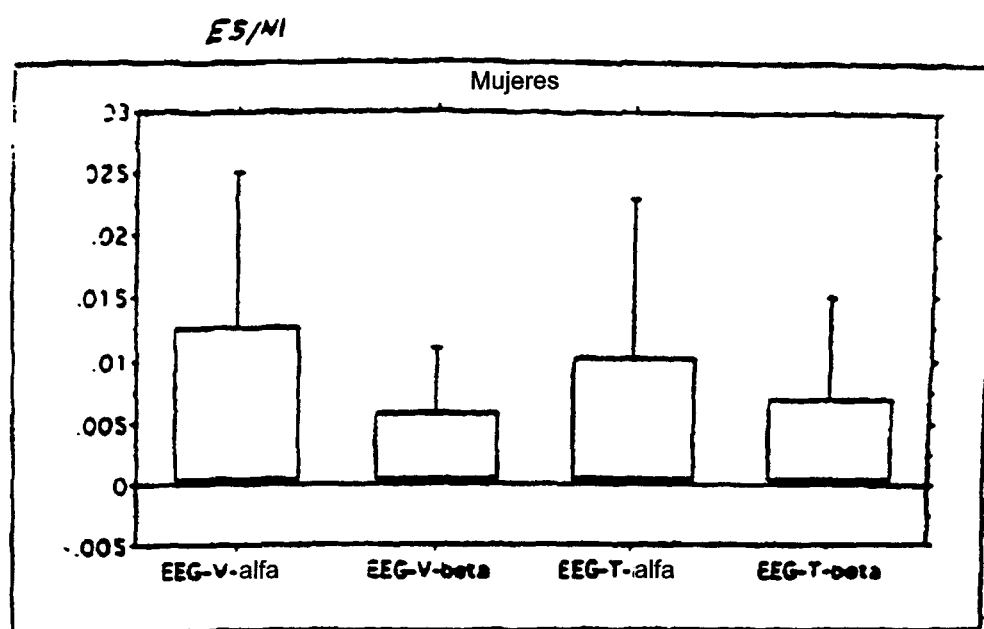


FIG. 170B

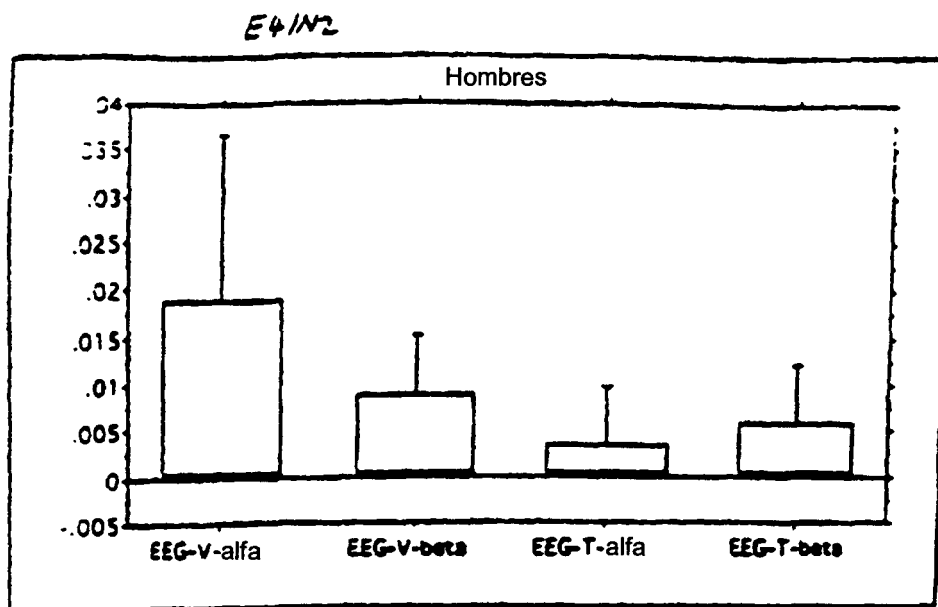


FIG. 171 A

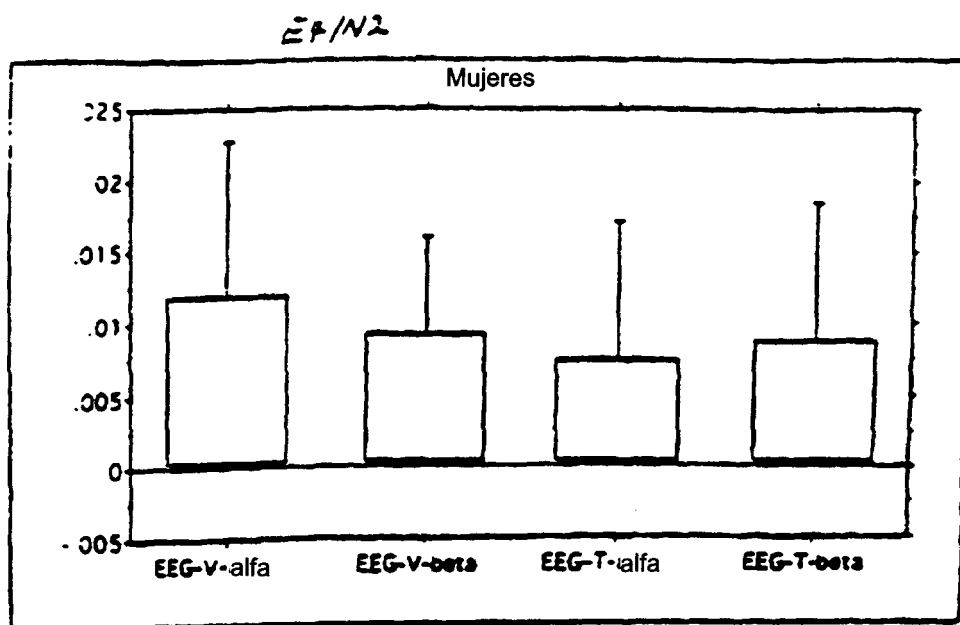


FIG. 171B

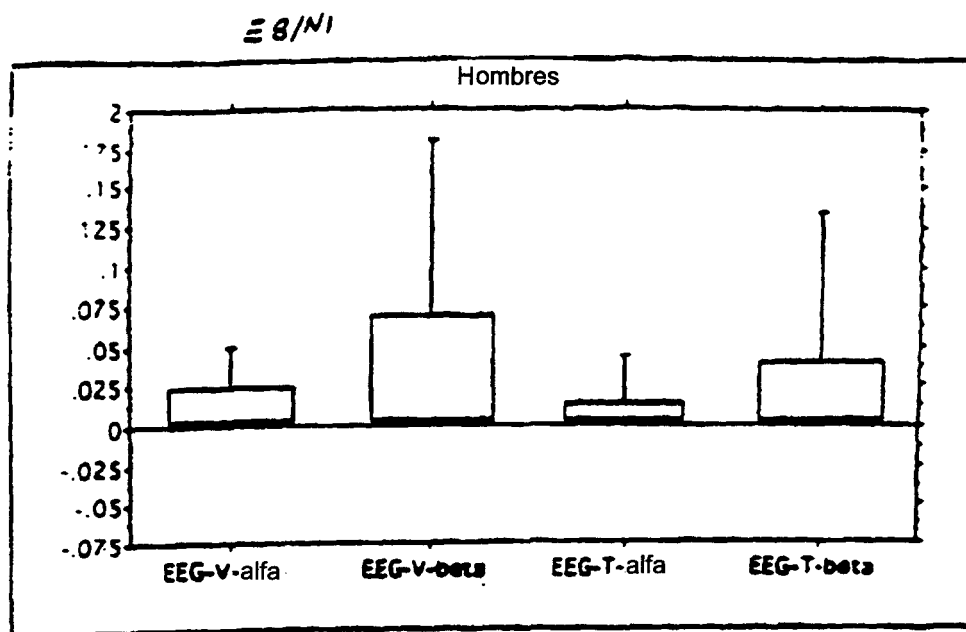


FIG. 172A

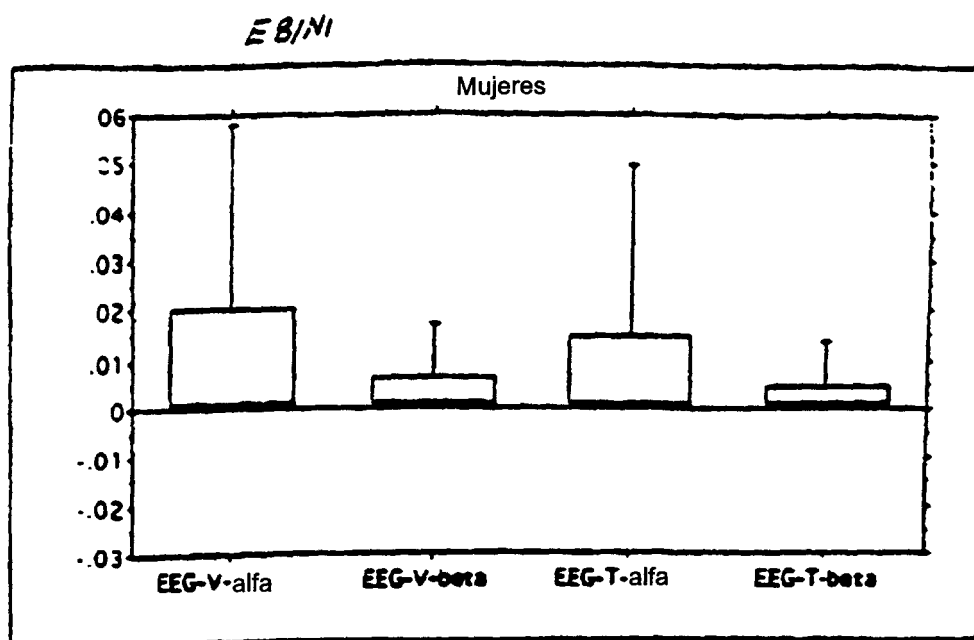


FIG. 172B

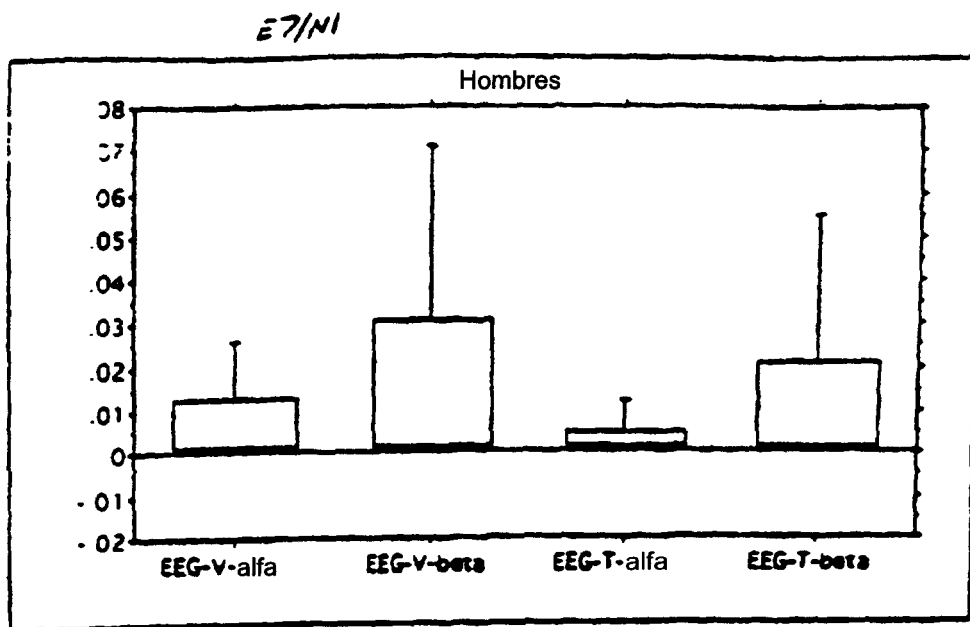


FIG. 173A

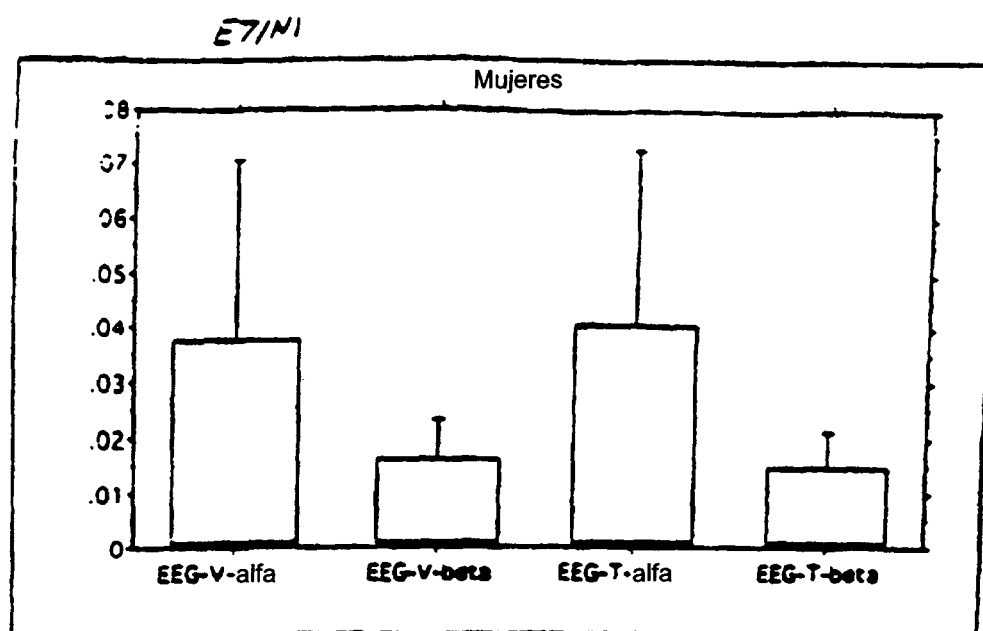


FIG. 173 B

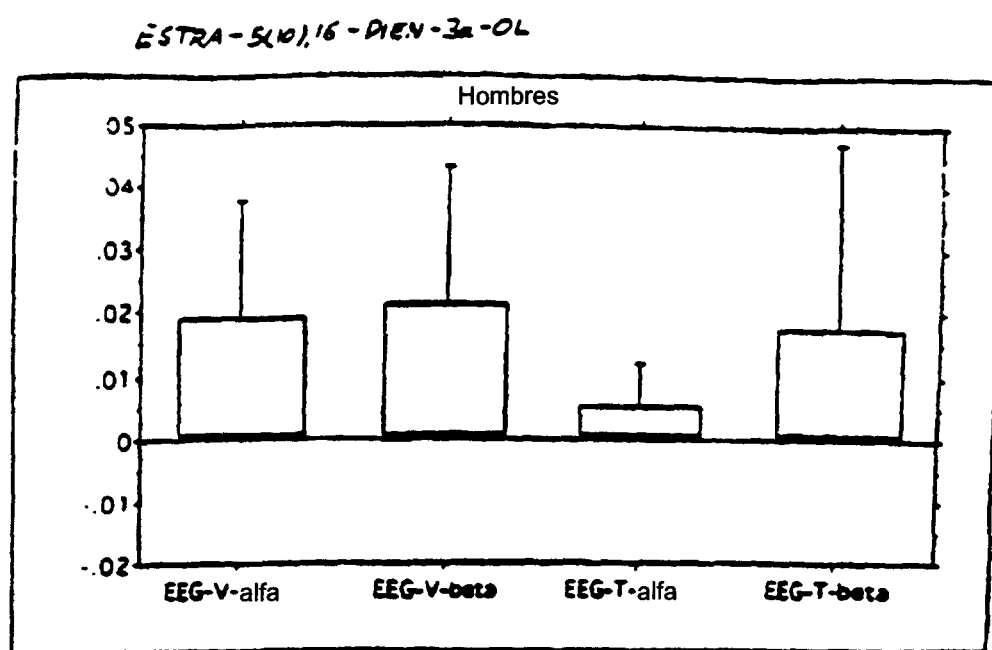


FIG. **174 A**

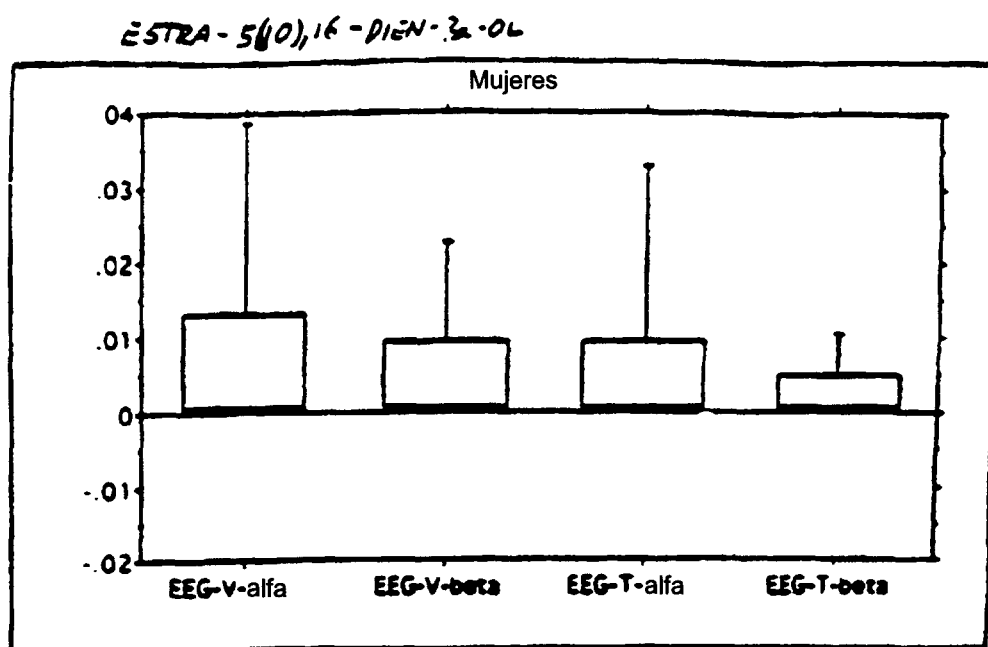


FIG. 174B

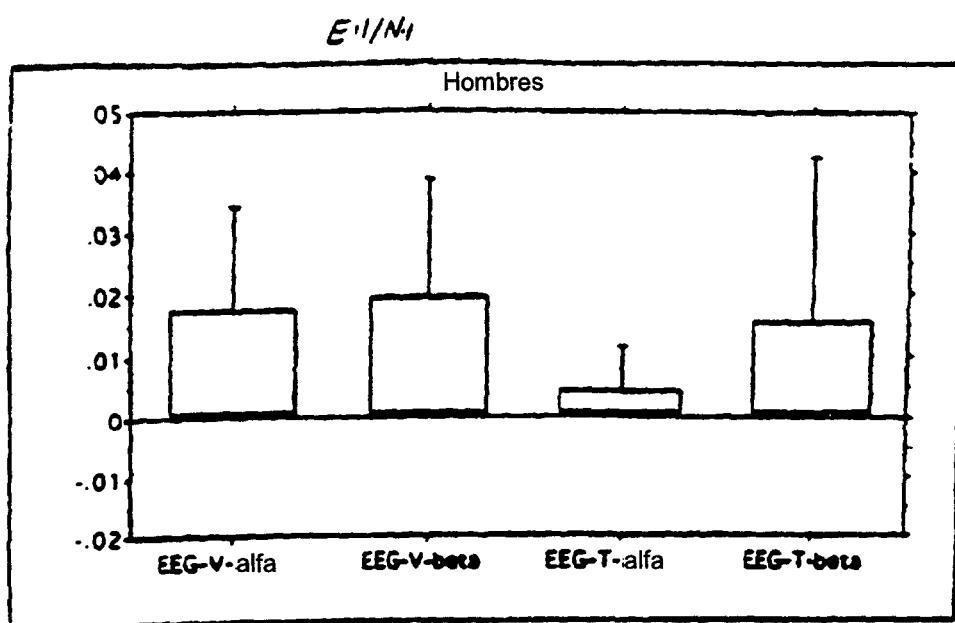


FIG. 175A

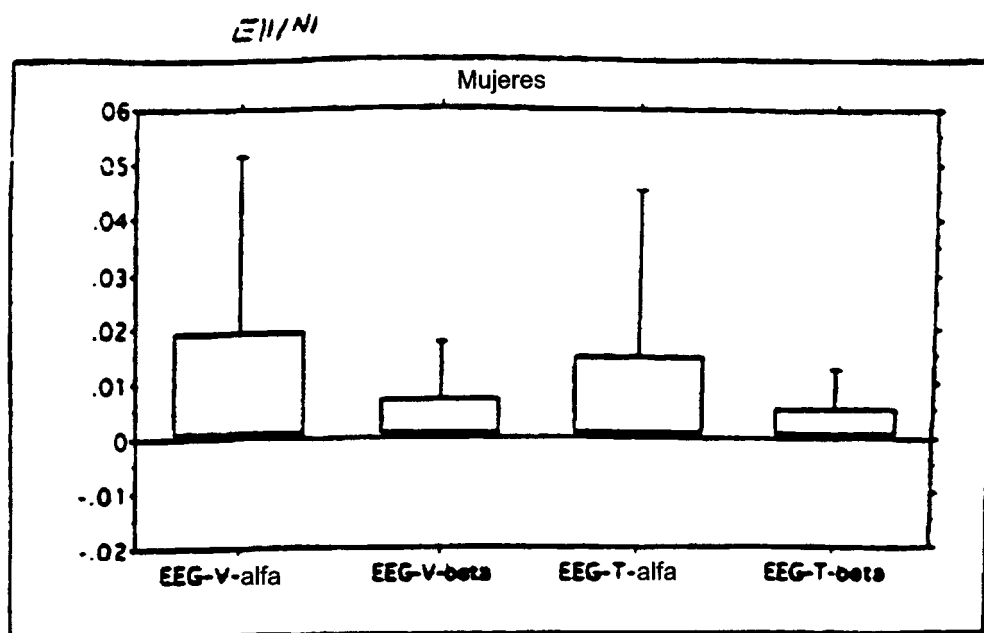


FIG. 175 B

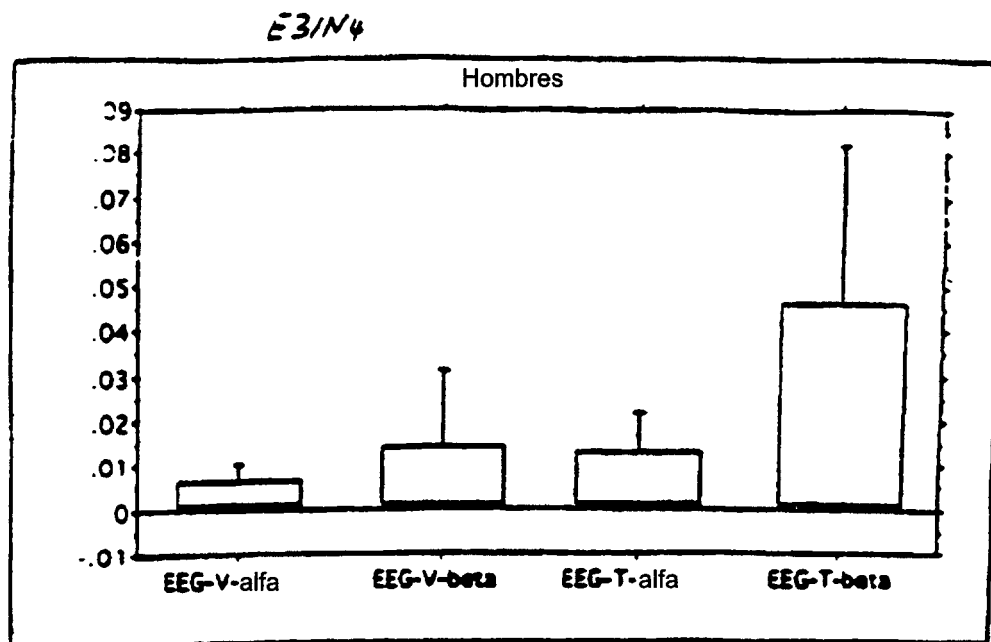


FIG. 176A

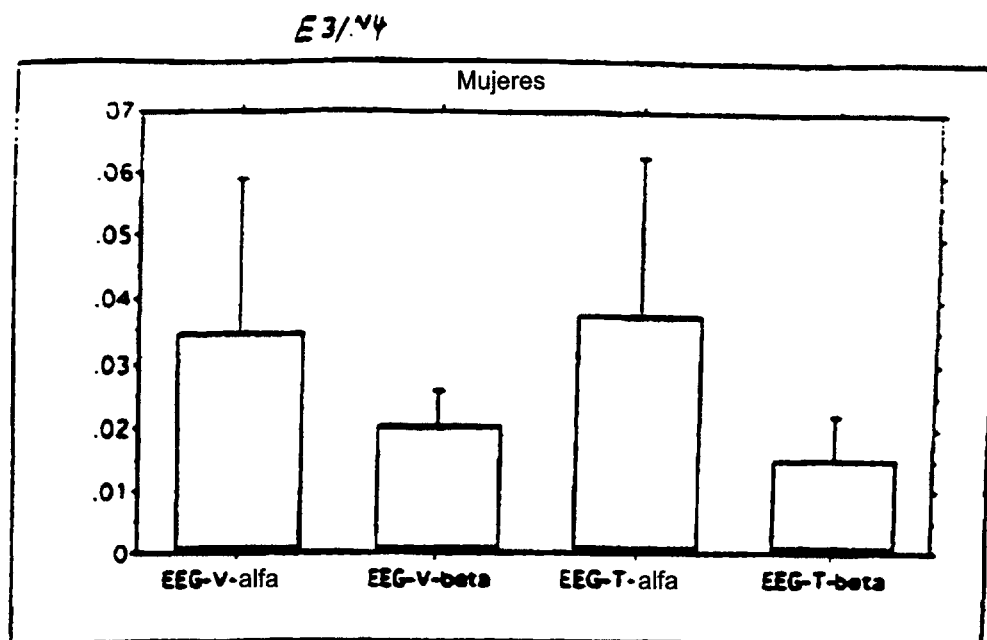


Fig. 176B

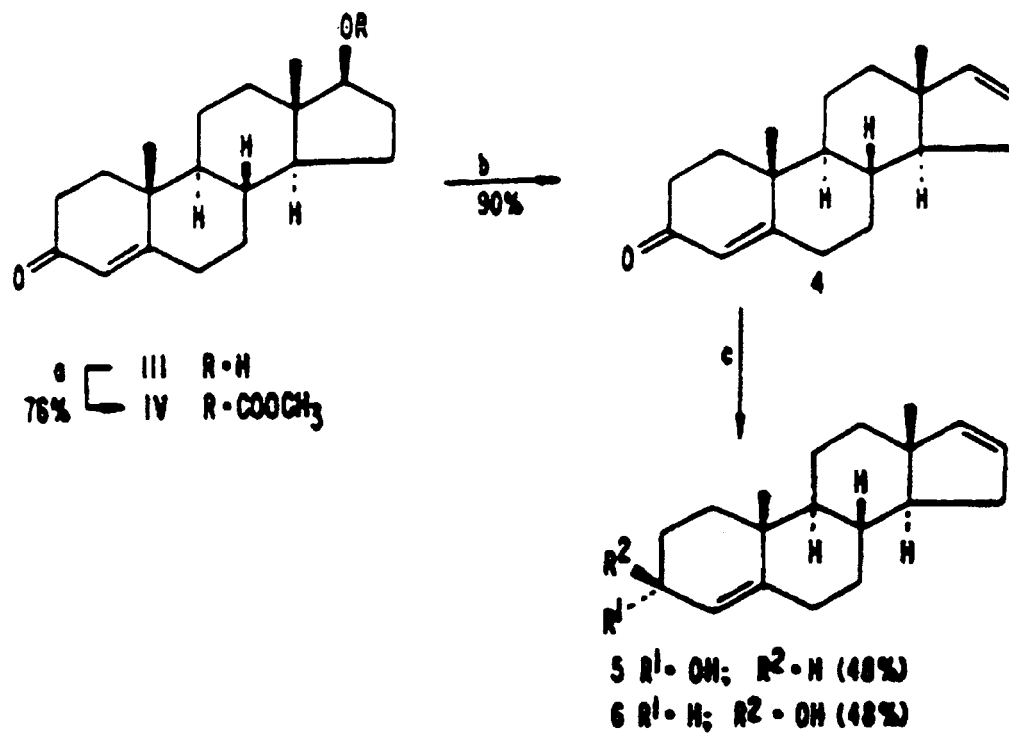


FIG. 177

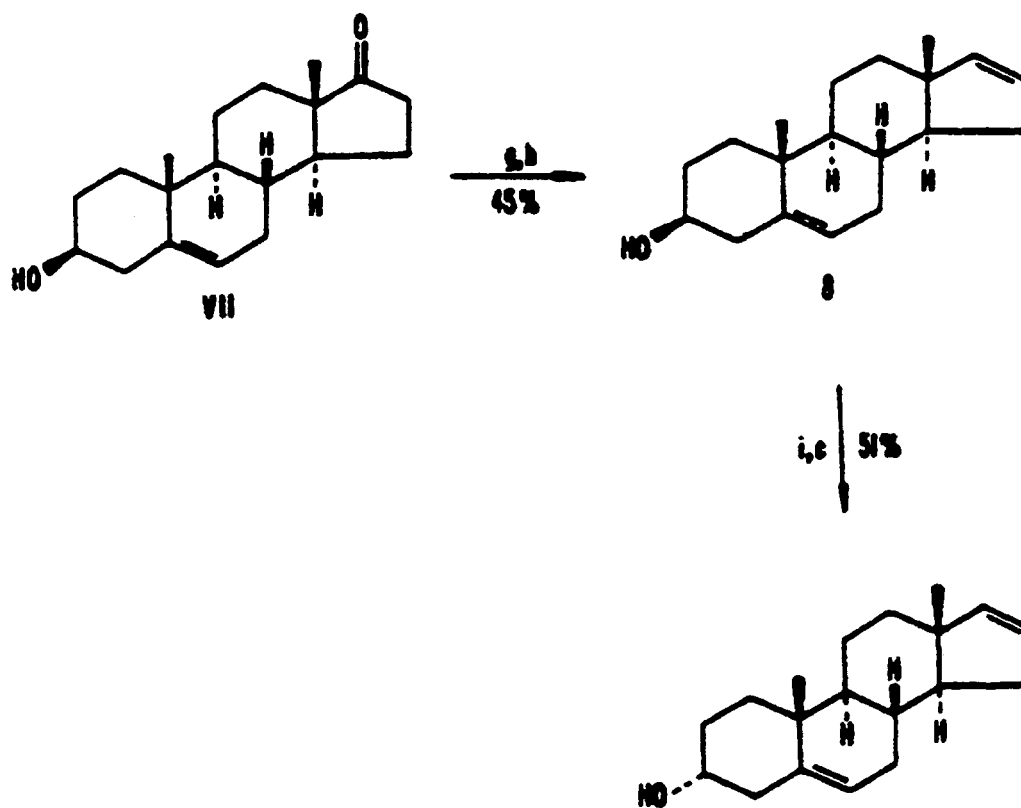


FIG. 178

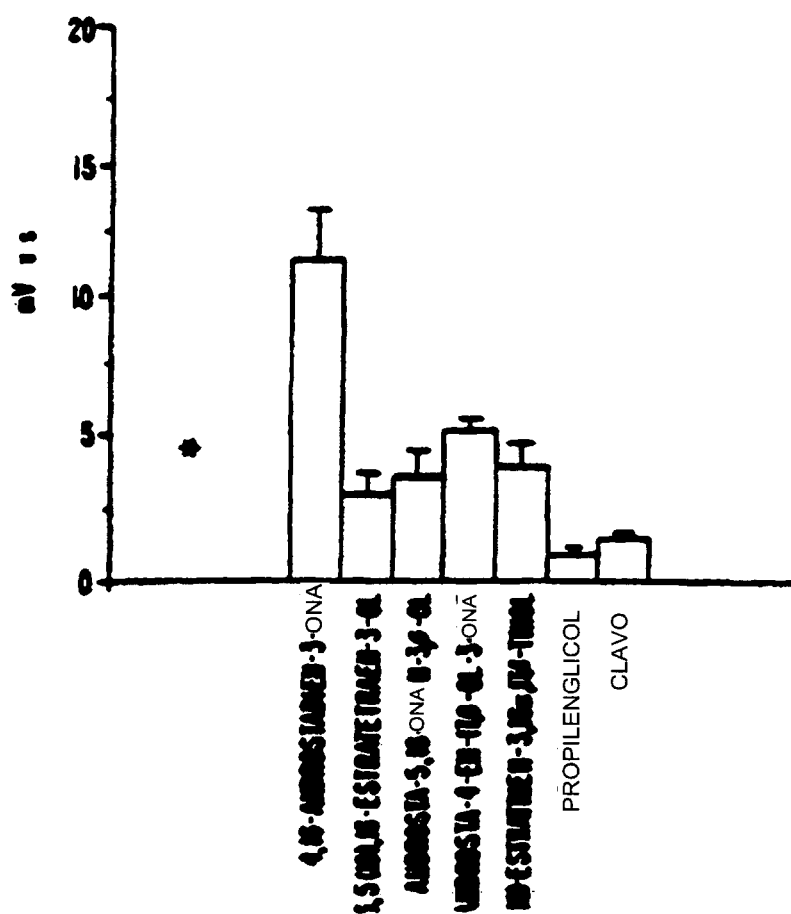
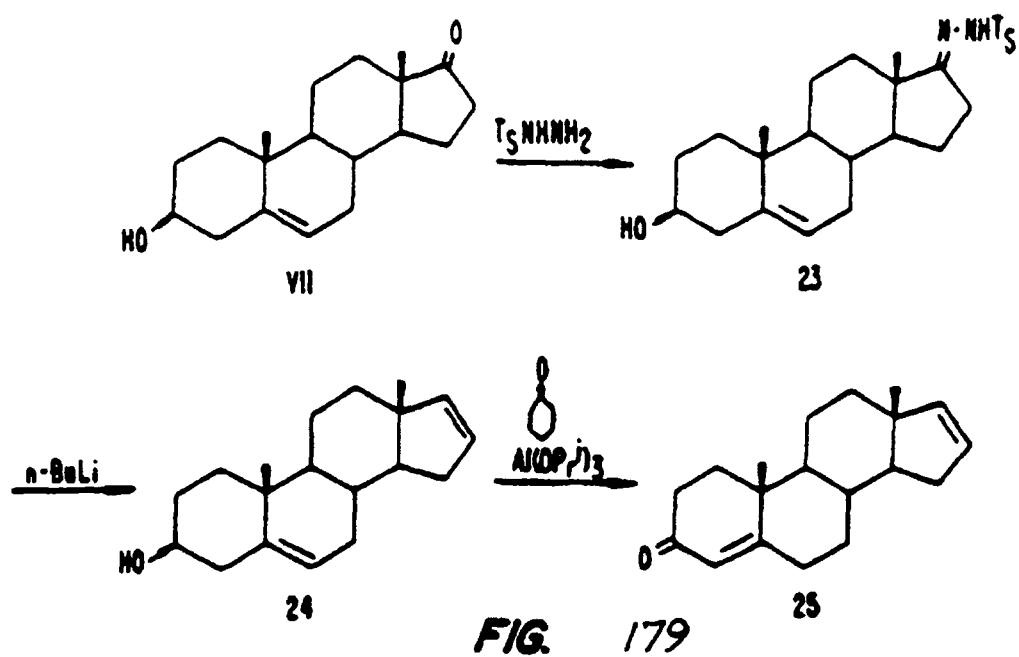
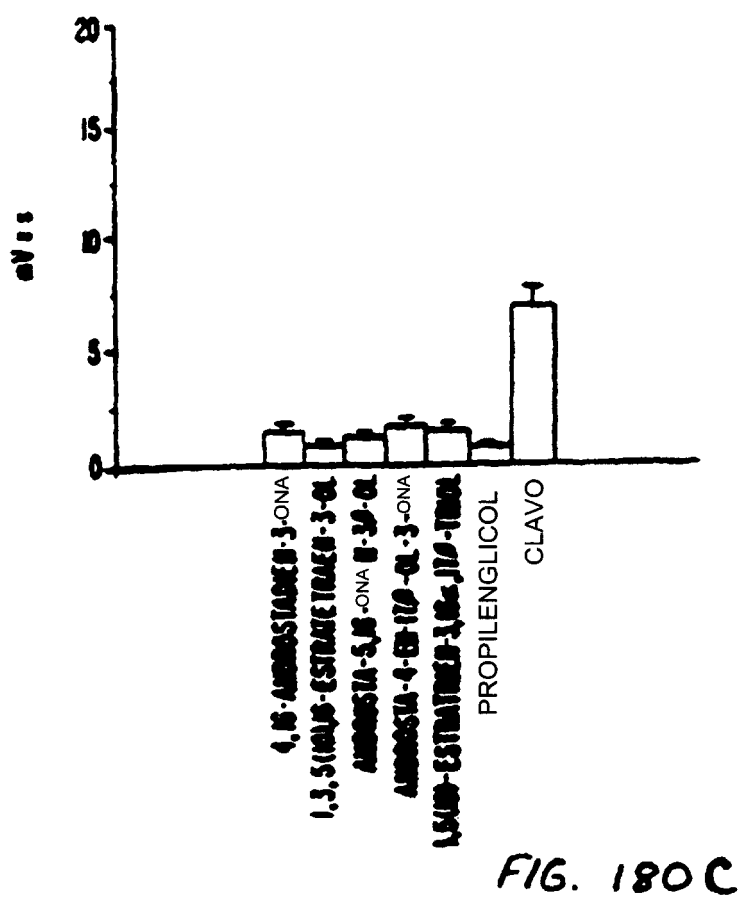
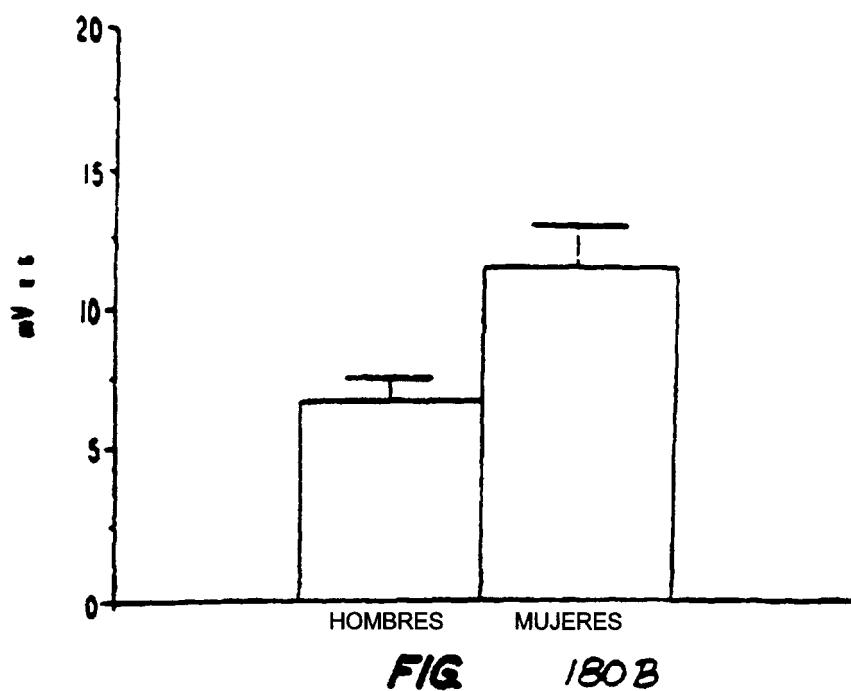


FIG. 180 A



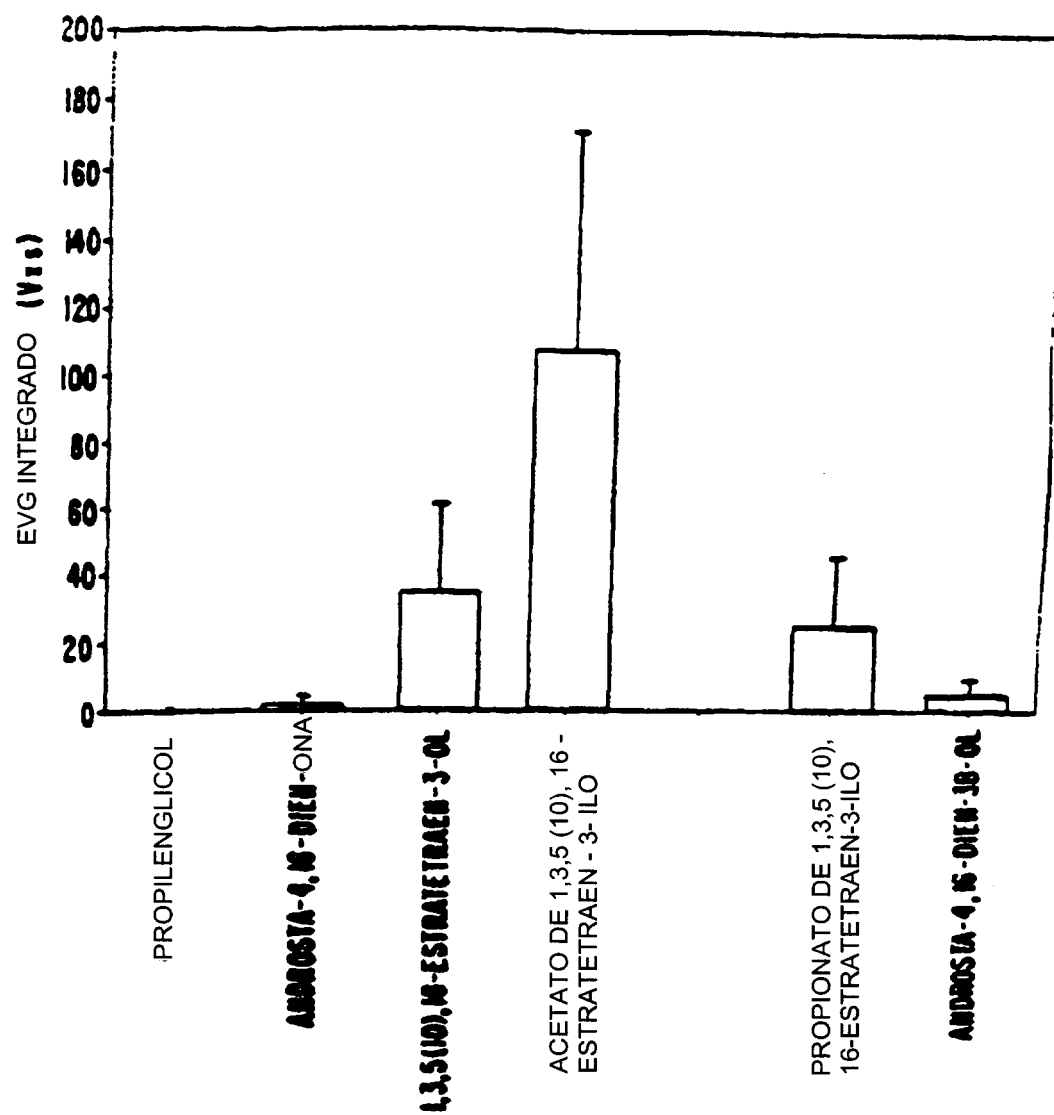


FIG. 1B/ A

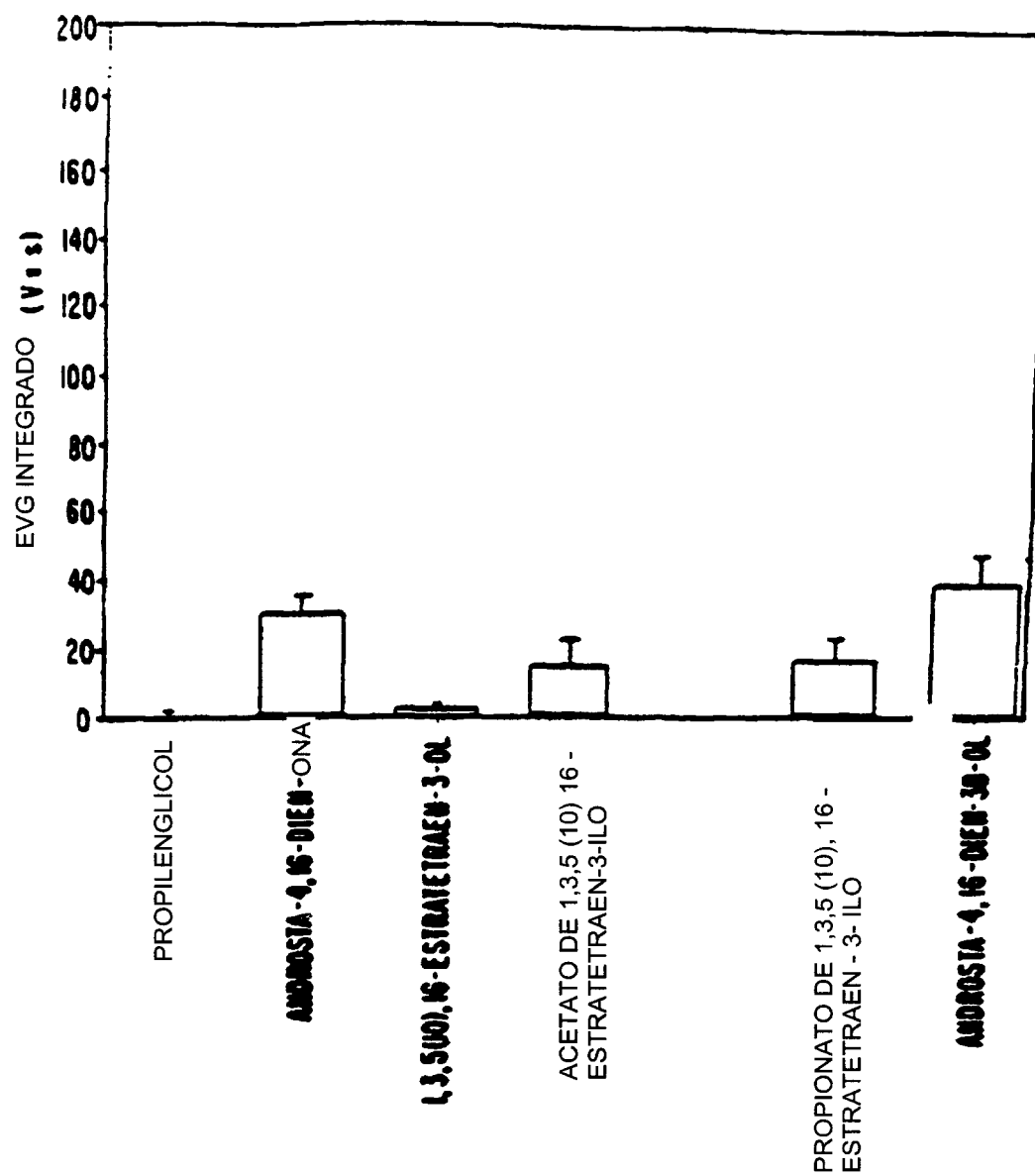


FIG 18/B.

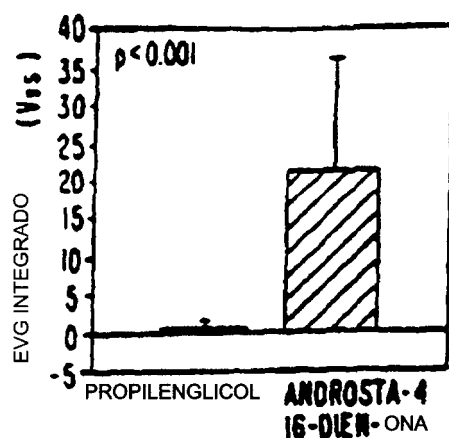


FIG 182A.

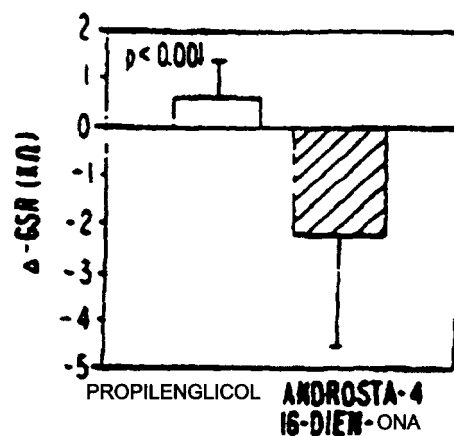


FIG 182B.

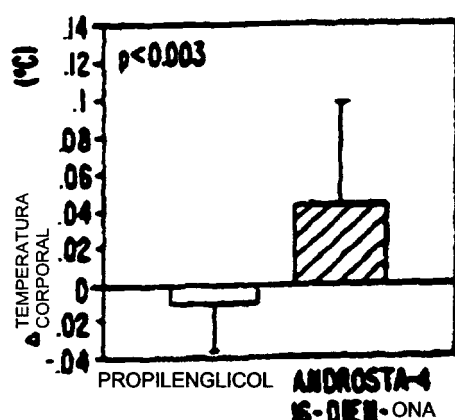


FIG 182C.

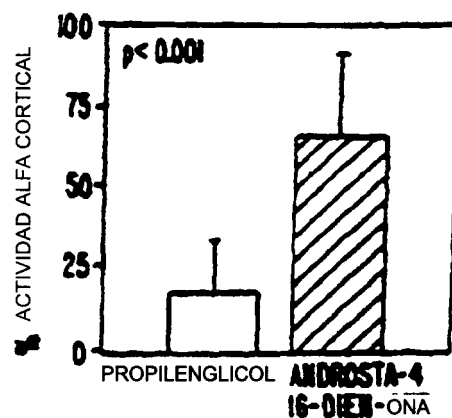


FIG 182D.

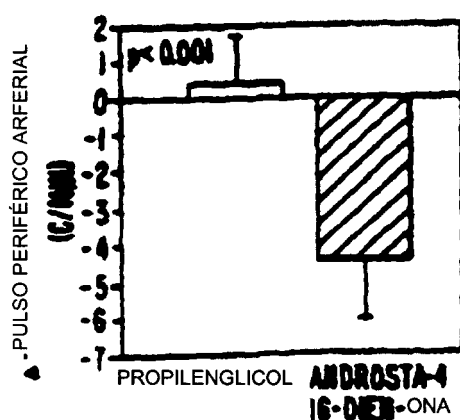


FIG 182E.

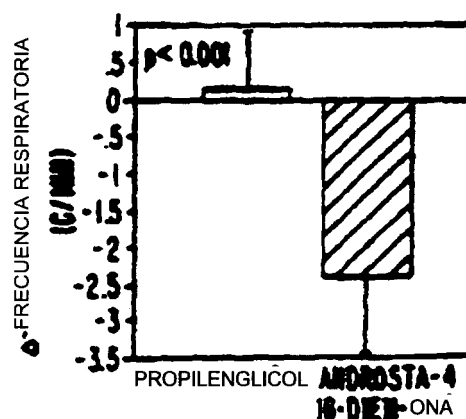


FIG 182F.

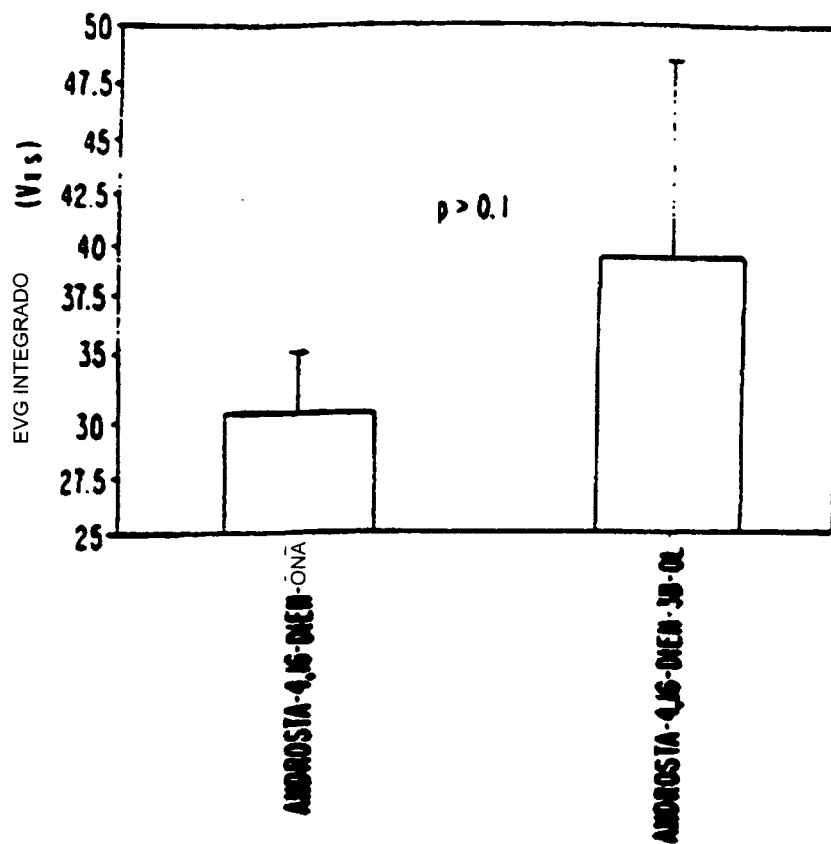


FIG 183

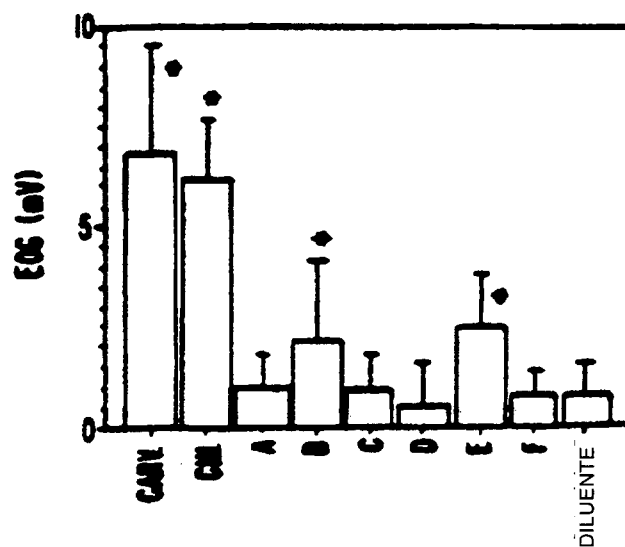


FIG 185A

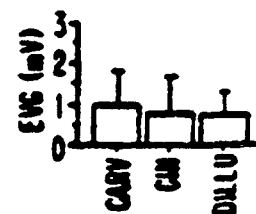


FIG 185B

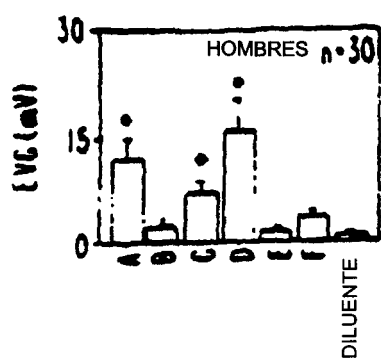


FIG 184A.

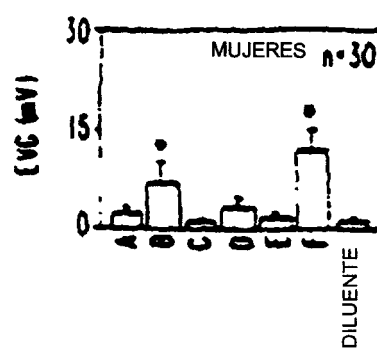


FIG 184B.

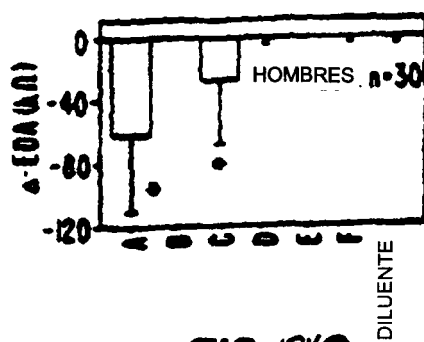


FIG 184C.

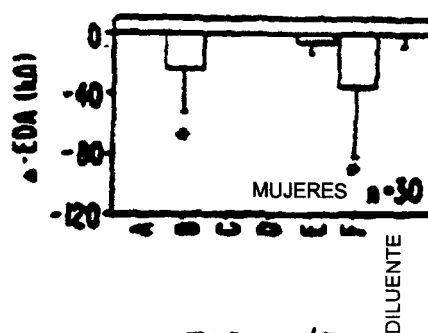


FIG 184D.

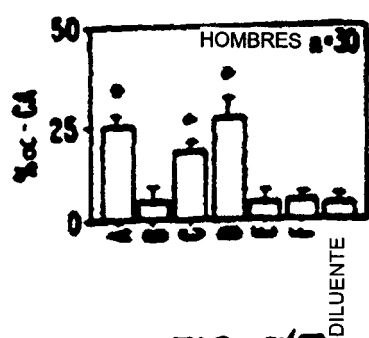


FIG 184E.

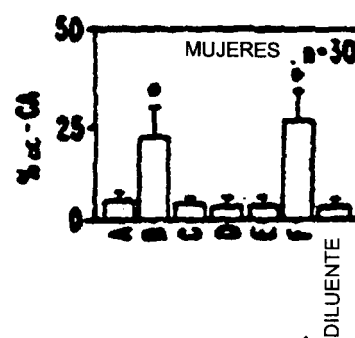


FIG 184F.

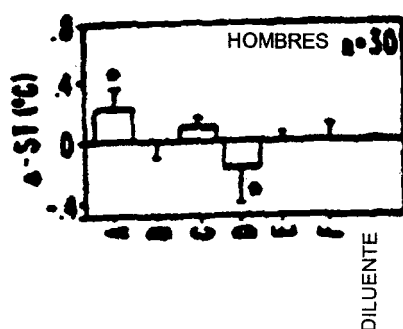


FIG. 184G

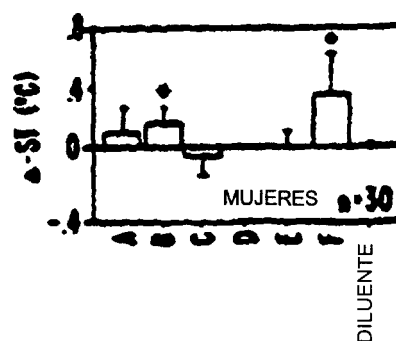


FIG. 184H

FIG.
186A

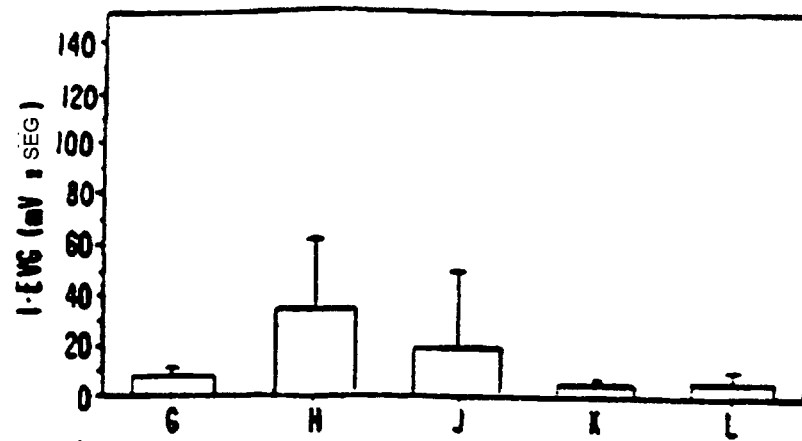


FIG.
186E

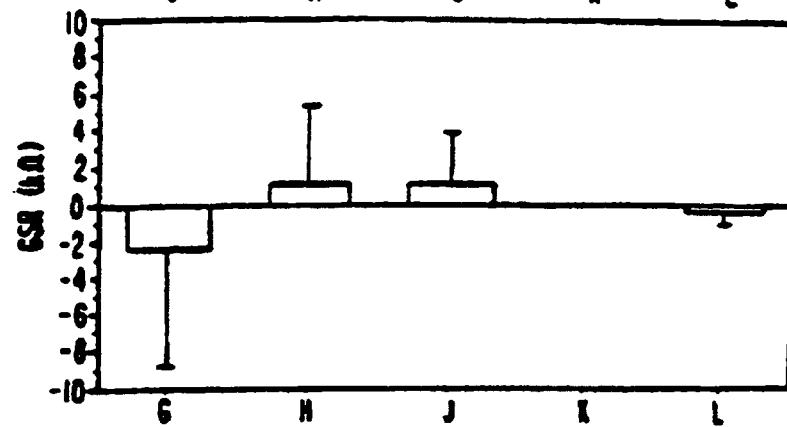


FIG.
186C

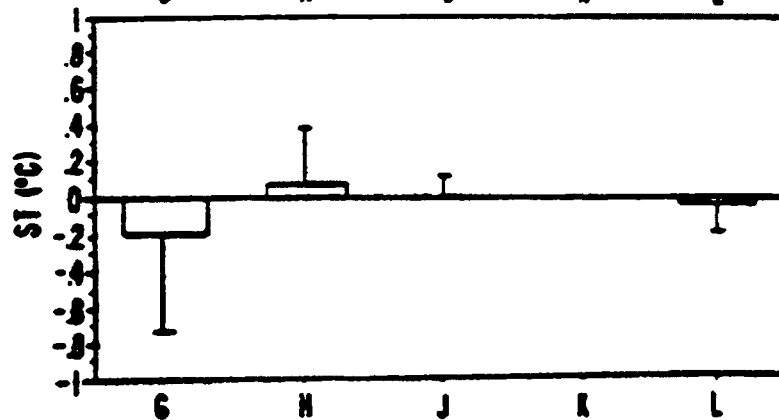


FIG
187A

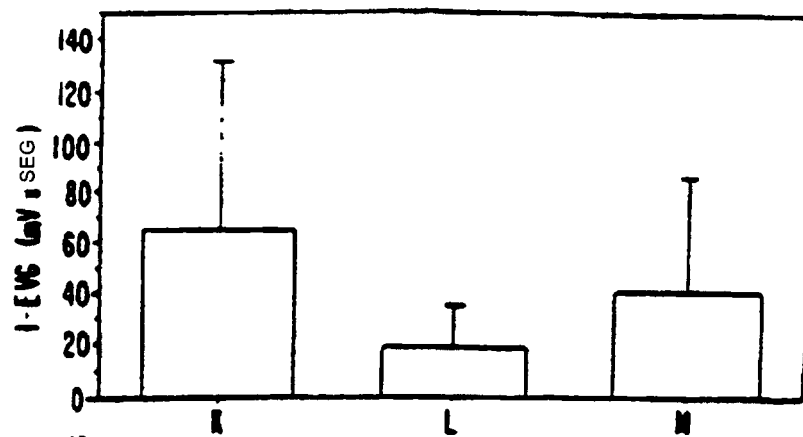


FIG
187B

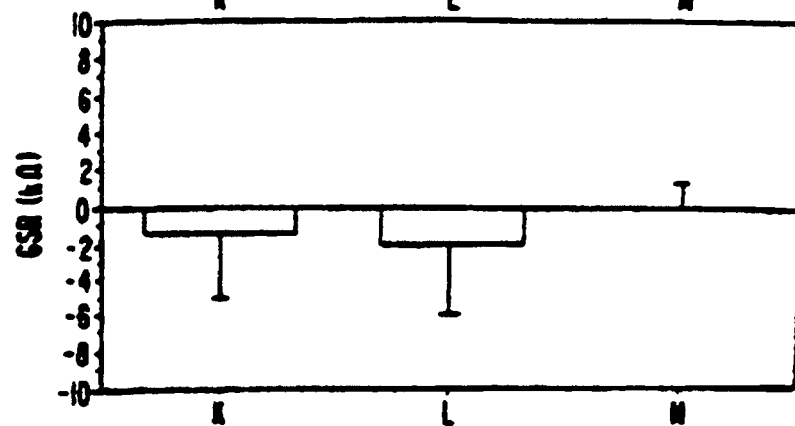
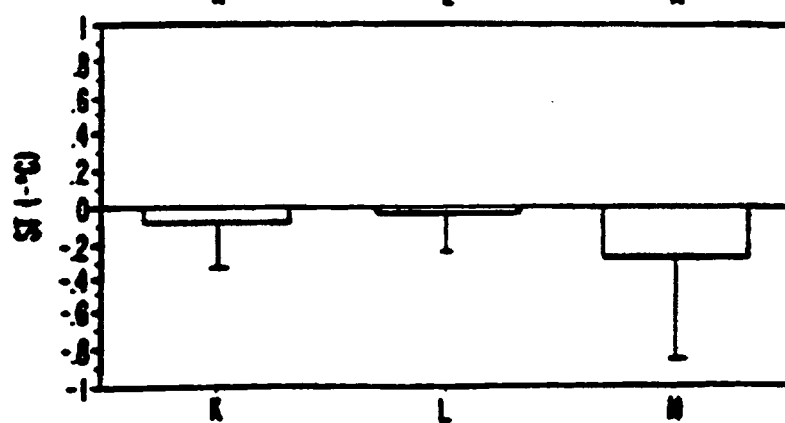
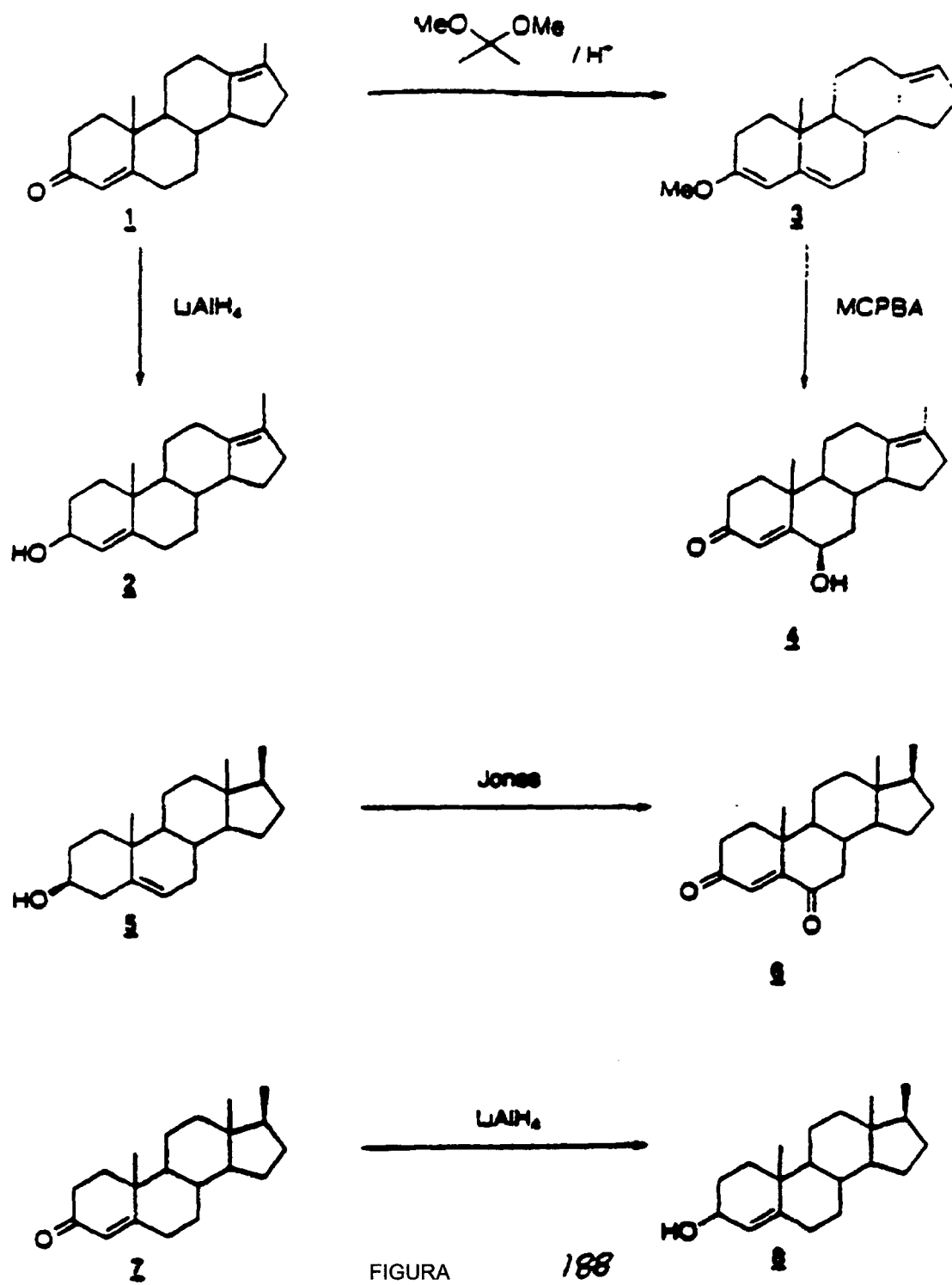
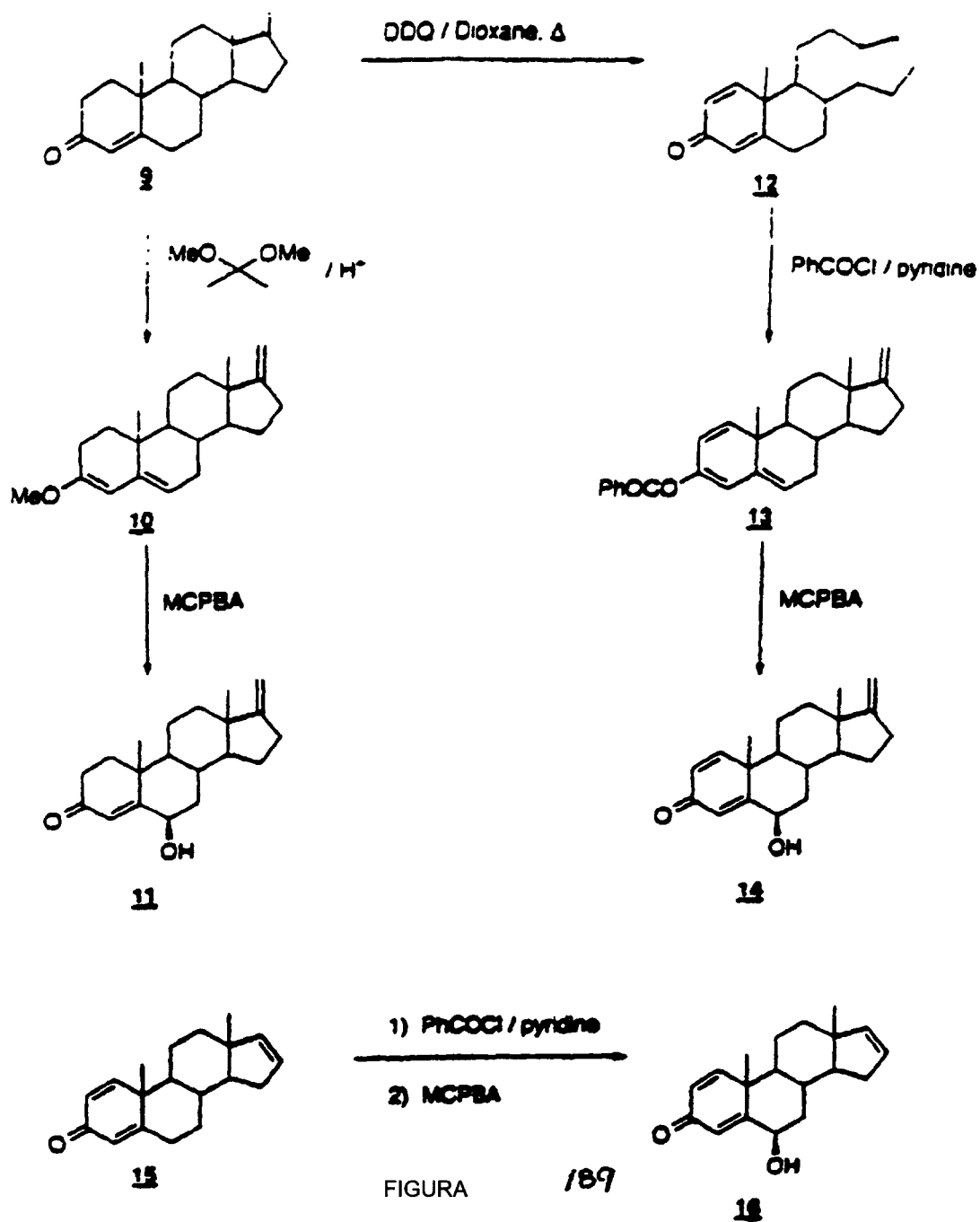


FIG
187C







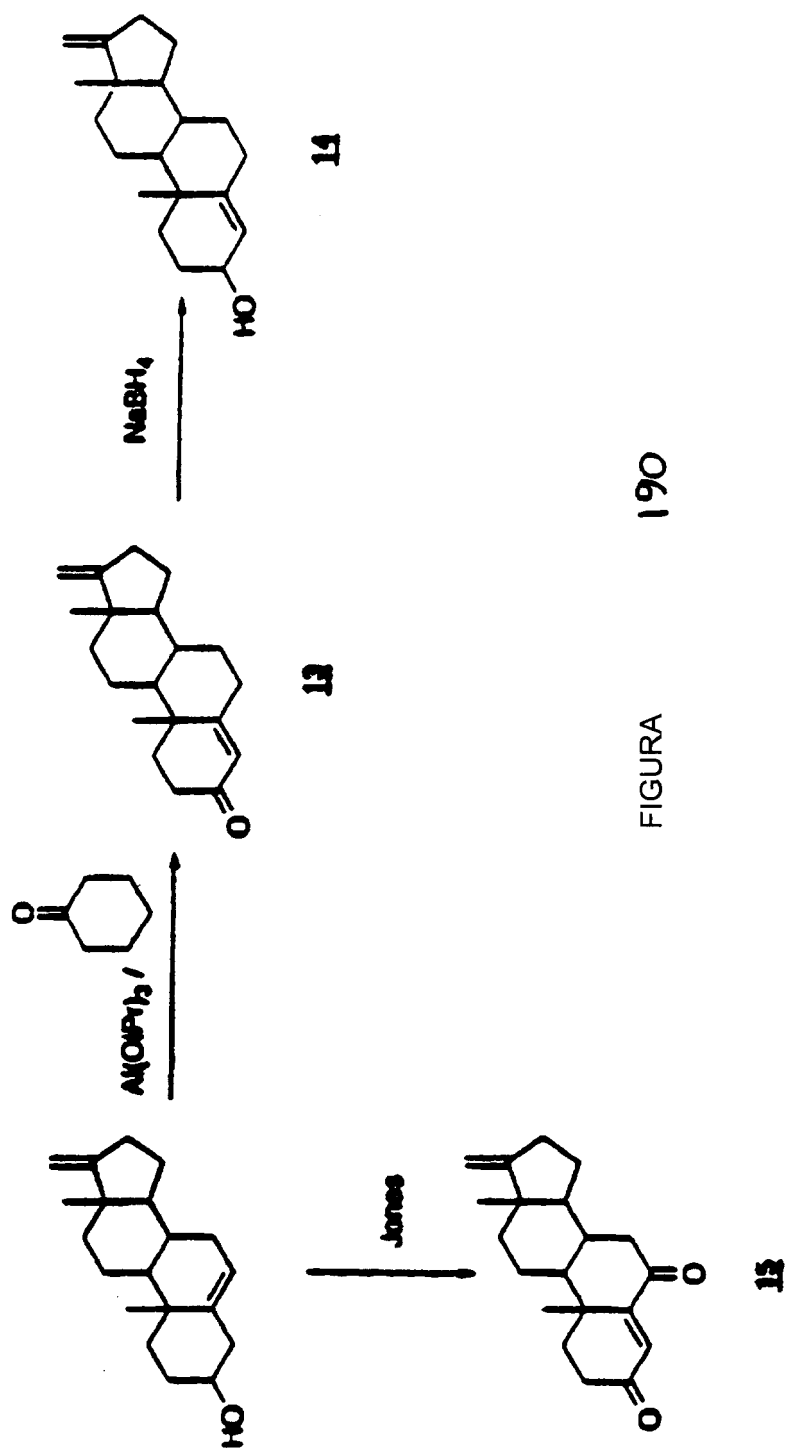
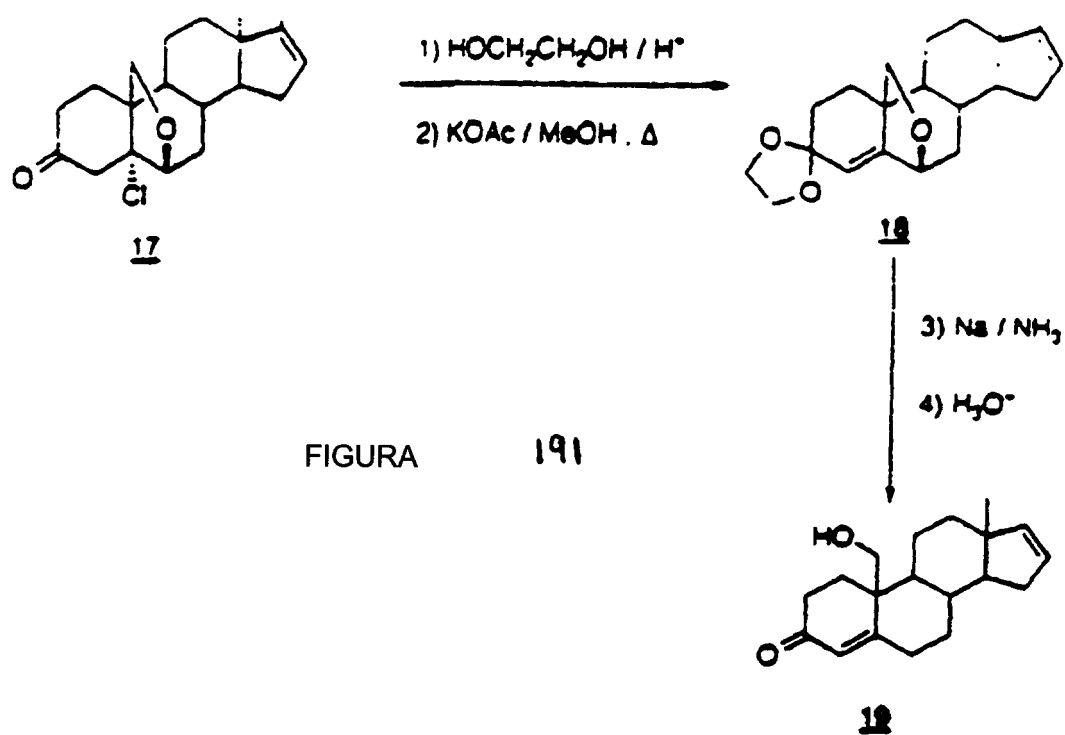


FIGURA 190



FIGURA

191

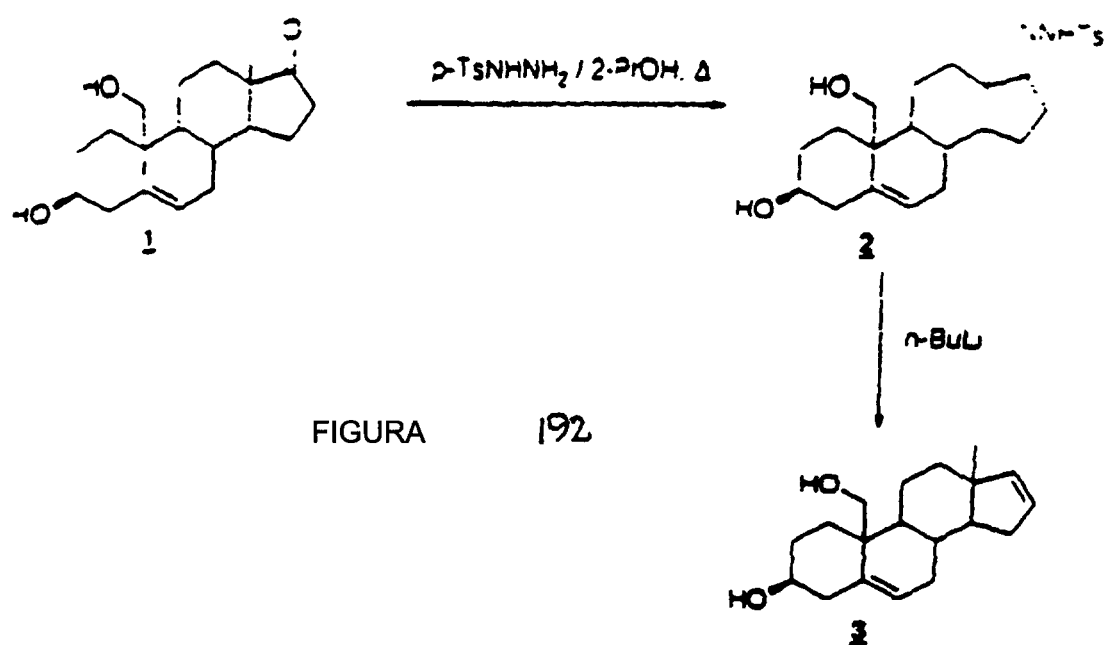


FIGURA 192

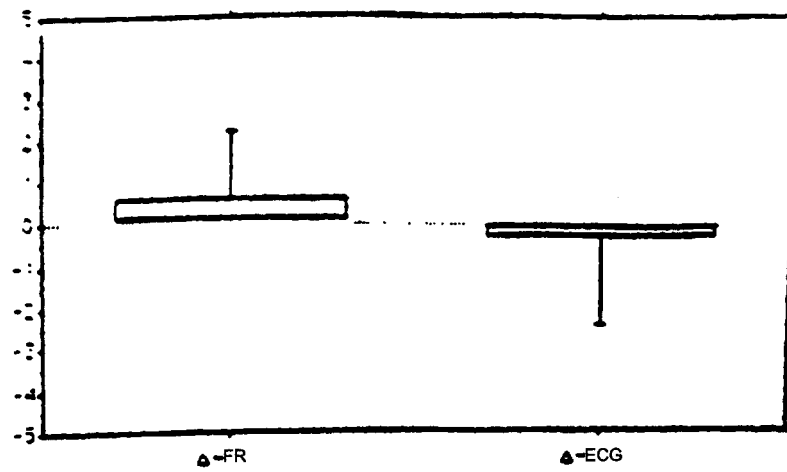


FIG. 193A

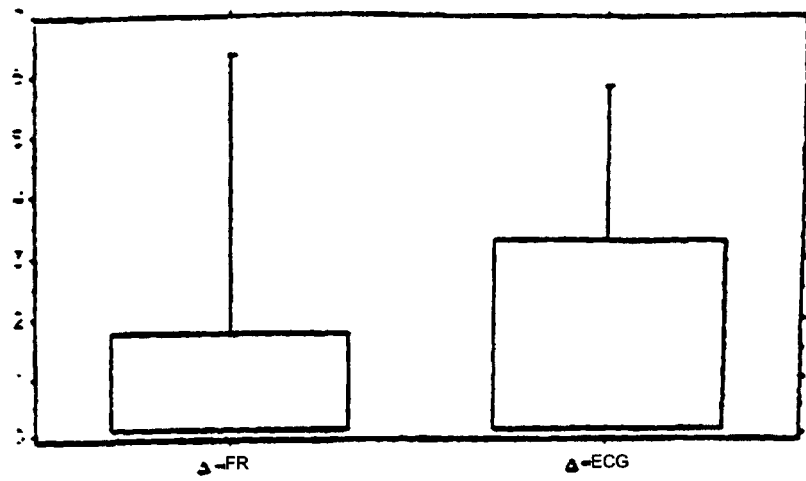
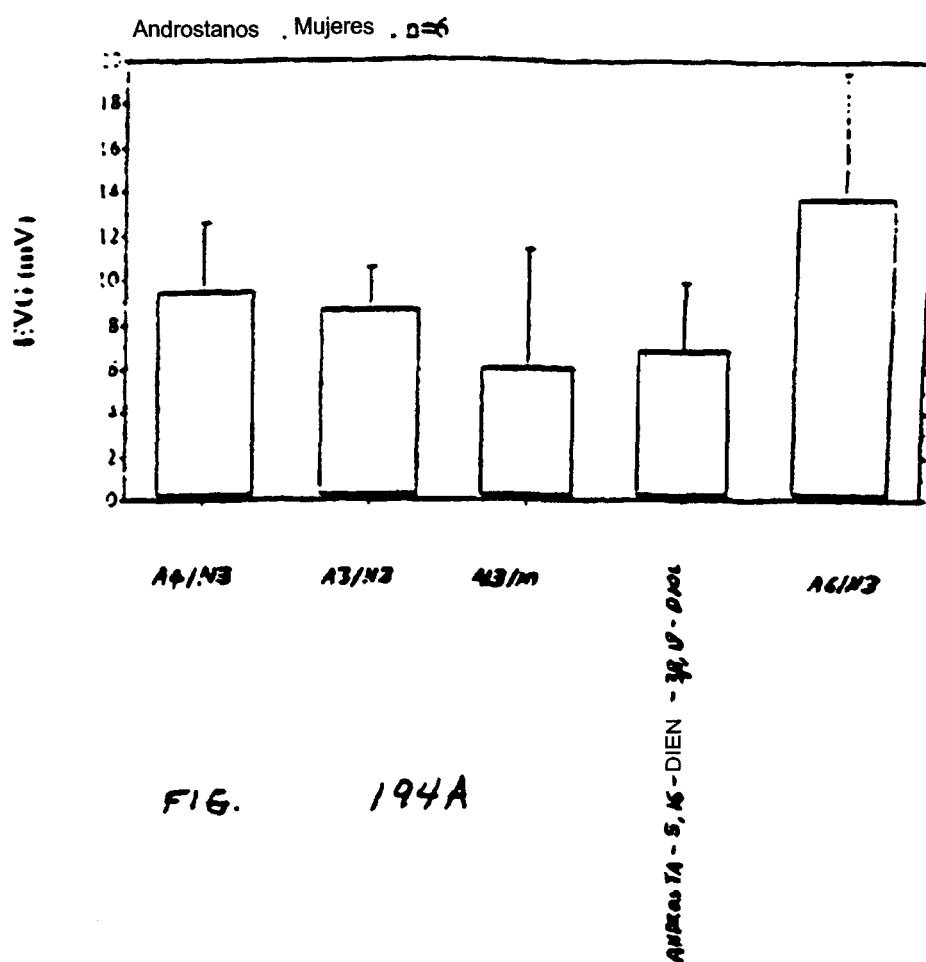
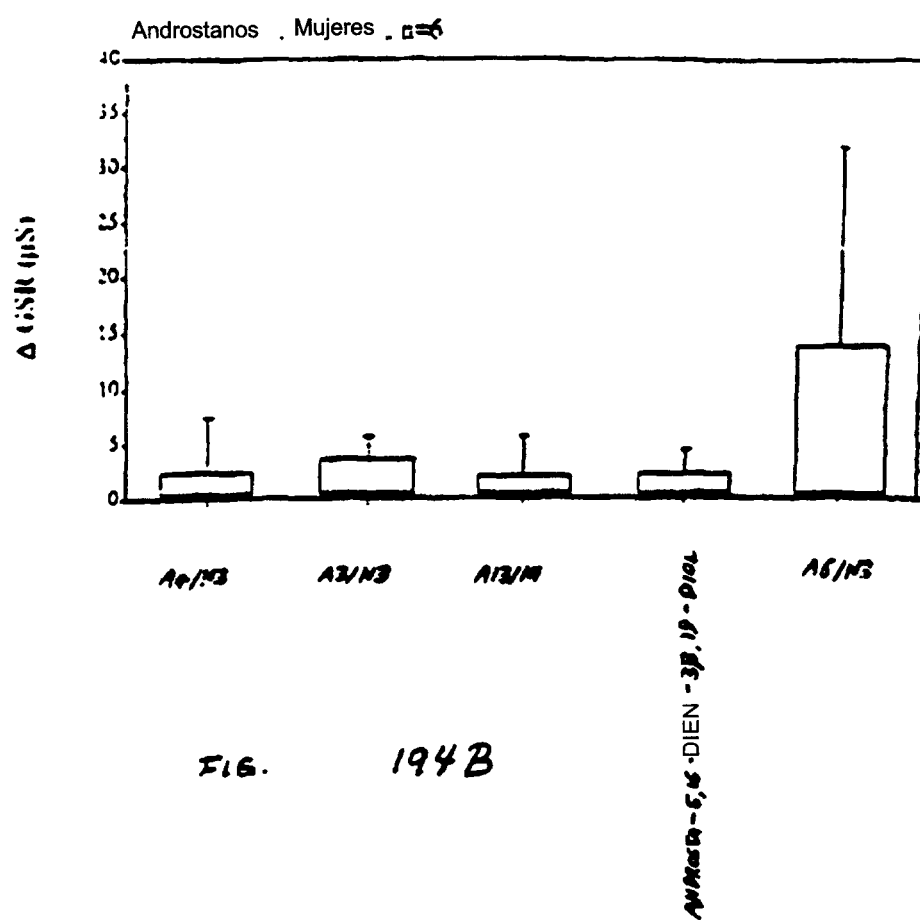
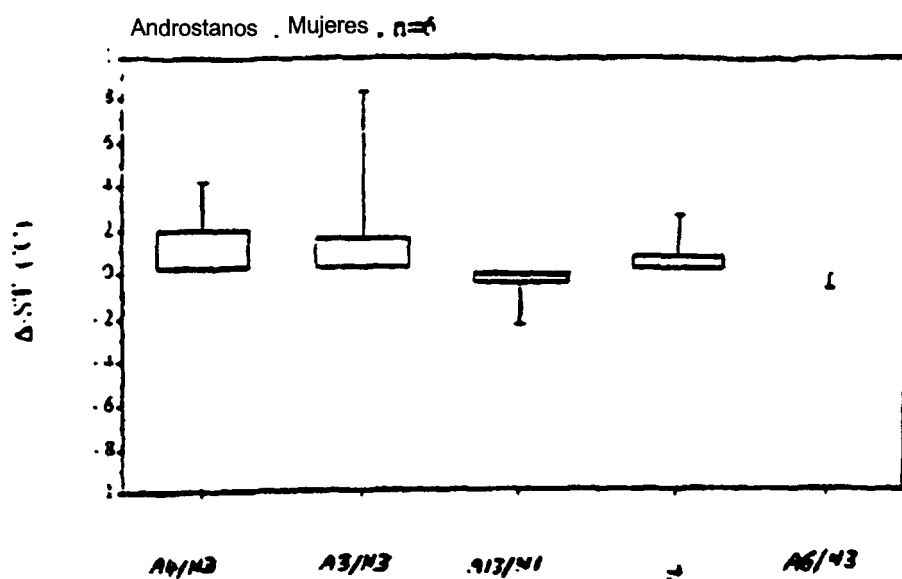


FIG. 1938



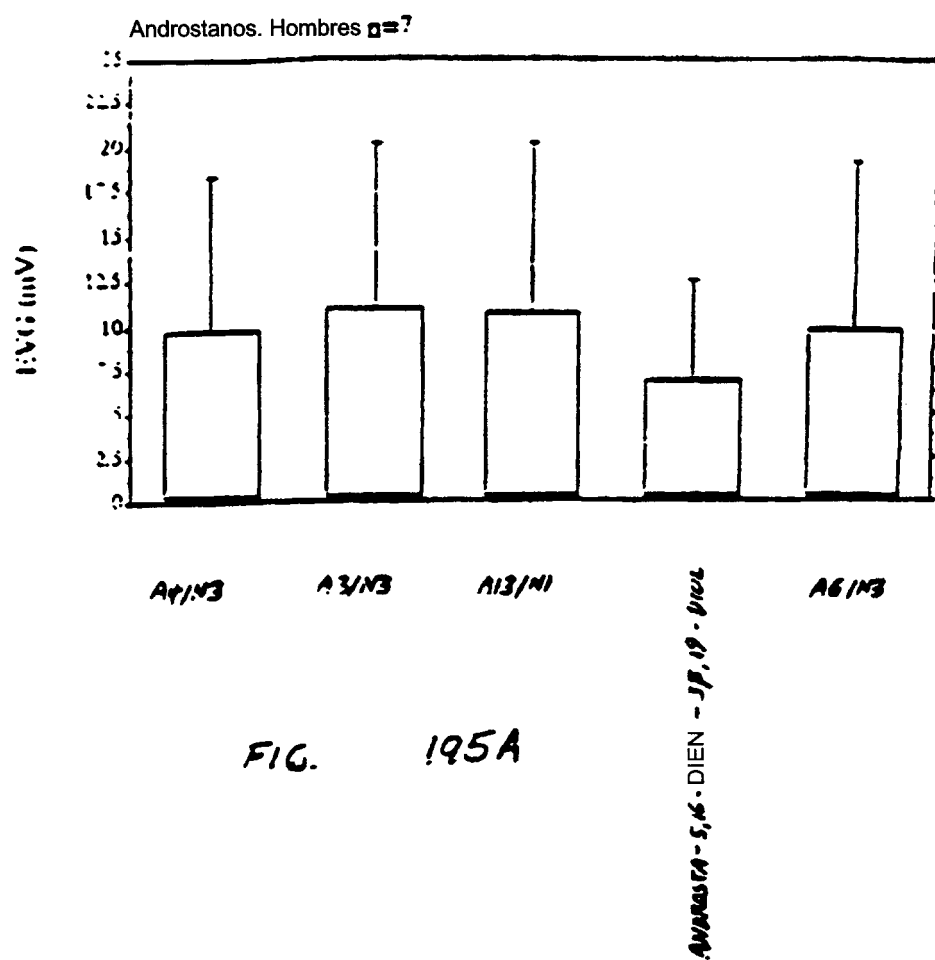


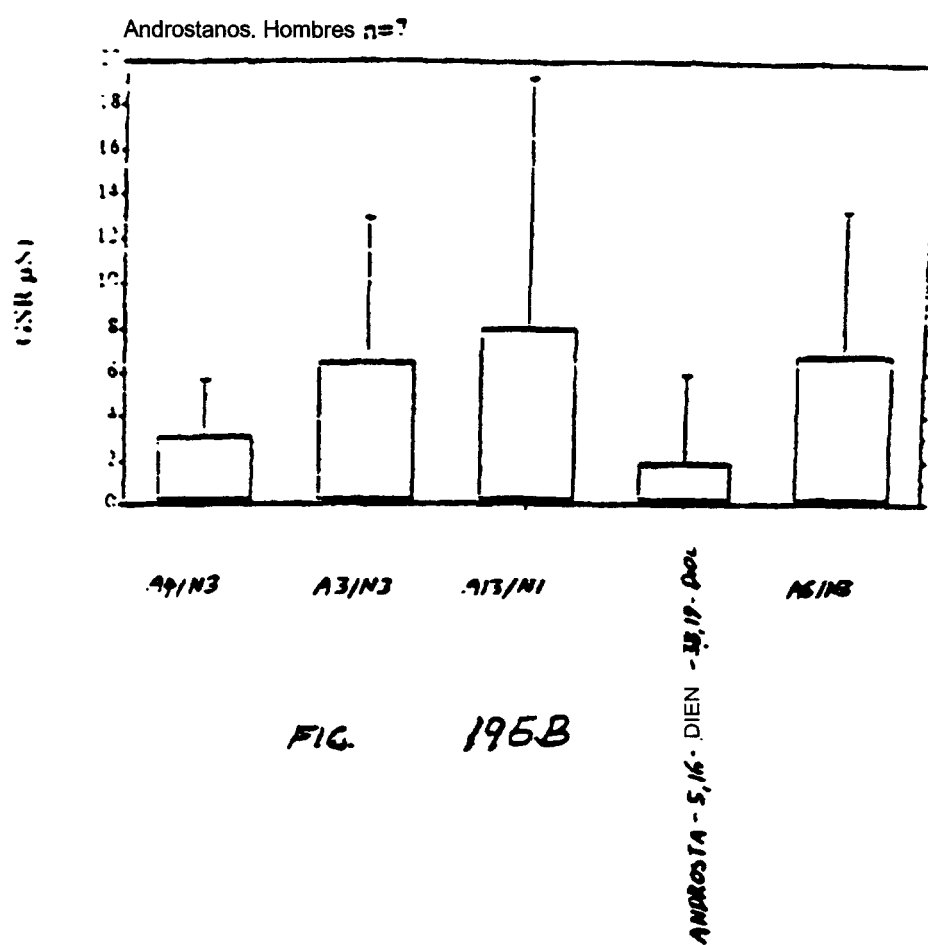


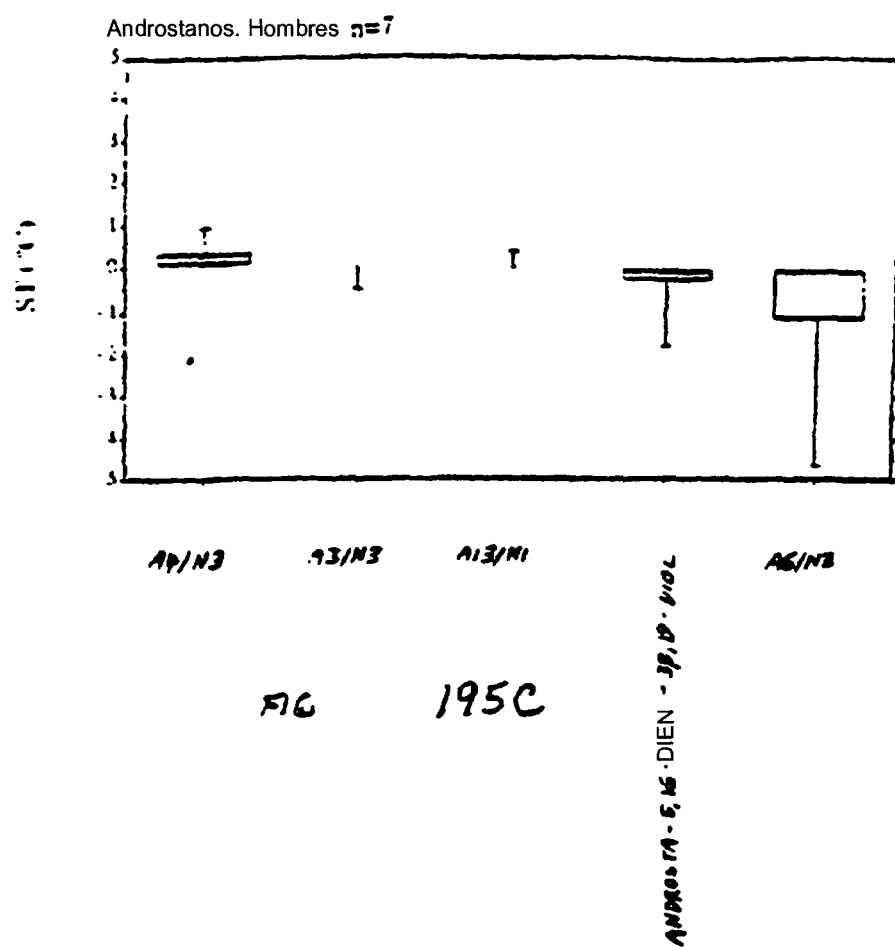
FIG

194C

ANDROSTAN-5,16-DIEN -3β,17-DIOL







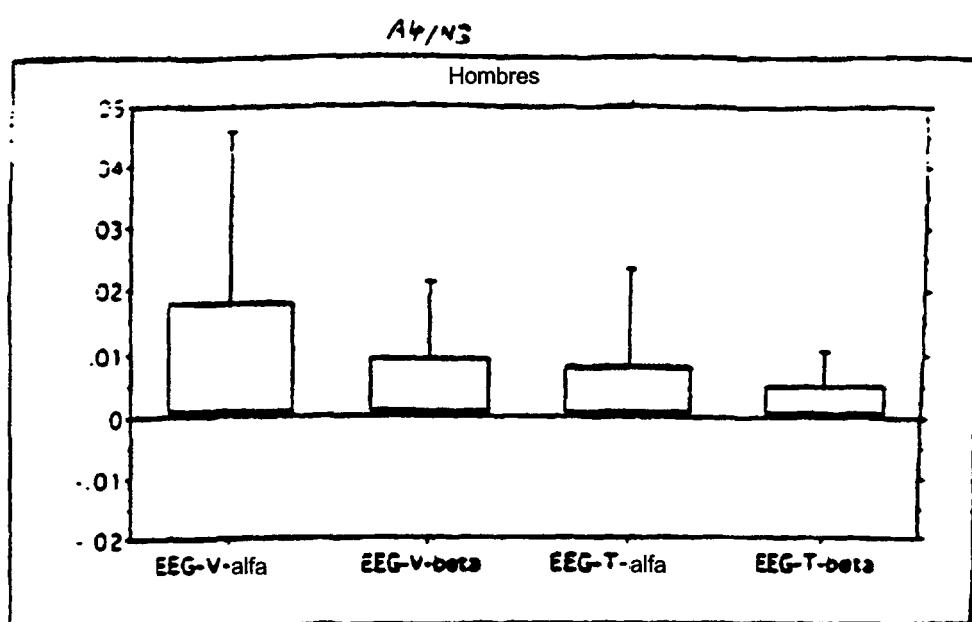


FIG. 196A

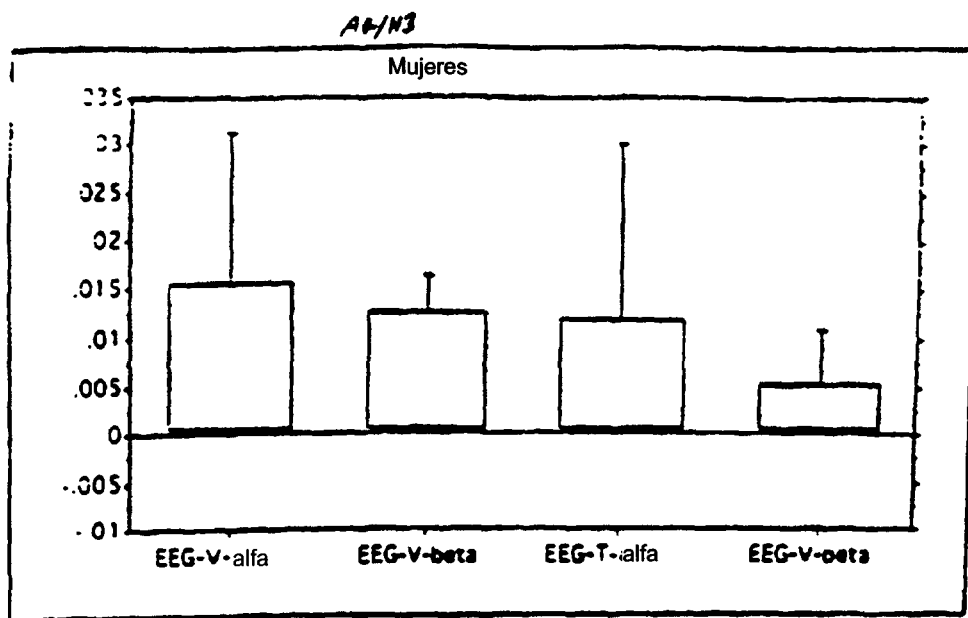


FIG. 196B

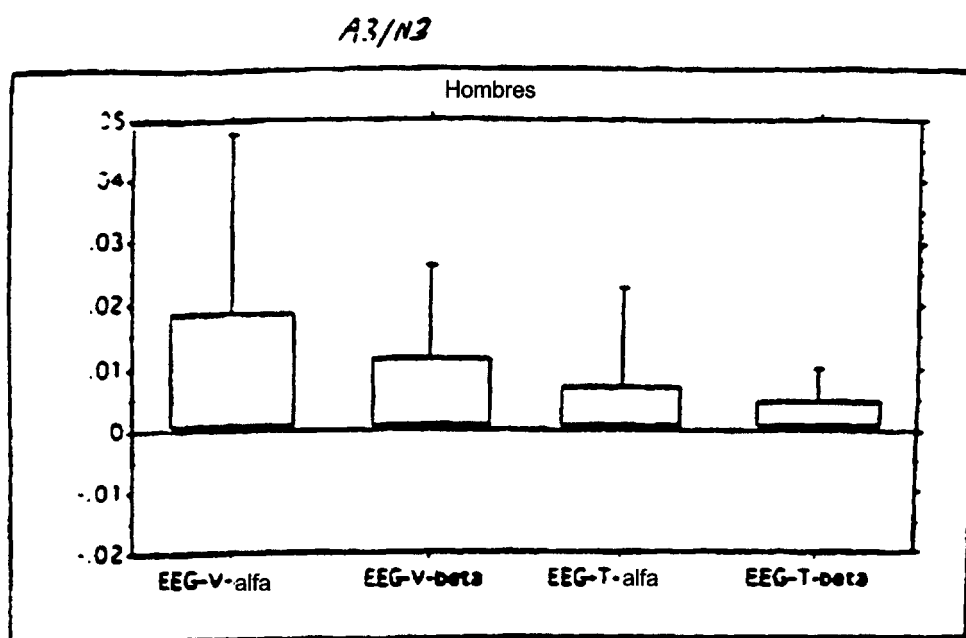


FIG. 197A

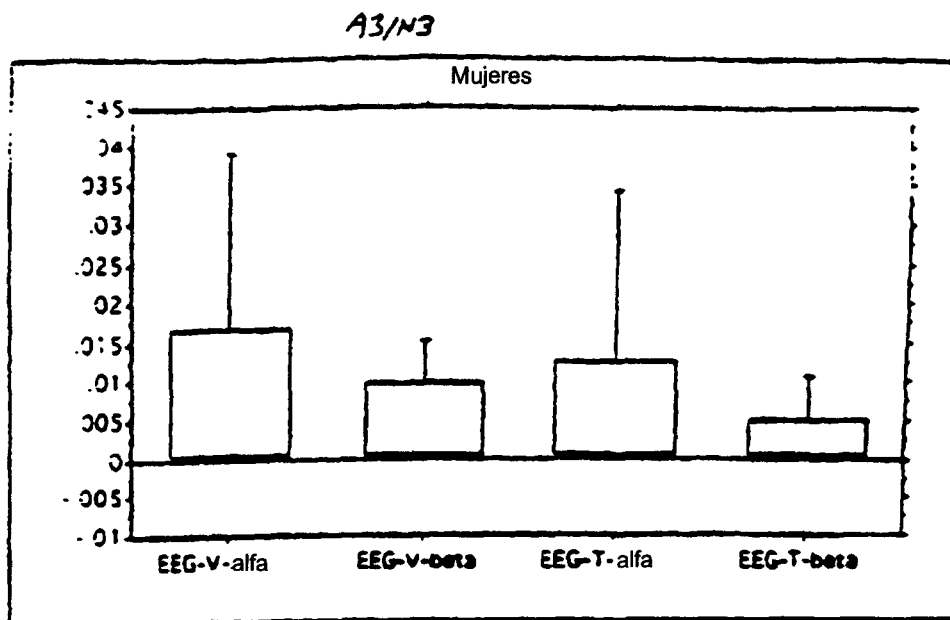


FIG. 197B

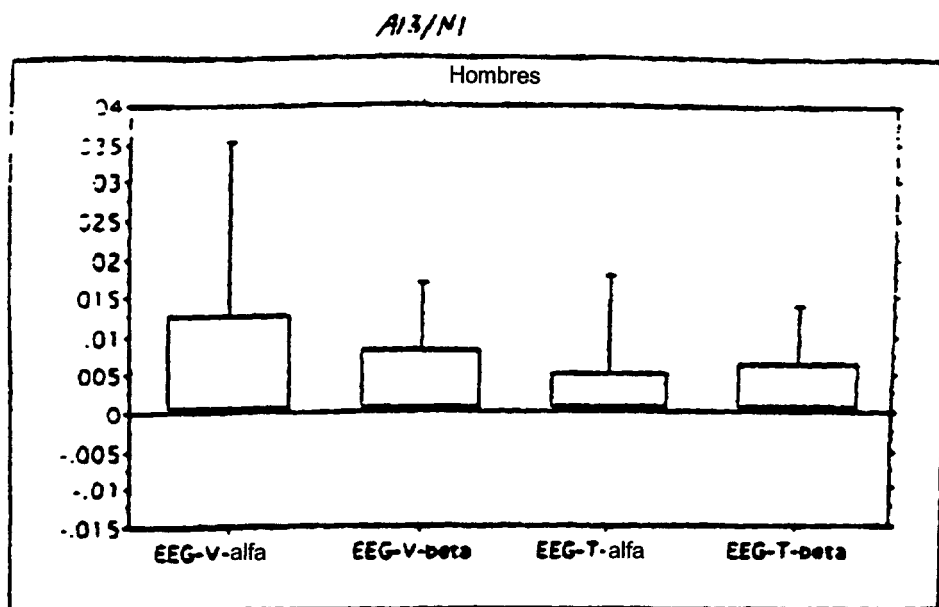


FIG. 198A

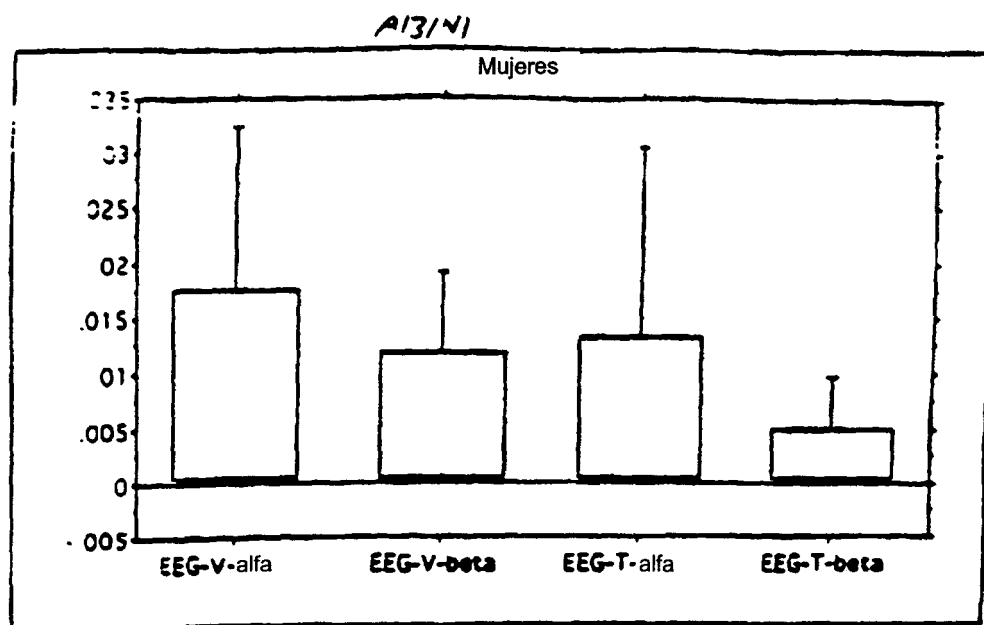


FIG. 190B

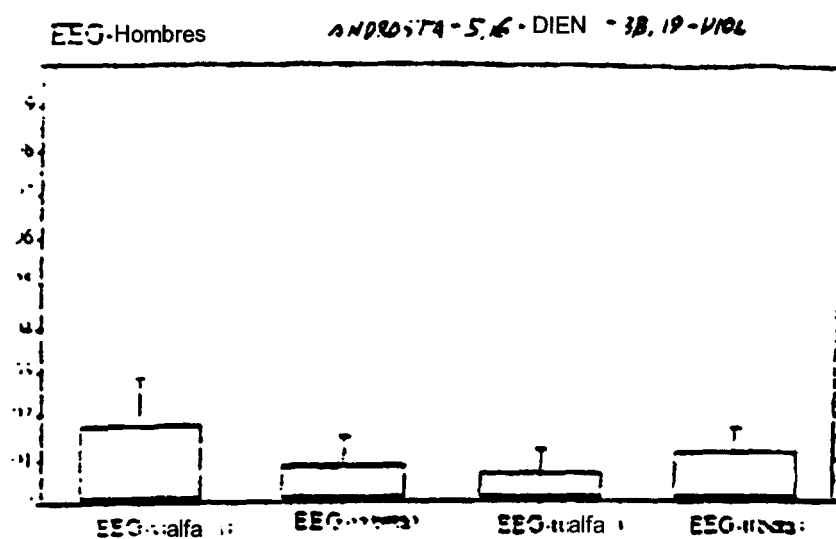


FIG. 199 A

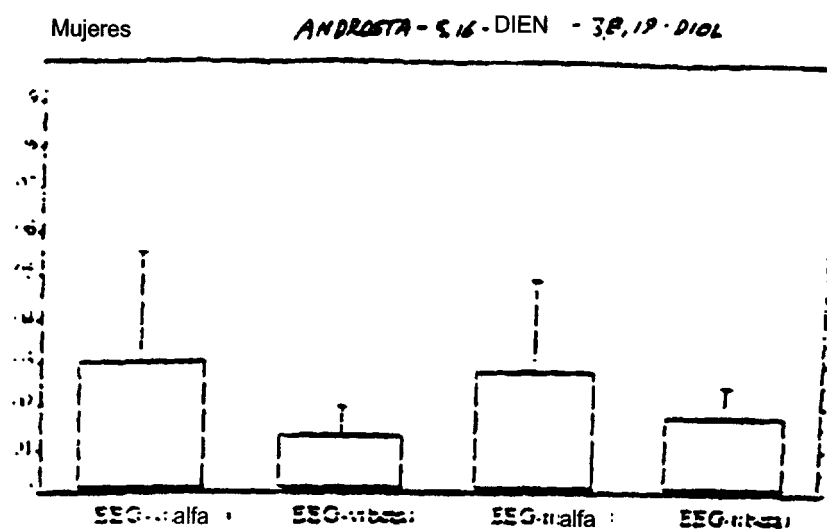
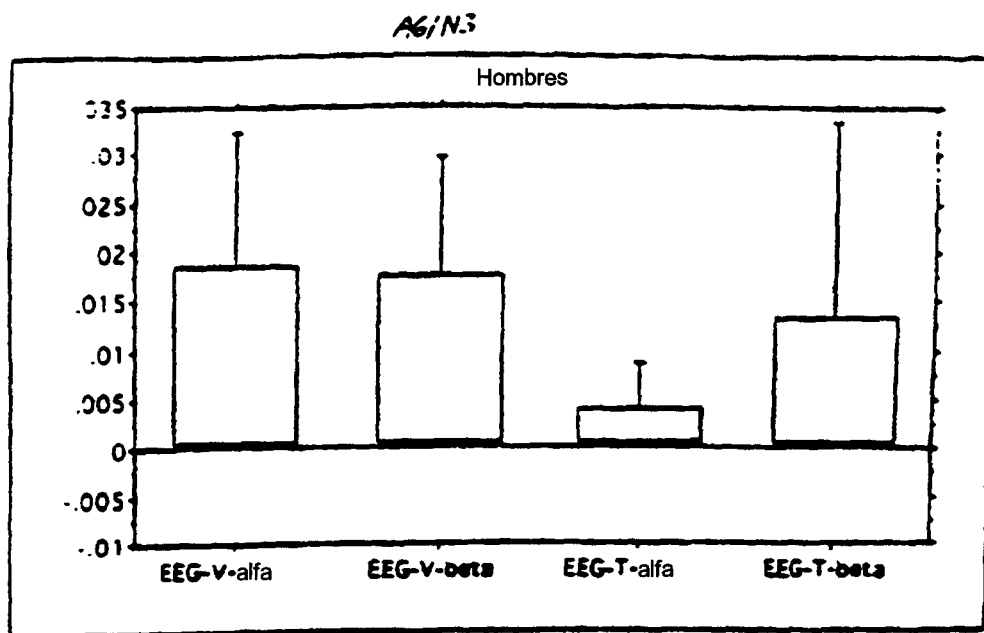


FIG. 199B



176.

200 A

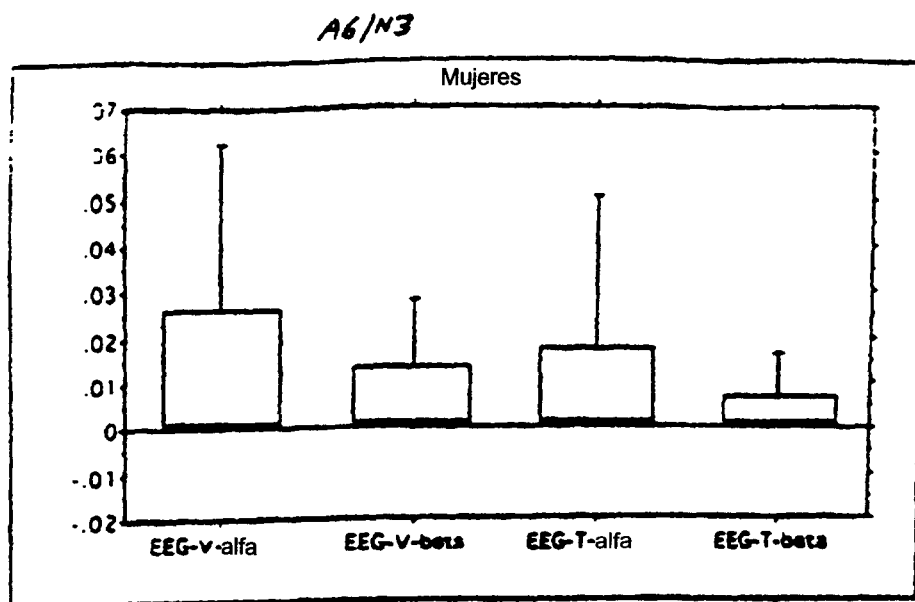


FIG. 200B

FIG. 201 A

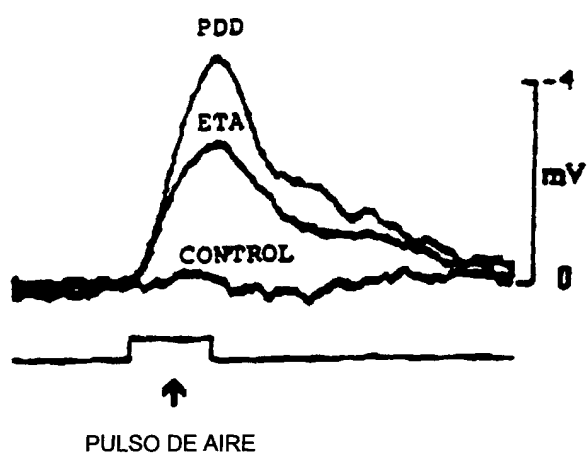
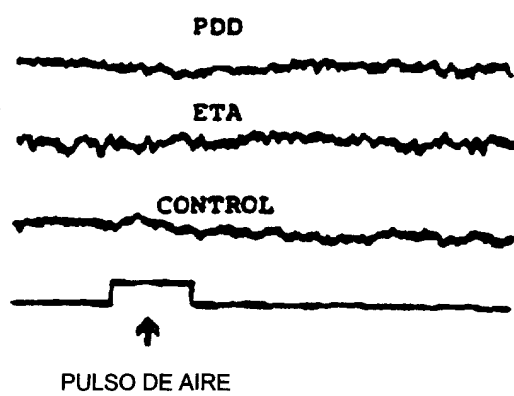
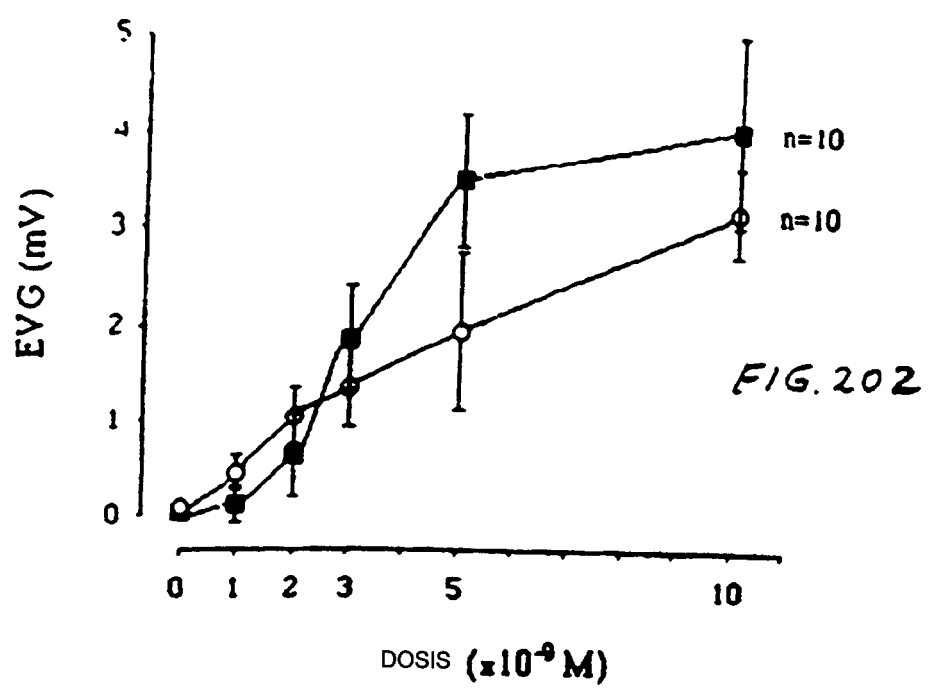


FIG. 201 B





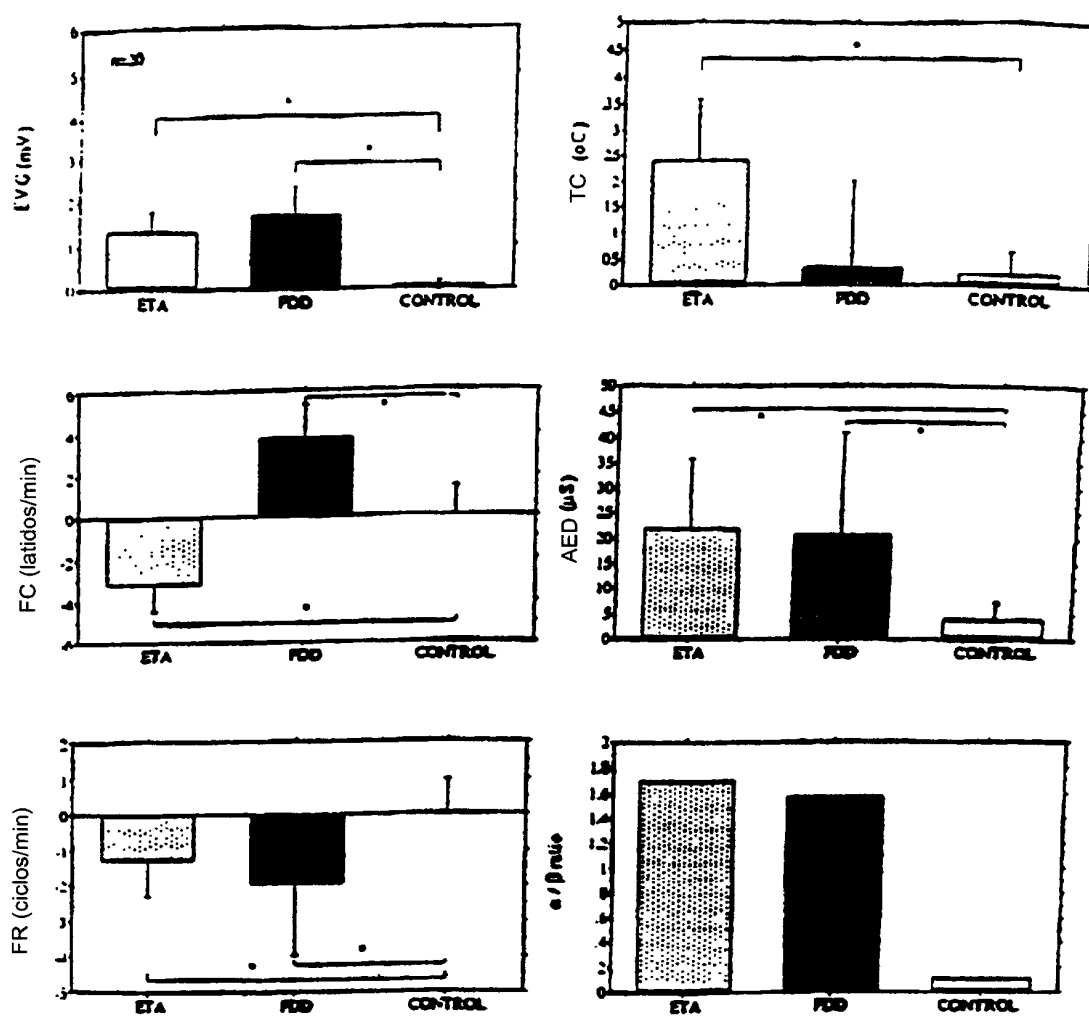


FIG. 203

SUJETO 1 - TESTOSTERONA

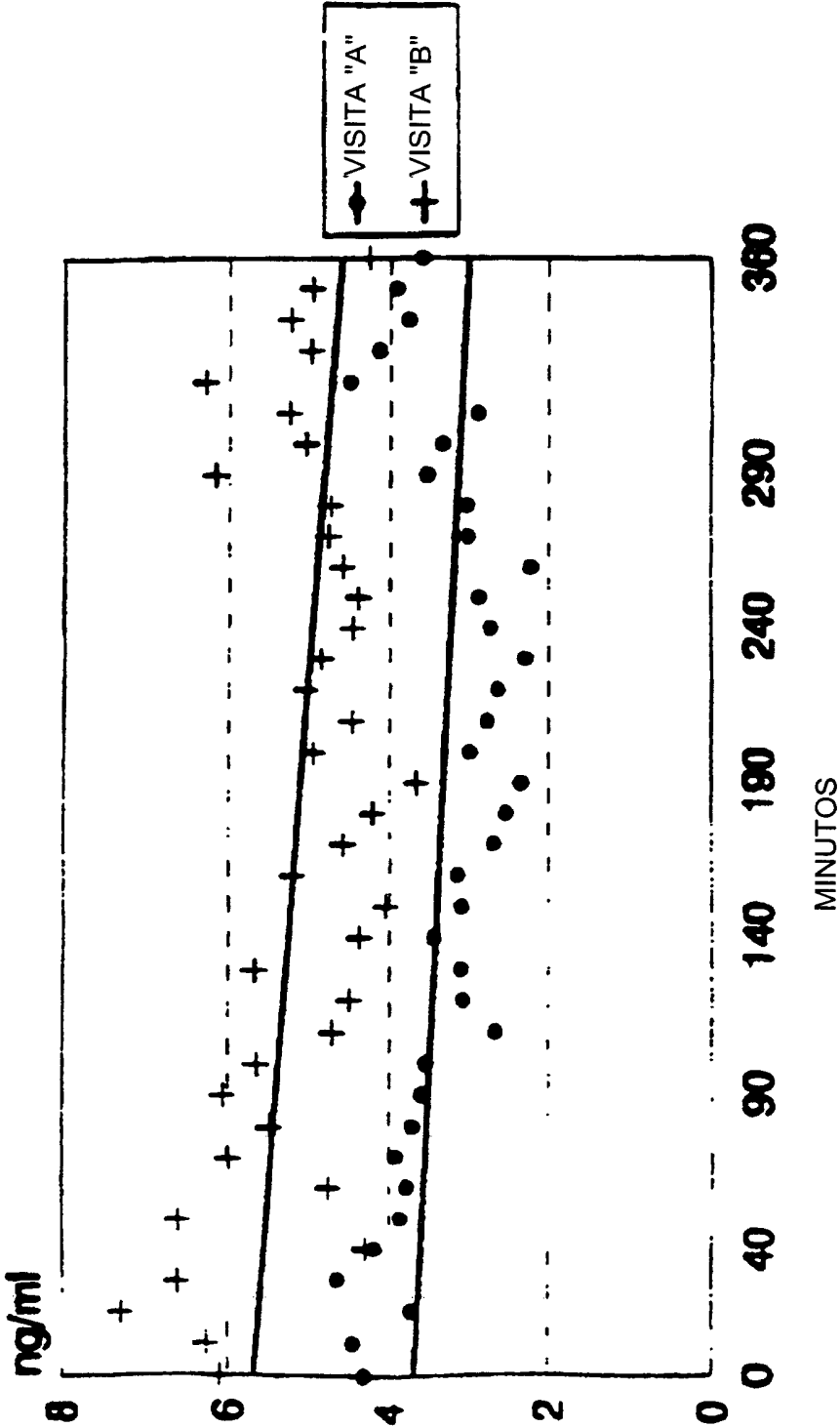


FIG. 204.

SUJETO 2 - TESTOSTERONA

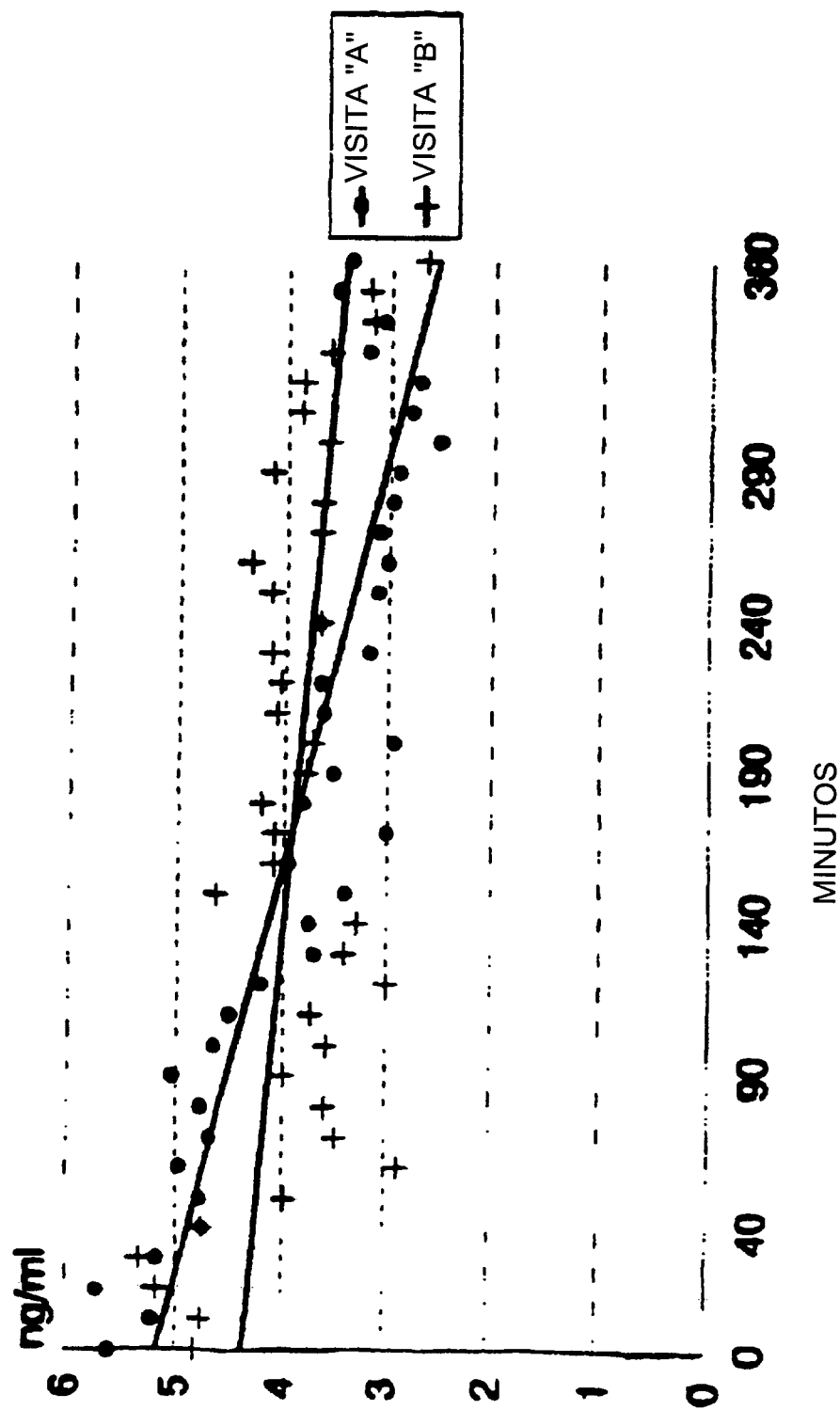


FIG. 205

SUJETO 4 - TESTOSTERONA

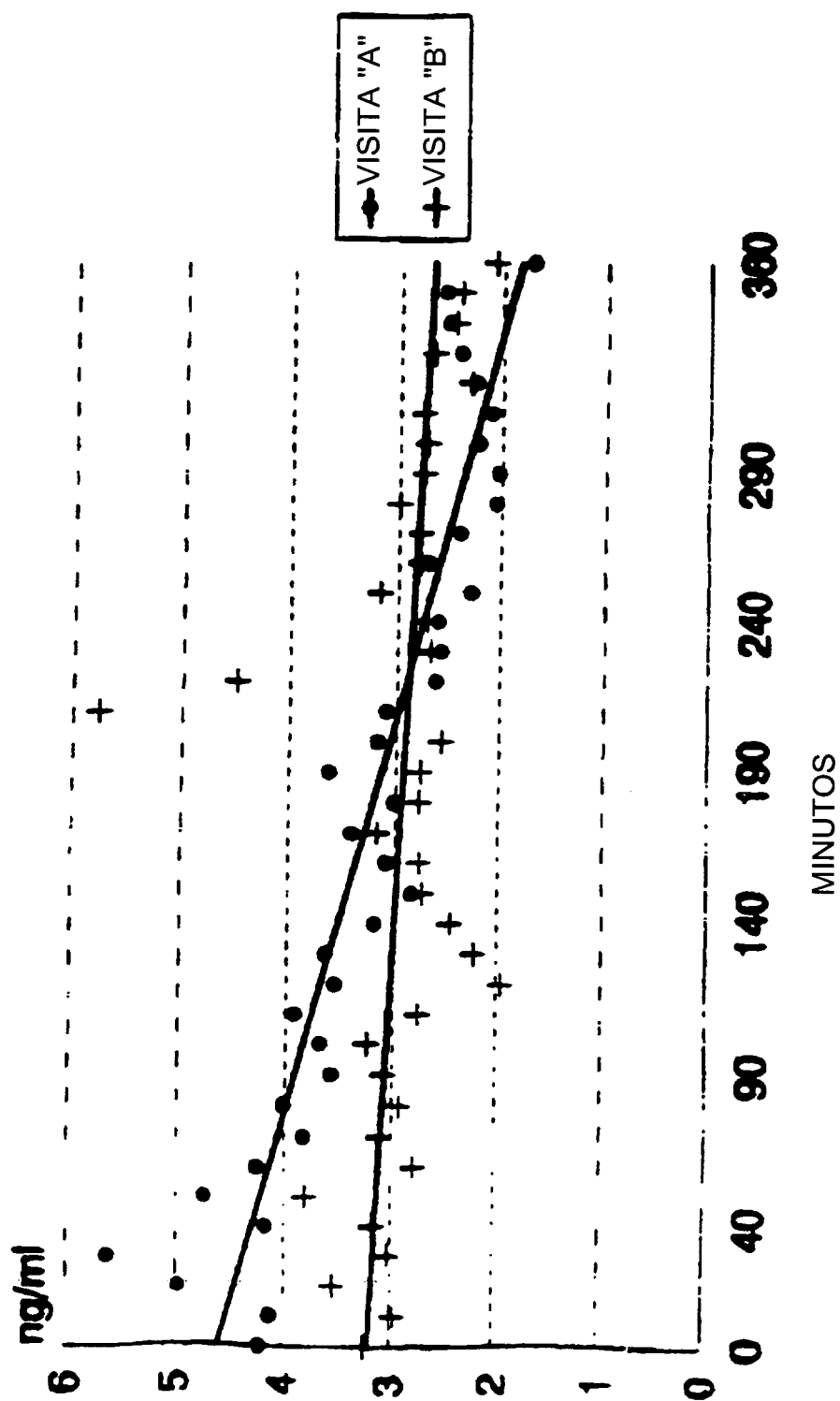


FIG. 206

SUJETO 8 - TESTOSTERONA

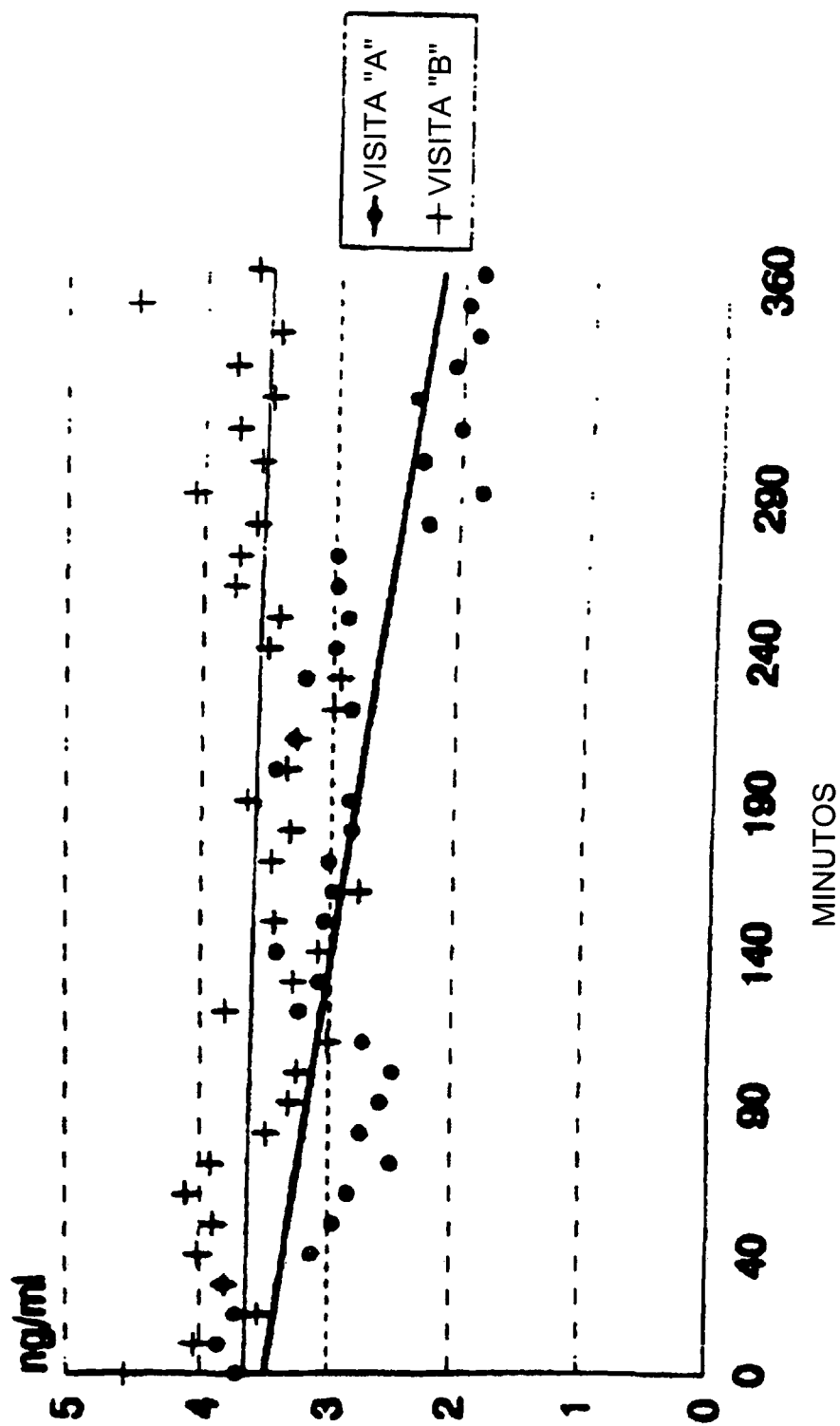


FIG. 207

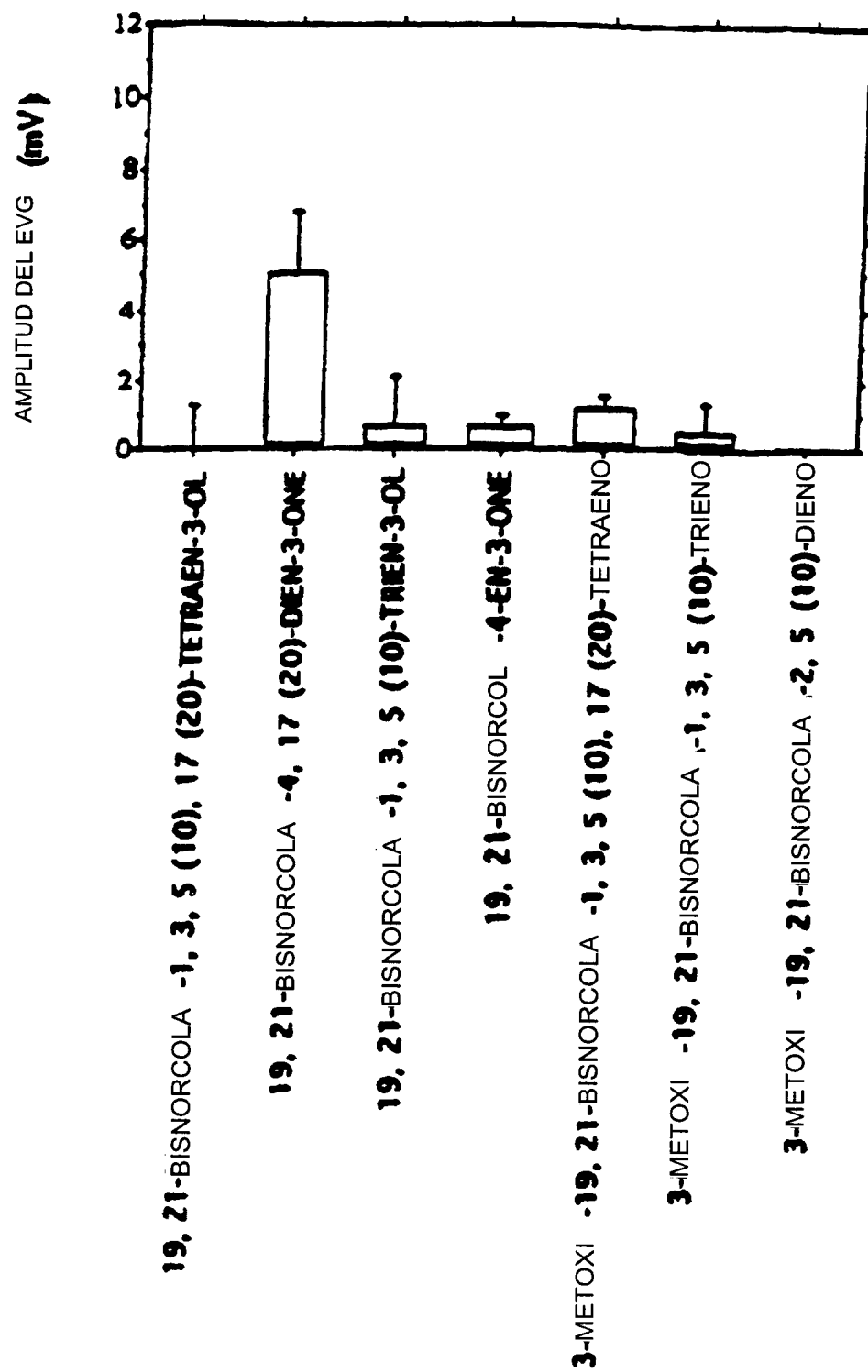


FIG. 208

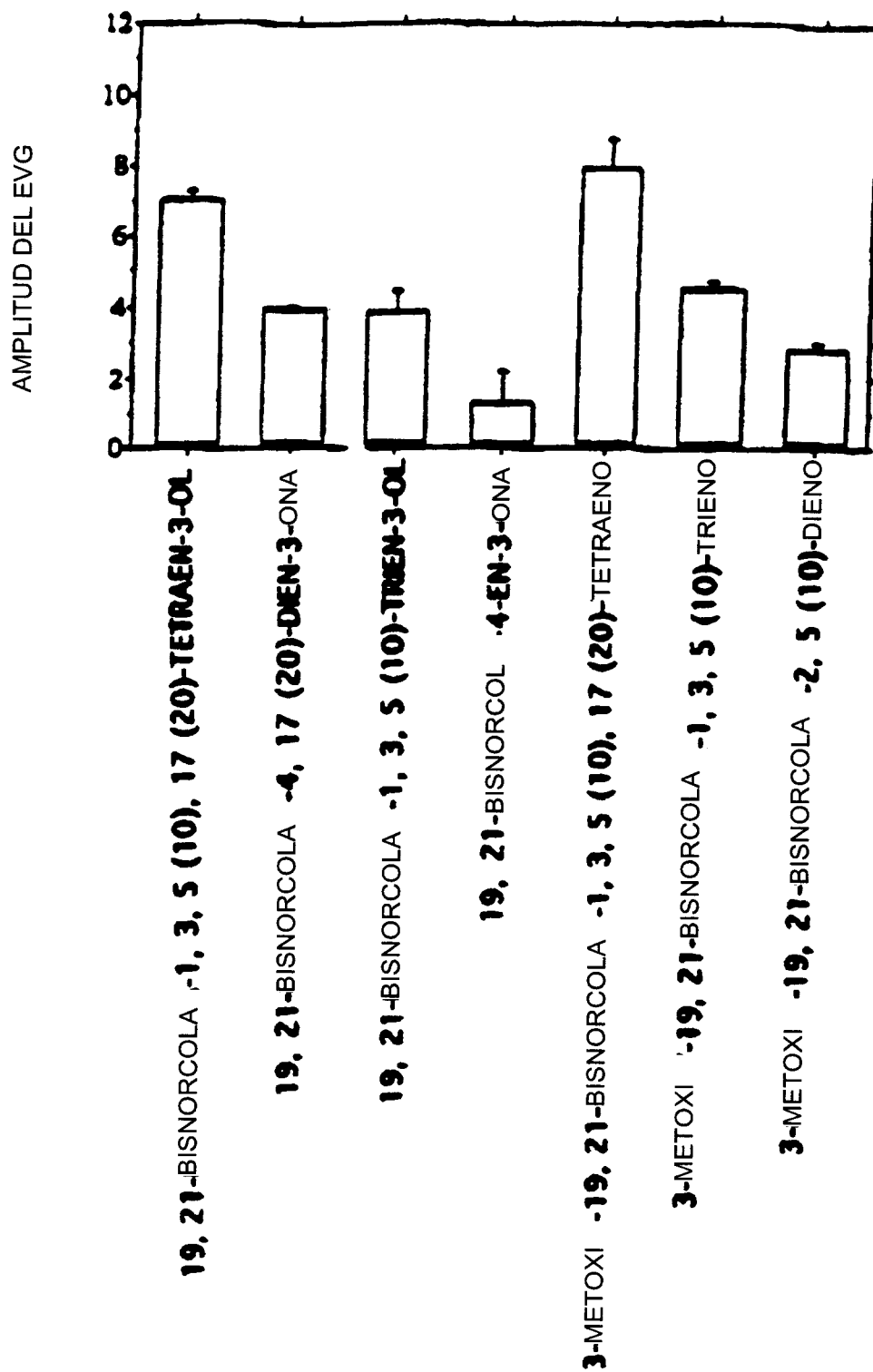
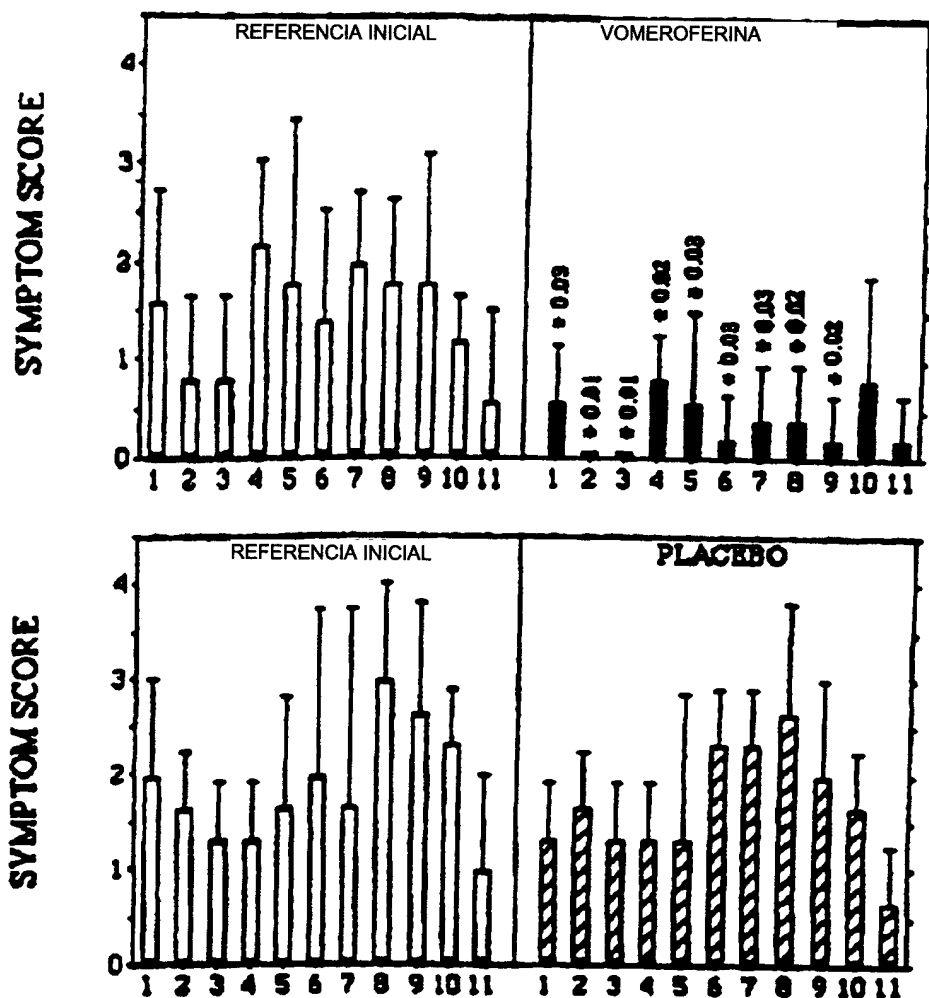


FIG. 209

TRASTORNO DISFÓRICO PREMENSTURAL

n=12



1= Siento la necesidad de huir, 2= Siento la necesidad de lanzar cosas, 3= Estoy enfadada, 4= Me siento hinchada, 5= Me duelen los pechos, 6= Siento la necesidad de llorar, 7= Me siento abrumada, 8= Me siento emocionada con facilidad, 9= Exploto con las cosas más pequeñas, 10= Siento la mente nublada, 11= Siento que el mundo estaría mejor sin mí.

FIG. 210

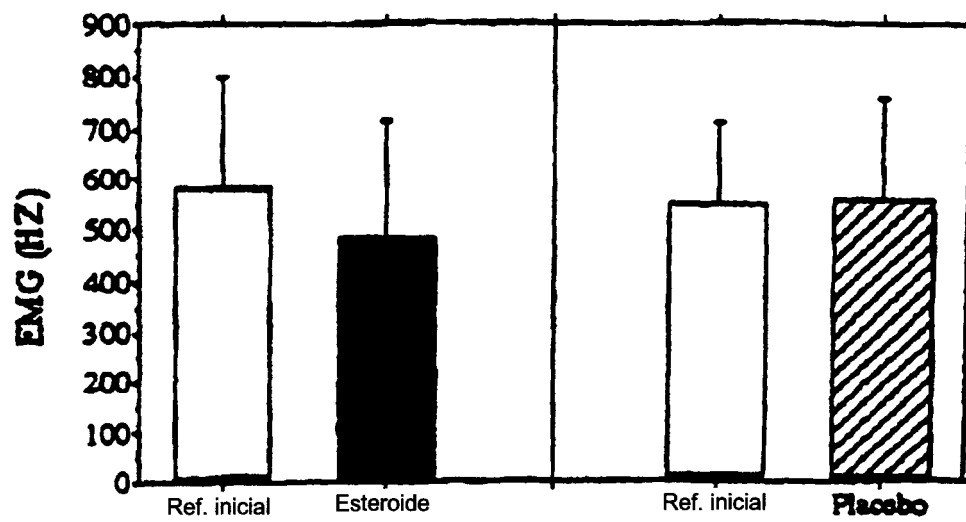


FIG. 211

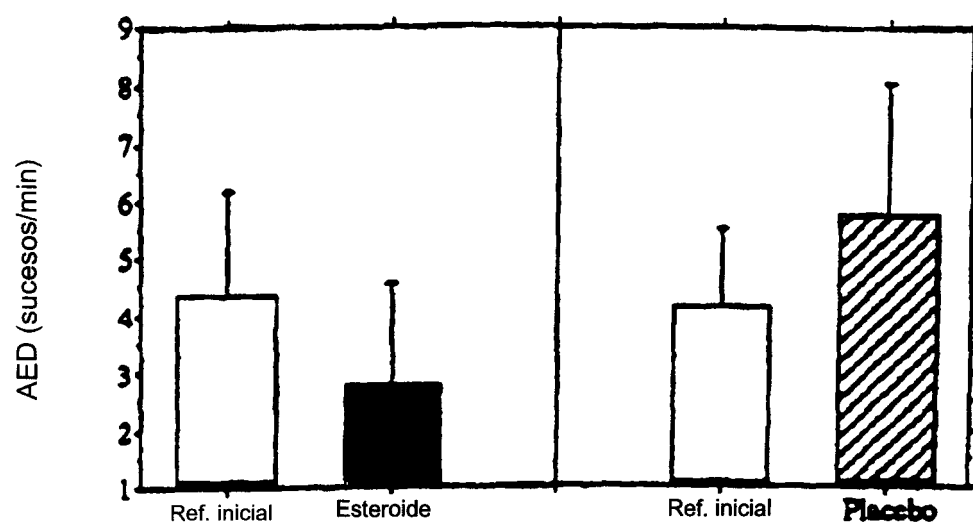


FIG. 212

EFFECTO DE LA VOMEROFERINA Y EL PLACEBO EN PACIENTES CON ANSIEDAD

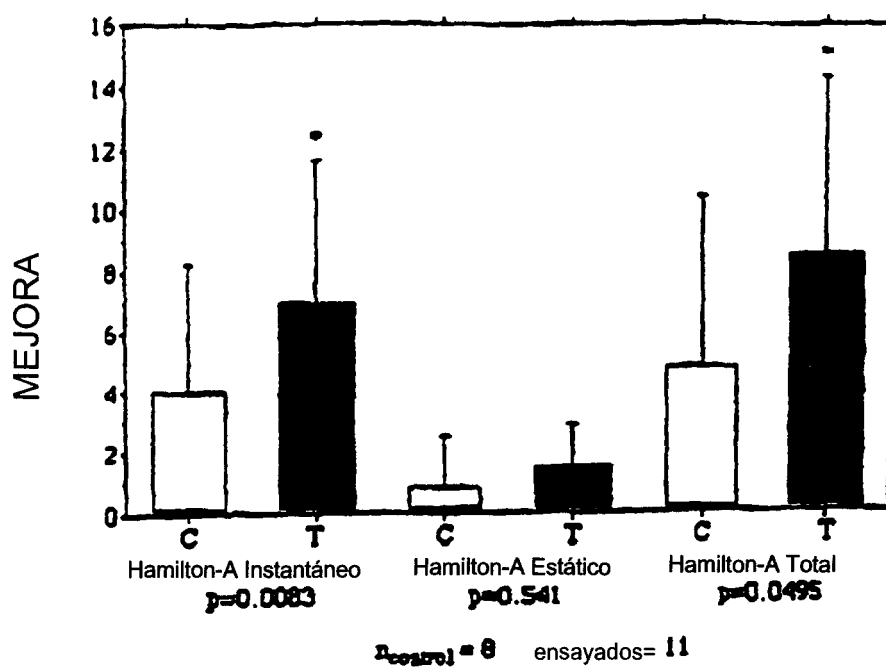


FIG. 213

DISMINUCIÓN DEL 45% O MÁS EN LA PUNTUACIÓN DE HAMILTON-A

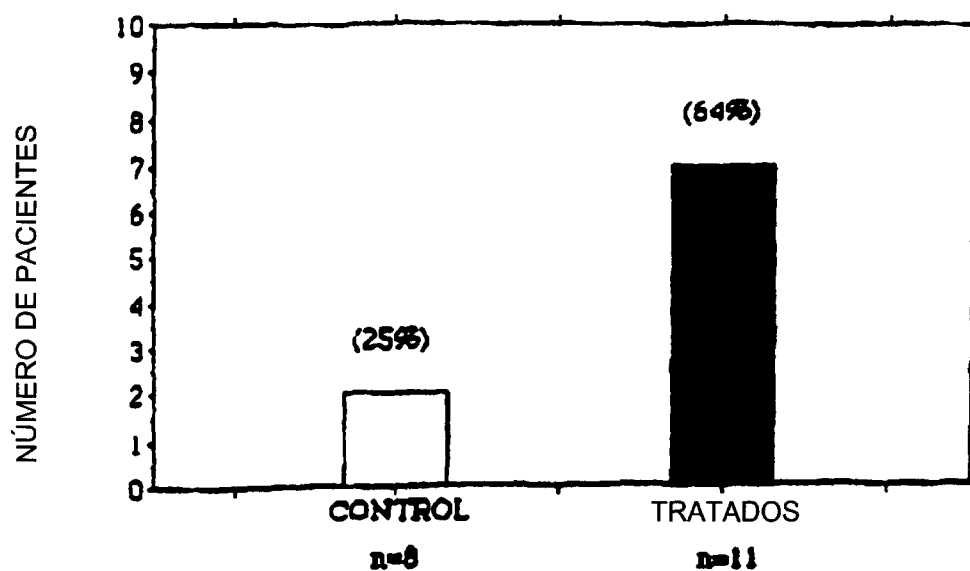


FIG. 214

EFECTO DE LA VOMEROFERINA Y EL PLACEBO EN LA FRECUENCIA RESPIRATORIA (FR) Y LA FRECUENCIA CARDIACA (FC) EN PACIENTES CON ANSIEDAD

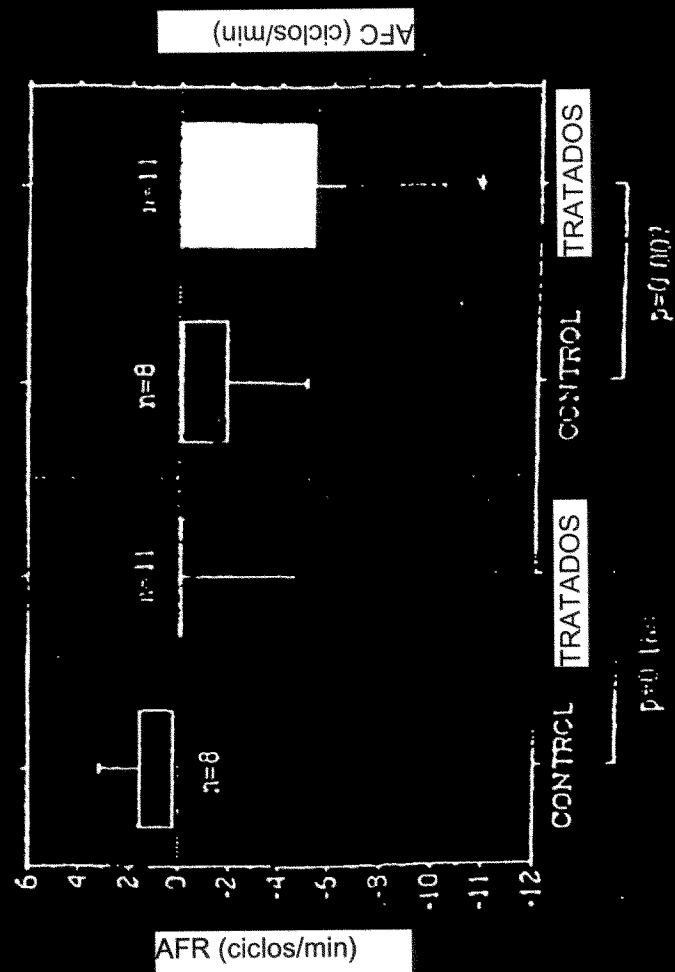


FIG. 215

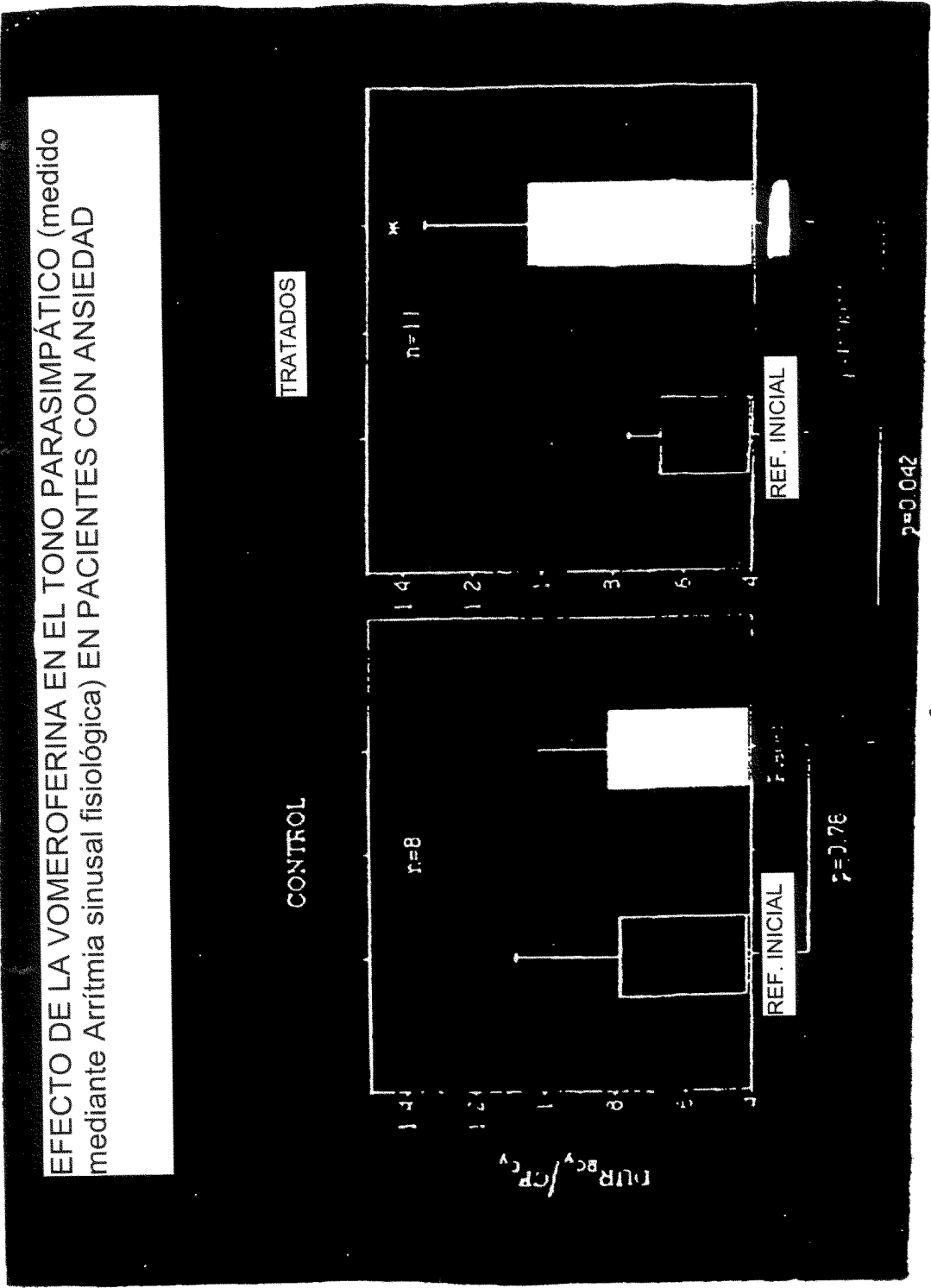


FIG. 216

EFFECTO DE LA VOMEROFERINA EN LA ACTIVIDAD
ELECTRODÉRMICA (AED) EN PACIENTES CON ANSIEDAD

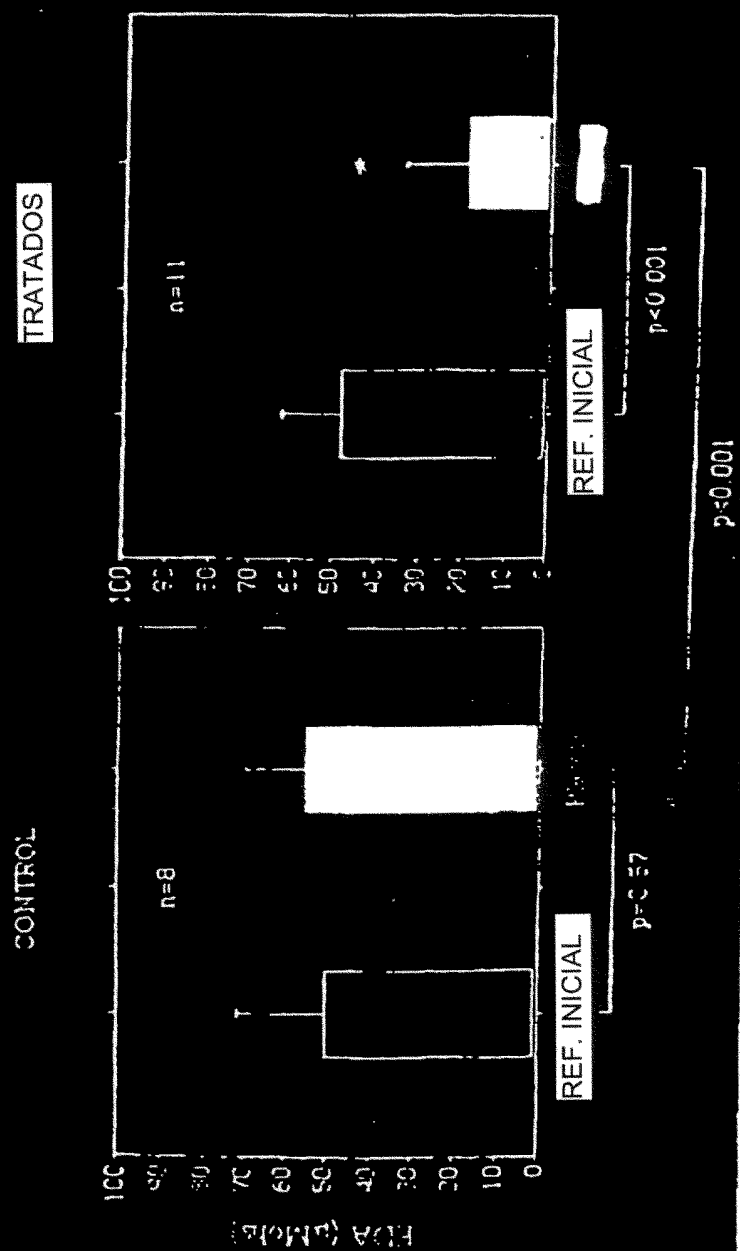


FIG. 217

EFFECTO DE LA VOMEROFERINA EN LA TEMPERATURA CORPORAL (TC) EN PACIENTES CON ANSIEDAD

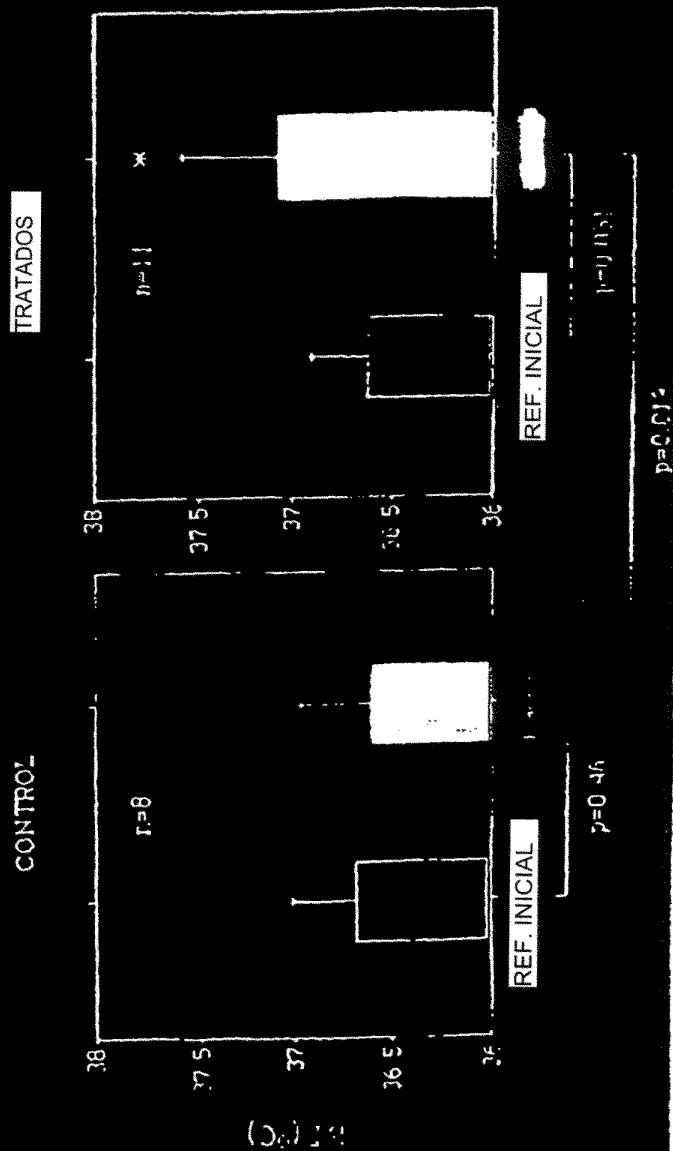


FIG. 218

EFFECTO DE VOMEROFERINAS ESTRÉNICAS EN EL ELECTROGRAMA DEL OVN DE LA MUJER (EVG)

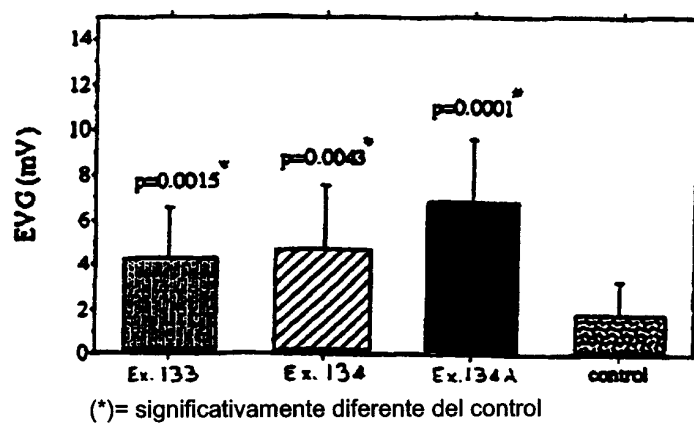


FIG. 219

EFFECTO DE VOMEROFERINAS ESTRÉNICAS EN EL OVN DE LA MUJER

Ondas cerebrales alfa (alfa-CA)

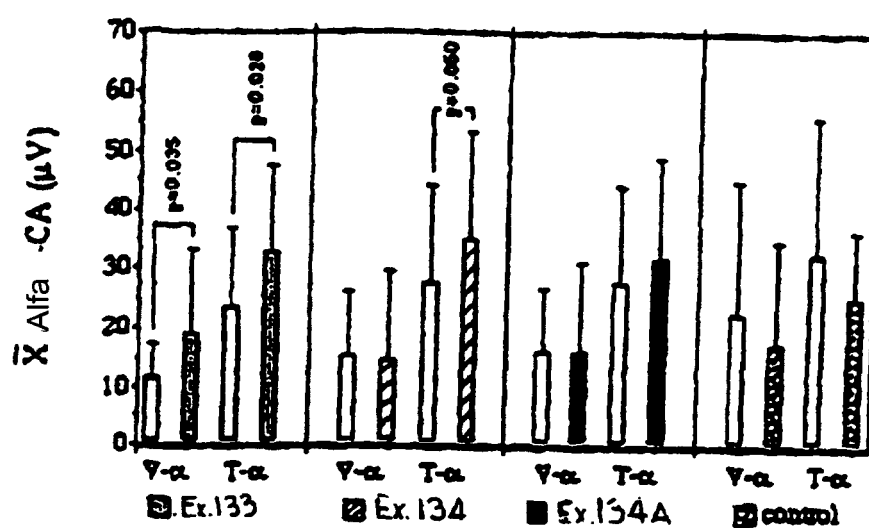


FIG. 220

Resumen de los efectos de las vomeroferinas de anillo-d-epóxido en hombres

	EVG	RF	CF	EMG	EDA	BT	EEG-V	EEG-T
16 α ,17 α -EPOXIANDROST-4-EN-3-ONE	++							--
17 α ,20 α -EPOXI-19-NORPREGNA-1,3,5(10)-TRIEN-3-OL	+	+	--					--
16 α ,17 α -EPOXI-10 β -HIDROXI-19,21-BISNORCOL-4-EN-3-ONE	+							
16 α ,17 α -EPOXIPREGN-4-EN-3-ONE	++			+				
10 β ,17 α -DIMETIL-13 β ,17 β -EPOXIGON-4-EN-3-ONE	++							--
17 β ,21-EPOXI-3-METOXI-19-NOR-17 α -PREGNA-1,3,5(10)-TRIENO	++		--					
16 α ,17 α -EPOXIESTRA-1,3,5(10)-TRIEN-3-OL	+++		+					
16 α ,17 α -EPOXI-10-HIDROXIESTR-4-EN-3-ONA	+++		+	++				

FIG. 221 A

Resumen de los efectos de las vomeroferinas de anillo-d-epóxido en mujeres

	EVG		FR	FC	EMG	AED	TC	EEG-V	EEG-T
16 α ,17 α -EPOXIANDROST-4-EN-3-ONE	++				++				
17 α ,20 α -EPOXI-19-NORPREGNA-1,3,5(10)-TRIEN-3-OL	+++	+	--		--				--
16 α ,17 α -EPOXI-10 β -HIDROXI-19,21-BISNORCOL-4-EN-3'ONA	++	++						+	
16 α ,17 α -EPOXIPREGN-4-EN-3-ONA	++		++		--	--		+	
10 β ,17 α -DIMETIL-13 β ,17 β -EPOXIGON-4-EN-3-ONA	+++	+++				--			
17 β ,21-EPOXI-3-METOXI-19-NOR-17 α -PREGNA-1,3,5(10)-TRIENO	+++	++			+++			+	++
16 α ,17 α -EPOXIESTRA-1,3,5(10)-TRIEN-3-OL	++	+				--			
16 α ,17 α -EPOXI-10-HIDROXIESTR-4-EN-3-ONE	+++			--	+				

FIG. 221B