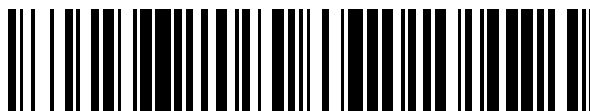


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 547 339**

51 Int. Cl.:

A61P 5/24	(2006.01) A61K 9/20	(2006.01)
A61P 19/04	(2006.01) A61K 9/48	(2006.01)
A61P 19/10	(2006.01) A61P 17/00	(2006.01)
A61P 19/00	(2006.01) A61P 15/12	(2006.01)
A61P 9/10	(2006.01) A61P 43/00	(2006.01)
A61K 31/568	(2006.01) A61K 47/22	(2006.01)
A61K 9/10	(2006.01) A61K 45/06	(2006.01)
A61P 13/00	(2006.01)	
A61K 9/02	(2006.01)	
A61K 9/00	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.11.2007** **E 12171940 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.08.2015** **EP 2500062**

54 Título: **Esteroides C-19 para usos terapéuticos específicos**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.10.2015

73 Titular/es:

CURADIS GMBH (100.0%)
Henkestrasse 91
91052 Erlangen, DE

72 Inventor/es:

WINDISCH, MARTIN

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

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).

ES 2 547 339 T3

DESCRIPCIÓN

Esteroides C-19 para usos terapéuticos específicos

La presente invención se refiere a nuevos usos de compuestos esteroides C-19, en particular a esteroides C-19 que tienen una estructura androsten-17-(OR₄)-3-ona para usos terapéuticos particulares, donde R₄ es hidrógeno o un alquilo, arilo o acilo, sustituido o no sustituido. La presente invención se refiere en particular a esteroides C-19 seleccionados que tienen propiedades especiales útiles para ciertas aplicaciones terapéuticas. Las aplicaciones terapéuticas según la presente invención incluyen particularmente conceptos basados en influir o controlar el colágeno y aspectos terapéuticos relacionados, así como conceptos que hacen uso de ciertos efectos divulgados de los compuestos esteroides C-19 mencionados, basados en el bloqueo del receptor de andrógeno (RA) en contra el enlace del andrógeno natural dihidrotestosterona (DHT), al mismo tiempo evitando sobre todo un efecto inhibitorio directo sobre la aromatasas, como se describirá más adelante.

Intentos anteriores para controlar o influenciar los tejidos que contienen colágeno para aliviar varios estados físicos enmarcan la administración de inhibición directa de las enzimas aromatasas y 5- α -reductasa. La inhibición farmacéutica de la 5- α -reductasa es un medio común para tratar o prevenir la hiperplasia benigna prostática (HBP) y está utilizada en la prevención del cáncer de próstata.

El estudio de la 5- α -reductasa y de la naturaleza de su expresión específica del tejido en el contexto de la generación de DHT en el cuerpo ha llevado al desarrollo de moduladores selectivos antiandrogénicos y no esteroideos del receptor de andrógeno (SARMs) para influenciar los niveles de testosterona y dihidrotestosterona. Solamente las células que expresan esta enzima se pueden proveer a sí mismas con cantidades suficientes de DHT. Por ejemplo sustancias tales como el esteroide finasterida y los no esteroides bicalutamida y flutamida se han usado ampliamente. Bicalutamida puede suprimir los efectos secundarios osteoporóticos de la terapia de privación de andrógeno para el cáncer de próstata pero no tiene ningún efecto intrínseco anabólico. Hasta ahora no se conoce ninguna sustancia que sea capaz de extinguir los efectos androgénicos de DHT en la medida de lo posible o incluso completamente, y que tenga efectos anabólicos al mismo tiempo. La aproximación más cercana a este objetivo consiste en sustancias capaces de aumentar el peso del músculo elevador del ano en ratas castradas y aumentar solo ligeramente el peso de la próstata encogida.

WO03/026568 divulga ciertos androstanos modificados por un éster 17-arílico como moduladores del receptor de andrógeno.

El uso de andrógenos esteroides anabólicos es difícil ya que está asociado con hepatotoxicidad, una posible estimulación de la próstata, acciones virilizantes y otros efectos secundarios que resultan de su reactividad cruzada con receptores esteroideos relacionados. Si un SARM anabólico usado para tratar fragilidad u osteoporosis tuviera una naturaleza esteroidea no se podría aromatizar ni reducir en la posición C5 del esqueleto de esterol. Hasta ahora no se ha desarrollado ningún SARM que sea capaz de bloquear los efectos androgénicos causados por DHT (crecimiento o pérdida de pelo, producción exagerada de sebo, crecimiento de la próstata, crecimiento de células cancerosas) y al mismo tiempo de ejercer efectos anabólicos como la testosterona.

Por esto el objetivo de la presente invención es proporcionar opciones mejoradas a una gama de aplicaciones valiosas para controlar e influenciar mejor afecciones relacionadas con el estado del colágeno en regiones corporales que contienen colágeno y otros estados patológicos o de enfermedad asociados con un deterioro del equilibrio hormonal o de la función hormonal.

Para alcanzar este objetivo la presente invención proporciona compuestos esteroides C-19 para aplicaciones particulares como se detalla en las reivindicaciones adjuntas. En el marco de estas aplicaciones se hace uso de propiedades particulares que se ha encontrado que están asociadas con compuestos esteroides C-19 específicamente seleccionados.

El concepto de la presente invención está basado en las siguientes consideraciones.

El gen que codifica para el receptor de andrógeno se halla en el cromosoma X. Ya que los varones poseen solamente un cromosoma X, los defectos en este cromosoma tienen consecuencias drásticas. Un feto XY afectado se desarrolla fenotípicamente hasta ser una niña en vez de un verdadero niño.

Los andrógenos principales en los mamíferos son la testosterona y su metabolito más potente dihidrotestosterona (DHT). El receptor androgénico (RA) relacionado es una proteína grande de por lo menos 910 aminoácidos. Cada molécula consiste en una parte que se une al andrógeno, una parte de dedo de zinc que se une al ADN en áreas sensibles a esteroides de la cromatina nuclear y en un área que controla la transcripción.

La testosterona se difunde desde la circulación al citoplasma de cualquier célula. Dependiendo de las enzimas presentes en el citoplasma y de sus actividades una parte se metaboliza a estradiol por la aromatasas, una parte se reduce a DHT (5- α -reductasa), y una parte queda como testosterona (T). Tanto T como DHT se pueden unir al receptor androgénico y activarlo, aunque DHT hace esto con un efecto más potente y prolongado. Cuando DHT (o

T) se unen al receptor una parte de la proteína es escindida. La combinación RA-DHT dimeriza al combinar con un segundo RA-DHT, las dos están fosforiladas, y el complejo entero se mueve al núcleo celular y se une a elementos de respuesta androgénicos en la región promotora de genes diana sensibles a andrógeno. El efecto transcripcional está amplificado o inhibido por coactivadores o corepresores.

- 5 Los andrógenos ejercen sus efectos uniéndose al receptor androgénico (RA) altamente específico. Las proteínas del receptor tienen una organización bien definida de sus dominios, y existen estructuras de alta resolución para el dominio de unión al ligando (LBD) C-terminal, con diferentes ligandos agonistas y antagonistas unidos, y el dominio de unión a ADN (DBD) de dedo de zinc.

- 10 Estudios estructurales del dominio de unión al ligando de varios receptores de esteroides han mostrado que las propiedades dinámicas de la hélice 12 (H12) C-terminal son el principal determinante del modo de activación de estos receptores. H12 presenta una alta movilidad y diferentes conformaciones en la ausencia de ligando. Al unirse al ligando, H12 se estabiliza en una posición precisa para sellar la cavidad de unión al ligando y finaliza el conjunto del dominio la función de activación (AF-2). Los andrógenos pueden funcionar impidiendo la recolocación de la hélice 12 carboxilo-terminal móvil de la cavidad de unión al ligando, que bloquea la función de transactivación (AF-2) dependiente del ligando que se sitúa en el dominio de unión al ligando del RA.

- 15 Se mostró que el receptor androgénico contiene dos funciones de transactivación: una está representada por una ranura hidrofóbica estructuralmente definida en la superficie del LBD, formada por los residuos de las hélices 3, 4, 5 y 12 (AF-2), mientras la otra mapea en el dominio N-terminal (NTD) estructuralmente flexible y está denominado AF1. Los determinantes principales para la transactivación mapean en el NTD. Potencialmente el NTD está implicado en múltiples interacciones proteína-proteína y la longitud de este dominio ha sido positivamente relacionada con la actividad de AF1 para miembros diferentes de la superfamilia de receptores nucleares.

- 20 Todos los miembros de la superfamilia de receptores nucleares de reguladores transcripcionales eucariotas contienen una función de activación 2 (AF2) altamente conservada en el dominio carboxiterminal de unión a la hormona, y en algunas una función de activación adicional 1 en la región NH(2)-terminal que no está conservada. La base molecular de AF2 es el reclutamiento dependiente de hormona de coactivadores que contienen el motivo LXXLL a una ranura hidrofóbica en el dominio de unión al ligando. En el receptor androgénico (RA) AF2 se une sólo débilmente a los coactivadores que contienen el motivo LXXLL, y sin embargo media una interacción dependiente de andrógeno con el dominio NH(2)-terminal del RA que se requiere para su función fisiológica. Dos regiones de hélice α median la interacción NH(2)- y carboxiterminal dependiente de andrógeno. FXXLF en el dominio NH(2)-terminal del RA media la interacción con AF2 y es el sitio de interacción predominante dependiente de andrógeno. Esta secuencia FXXLF y una segunda secuencia NH(2)-terminal WXXLF interactúan con diferentes regiones del dominio de unión al ligando para estabilizar el complejo de receptor hormonal y pueden competir con el reclutamiento de AF2 de coactivadores que contienen el motivo LXXLL. La testosterona es un andrógeno más débil que DHT porque tiene menos interacciones favorables en AF2 de FXXLF dependiente de T en el RA y de coactivadores con el motivo LXXLL.

- 35 Las estructuras de la unión al ligando del RA muestran una cierta flexibilidad de varios residuos enterrados en la cavidad de unión al ligando que puede acomodar varias estructuras de ligando. La estructura del ligando misma (dimensión, presencia y posición de enlaces insaturados que influyen la geometría del núcleo esteroideo o las propiedades electrónicas de los átomos vecinos etc.) determina el número de interacciones que puede establecer con el dominio de unión. La geometría de los átomos que forman interacciones electrostáticas en los dos extremos del núcleo esteroideo parece ser principalmente responsable de la mayor afinidad de DHT en comparación con testosterona, medida experimentalmente. En contraste el esteroide androgénico tetrahydrogestrinona (THG), utilizado en el dopaje deportivo y que posee la afinidad más alta, establece más enlaces de van der Waals con el receptor que otros esteroides.

- 45 DHT tiene una estructura más plana que la testosterona y por lo tanto encaja mejor en la cavidad de unión al ligando.

- La 5- α -reductasa, el sistema enzimático que metaboliza la testosterona a dihidrotestosterona, está presente en dos isoformas. La isoforma tipo 1 está compuesta por 259 aminoácidos, tiene un pH óptimo de 6 - 9 y representa el 'tipo cutáneo'; está localizada sobre todo en los sebocitos pero también en los queratinocitos epidermales y foliculares, células dermopapilares y glándulas sudoríparas así como en fibroblastos de la piel genital y no genital. La isoforma tipo 2 está compuesta por 254 aminoácidos, tiene un pH óptimo de aproximadamente 5,5 y está localizada sobre todo en el epidídimo, las vesículas seminales, la próstata y la piel genital fetal tal como en la vaina interna de la raíz del folículo piloso y en fibroblastos de la piel genital adulta normal. Los genes que codifican para las isozimas tipo 1 y tipo 2 se encuentran en los cromosomas 5p y 2p, respectivamente, y cada uno consiste en 5 exones y 4 intrones.

- 55 La isozima tipo 1 no se puede detectar en el feto, está expresada transitoriamente en la piel y el cuero cabelludo de recién nacidos, y está expresada permanentemente en la piel desde la pubertad. La isozima tipo 2 está expresada transitoriamente en la piel y el cuero cabelludo de recién nacidos. El Tipo 2 es la isozima predominante que se puede detectar en la piel genital fetal, las glándulas sexuales accesorias masculinas y en la próstata, incluyendo en la hiperplasia benigna prostática y en tejidos adenocarcinomatosos de la próstata. Las dos isozimas están

expresadas en el hígado, pero solamente después del nacimiento. Mutaciones en la isozima Tipo 2 causan el pseudohermafroditismo masculino, y muchas mutaciones han sido relatadas en varios grupos étnicos. Individuos afectados de 46XY tienen niveles plasmáticos de testosterona de normal-alto a elevado con niveles disminuidos de DHT y cocientes testosterona / DHT elevados. Al nacer tienen genitales externos ambiguos de manera que se piensa que son niñas, y así suelen criarse. Sin embargo, la diferenciación wolffiana ocurre normalmente y tienen epidídimos, conducto deferente y vesículas seminales. Con frecuencia la virilización ocurre en la pubertad con un cambio en el rol de género, probablemente. La próstata en la edad adulta es pequeña y rudimentaria, el vello facial y corporal está ausente o disminuido. Alopecia no ha sido relatada. La espermatogénesis es normal si los testículos están descendidos. Los análisis clínicos bioquímicos y moleculares de genética de la deficiencia de 5- α -reductasa 2 destacan la importancia de DHT en la diferenciación sexual masculina y la patofisiología masculina. La isoenzima tipo 1 puede tener un papel importante en la fisiología androgénica de varones normalmente virilizados y puede contribuir a la masculinización en varones deficientes de tipo 2 durante la pubertad.

También las células óseas contienen la isoenzima tipo 1. La inhibición *in vivo* de las dos isoenzimas puede causar una incidencia elevada de impotencia, libido disminuida, trastornos de eyaculación y ginecomastia. No afecta a los huesos.

El RA está ampliamente distribuido en los tejidos reproductivos y no reproductivos, incluyendo próstata y vesículas seminales, genitales externos masculinos y femeninos, piel, testículos, ovarios, cartílago, glándulas sebáceas, folículos pilosos, glándulas sudoríparas, músculo cardíaco, músculo esquelético y músculo liso, células vesiculares gastrointestinales, células foliculares tiroideas, corteza adrenal, hígado, glándula pineal y numerosas regiones cerebrales corticales y subcorticales, incluyendo motoneuronas espinales. Esta distribución amplia del receptor tiene que ser mapeada con el tipo particular y la concentración de cofactores presentes en cada tipo de tejido y de células. Esto proporcionará un cuadro más preciso del posible complejo de receptor nuclear que se puede unir en cada caso después de la activación de ligando.

El alcance de la presente invención está limitado por las reivindicaciones adjuntas.

En la presente invención sorprendentemente se ha encontrado que un cierto grupo de compuestos esteroides C-19 muestran efectos positivos significativos que son útiles para usos terapéuticos específicos que se describirán con más detalle más adelante, en particular usos asociados con la estabilización, aumento y fortalecimiento del colágeno, así como usos basados en el bloqueo del receptor androgénico (RA) en contra el enlace del andrógeno natural dihidrotestosterona (DHT), al mismo tiempo evitando sobre todo un efecto inhibitorio directo sobre la aromataza, como se describirá más adelante. Los compuestos esteroides C-19 seleccionados de acuerdo con la presente invención para estos usos beneficiosos están basados en la propiedad de una alta afinidad de unión con el receptor androgénico (RA), disminuyendo actividades androgénicas típicamente a través del efecto de bloquear andrógenos de origen natural (corporal) tales como testosterona y especialmente dihidrotestosterona (DHT) frente al RA, ejerciendo al mismo tiempo actividades anabólicas en el tejido y los órganos diana y sus condiciones ambientales.

De acuerdo con la presente invención se puede determinar el uso de manera correspondiente seleccionando el compuesto esteroide C-19 que muestra a la vez un efecto bloqueador contra la unión de DHT al RA (que se puede medir en estudios de unión frente a DHT como compuesto de referencia) y un efecto anabólico (que se puede medir determinando un aumento en la producción de colágeno en células de referencia susceptibles a tal aumento, tales como fibroblastos). El uso se puede determinar adicionalmente por una cantidad administrada adecuada para efectuar la unión con el RA y efectos anabólicos, y por una condición apropiada de administración, tales como tipo de paciente o tipo del sitio u órgano diana siendo RA positivo (esto es, que tiene receptores andrógenos medibles) o siendo apto para transportar las actividades referidas *in vivo* al sitio u órgano diana final designado en el paciente.

Los compuestos que tienen una alta potencia con respecto a la disminución o supresión completa de efectos andrógenos en rutas biológicas, mientras aumentan las actividades anabólicas en los sitios, tejidos y órganos diana de relevancia especial para aplicaciones terapéuticas, tales como células adiposas, fibroblastos, células epiteliales, células basales, células óseas, células glandulares y otras células de la próstata, células glandulares y otras células de la mama, y otras células al igual que órganos y corpúsculos que rodean estas células, sorprendentemente se ha encontrado que están asociados con una estructura de androstena-17-ol-3-ona, con la exención de testosterona y dihidrotestosterona, donde compuestos incluso más potentes para efectuar los efectos deseados de la invención están definidos con más detalle por un doble enlace 1-eno y/o un doble enlace 4-eno, y/o por un sustituyente unido al grupo 17-ol (hidroxilo) en la estructura común de esteroide C-19.

En realizaciones más preferidas dirigidas a seleccionar compuestos esteroides C-19 entre el grupo de compuestos definido más arriba que incluso son más potentes para realizar la presente invención, el compuesto de esteroide C-19 tiene, adicionalmente

- (i) al efecto bloqueador sobre el RA, combinado con
- (ii) el aumento de actividades anabólicas,

los siguientes efectos o propiedades, solos o combinados:

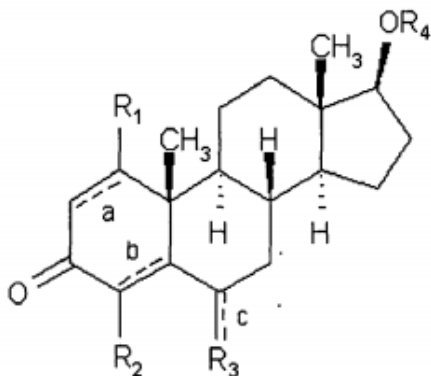
- (iii) el compuesto no es aromatizado por la aromatasa;
- (iv) el compuesto no es reducido por la 5- α -reductasa;
- (v) el compuesto inhibe la 5- α -reductasa;
- 5 (vi) en la forma de su metabolito oxidado C-17 el compuesto muestra una inhibición aumentada de la aromatasa.

10 Cada una de las propiedades (iii) a (vi) mencionadas más arriba, solas o combinadas, al combinarse con las actividades principales en el bloqueo del RA y en el aumento anabólico, lleva a un enriquecimiento o bloqueo adicional de las hormonas o de los metabolitos parecidos a las hormonas, que de otra manera irían a contrarrestar los efectos deseados de acuerdo con la invención. Por ejemplo, cuando el compuesto seleccionado no es metabolizado por la aromatasa o la 5- α -reductasa o ambas no se generan ni los estrógenos o los metabolitos parecidos a estrógeno ni los metabolitos androgénicamente activos en el sitio diana, a saber las células, los tejidos y las glándulas al igual que los órganos relacionados mencionados más arriba, de este modo disminuyendo más los efectos androgénicos y al mismo tiempo aumentando los efectos anabólicos. De tal manera se pueden disminuir efectivamente virilizaciones exageradas. Una inhibición adicional de la 5- α -reductasa reduce aún más las actividades androgénicas. Además, cuando los compuestos usados según la presente invención son oxidables por 17 β -hidroxiesteroide-deshidrogenasa después de una aplicación *in vivo*, pueden convertirse en inhibidores más potentes de la aromatasa, de tal manera modulando adicionalmente las actividades en el sitio diana, así siendo valiosos para ciertas aplicaciones.

20 De acuerdo con la presente invención se puede determinar de manera correspondiente el uso al seleccionar el compuesto esteroide C-19 con los efectos o propiedades (iii) a (vi) mencionados más arriba, solos o combinados. Conformemente se pueden medir estos efectos o propiedades (iii) a (vi) por métodos conocidos. Se puede determinar el uso con más detalle por la administración de una cantidad adecuada del compuesto, y por una condición apropiada de aplicación, tales como tales como tipo de paciente o tipo del sitio u órgano diana que habilitan los efectos o propiedades (iii) a (vi) mencionados más arriba, solos o combinados.

La naturaleza esteroidea del compuesto de la presente invención implica ciertas ventajas adicionales. Por ejemplo la cualidad de convertirse intracelularmente por 17 β -hidroxiesteroide-deshidrogenasa tipo 2 en un bloqueador esteroideo más potente de la aromatasa. Además hay una capacidad potencial de ejercer una retroalimentación negativa sobre la liberación de gonadotropinas desde la glándula pituitaria, específicamente en el caso de 4-hidroxitestosterona o sus sales o ésteres reivindicados. De tal manera la producción de hormonas sexuales se ralentiza sistémicamente todavía más. Ya que el compuesto puede mostrar efectos anabólicos por sí mismo puede compensar la pérdida de testosterona y asistir a bloquear DHT que, por referencia, sería particularmente valioso en casos de HBP y cáncer de próstata. Adicionalmente una propiedad retroalimentada conseguida por el uso según la presente invención aliviará de cierta manera la tendencia a desarrollar ginecomastia. Adicionalmente, gracias a su estructura de tipo esteroide, el compuesto de la presente invención muestra propiedades hidrofóbicas que pueden apoyar de manera significativa administraciones tópicas.

El compuesto usado se selecciona de compuestos que tienen la siguiente fórmula:



donde

a, b y c respectivamente indican, independientemente entre sí, un enlace simple o un enlace doble, con la condición de que al menos uno de a, b y c represente un enlace doble, y con la condición de que si a es un enlace simple y b es un enlace doble, R₂ no sea H;

R₁ es hidrógeno o alquilo C₁ a C₆;

5 R₂ es OR₅, donde R₅ es hidrógeno o alquilo C₁ a C₆ de cadena recta o ramificada;

R₃ es, en caso de que c sea un enlace simple, hidrógeno o alquilo C₁ a C₆, o en caso de que c sea un enlace doble, CHR₅, donde R₅ es igual que se ha definido más arriba;

10 R₄ es hidrógeno, alquilo C₁ a C₆, fenilo no sustituido o sustituido por alquilo C₁ a C₆, un grupo acilo COR₆ (siendo R₆ hidrógeno, alquilo C₁ a C₆ de cadena recta o ramificada, fenilo o benzoilo respectivamente no sustituido o sustituido por alquilo C₁ a C₆);

y sales de los mismos.

15 En términos de una consistencia preferida para asegurar que no sean aromatizados, a la vez asegurando una fuerte afinidad al RA pero también teniendo el potencial de satisfacer las condiciones (iv) a (vi) mencionadas más arriba, se seleccionan preferiblemente compuestos en los que b es un enlace doble, R₂ es hidroxilo y/o R₃ es un grupo metileno, y R₄ es hidrógeno, alquilo C₁ a C₆ o un grupo acilo C₁ a C₆. Se prefiere particularmente 4,17β-dihidroxiandrost-4-en-3-ona (4-hidroxitestosterona; 4OHT) (donde a es un enlace simple, b es un enlace doble y c es un enlace simple, R₂ es OH y R₄ es hidrógeno) y los ésteres correspondientes en los que R₄ es igual que se define más arriba y sus sales.

20 En caso del compuesto particularmente preferido según la presente invención 4OHT y sus sales y ésteres reivindicados se puede hacer uso adicional, si se desea, de un efecto que tiene como resultado una retroalimentación negativa sobre la secreción de gonadotropina.

Los compuestos de la presente invención pueden incluir también aquellos que se metabolizan a los compuestos definidos más arriba.

25 Se prefiere además usar compuestos que tienen predominantemente actividades anabólicas en las células diana, antes de puros efectos androgénicos. Son más preferidos compuestos que también demuestran efectos apoptóticos en las células diana. Se ha encontrado que todos estos efectos están asociados con 4-hidroxitestosterona (4OHT), y lo mismo debería aplicar de manera correspondiente a los ésteres y sales mencionados más arriba.

30 No solamente en teoría pero también en la práctica los compuestos de la presente invención y en particular 4-OHT y sus compuestos análogos relacionados son las sustancias anabólicas ideales. Queda como es y elude la aromatización y la 5-α reducción. Al unirse con una afinidad más alta al RA que DHT sin ejercer substancialmente o incluso suprimiendo el mínimo efecto androgénico evita la unión de DHT con este receptor, mientras tanto la unión al receptor androgénico lleva substancialmente o incluso exclusivamente a efectos anabólicos. Se puede deducir esto de las aplicaciones tópicas en la piel. En las áreas de la piel sobre las nalgas aumenta anabólicamente la concentración de fibras de colágeno.

35 Aunque EP0307135A pueda revelar parcialmente algunos compuestos que puedan caer bajo la fórmula mencionada más arriba, su concepto terapéutico trata de una inhibición de la aromatasa sola, o si está relacionada con una posible actividad androgénica con un efecto inhibitorio en la biosíntesis de estrógeno a través de una disminución en la secreción de gonadotropina (a saber efectos sistémicos que necesitan acciones a través de las glándulas generativas, ovarios, efectos asociados a LH y similares). Los conceptos de la presente invención son, sin embargo, diferentes, y por esto se seleccionan compuestos por criterios de selección claramente diferentes en términos de los efectos ejercidos directamente en el sitio de interés, por consideraciones dirigidas, solas o combinadas, al estatus de receptores de las células o tejidos diana; al modo de administración; al grupo de personas que se va a tratar; y ciertos usos indicados. Por ejemplo, para una utilización según la presente invención, se obtienen efectos mejorados si se observan condiciones tales como células o tejidos diana AR positivos, una administración tópica preferida en la piel o la mucosa, y un tratamiento y/o una acción profiláctica contra una hipertrofia benigna prostática, un carcinoma de próstata (posiblemente de suplemento a una terapia convencional), trastornos asociados a colágeno, osteoporosis, mastalgia; y para usar en mujeres sometidas a una terapia de sustitución de hormonas.

50 La descripción de US 2.762.818 A no va más allá de usar 4-hidroxitestosterona y sus ésteres para tratar un estatus de deficiencia androgénica en sí mismo como implicación médica. No se menciona el hecho de que la sustitución en C-4 evita la aromatización a estrógenos o impide efectos virilizantes de esta sustancia proviniendo de una 5-α reducción a DHT. Estas posibilidades metabólicas inherentes a testosterona no han sido conocidas a estas alturas (1956). No hubo ni la intención ni un descubrimiento que sugiriera una actividad bloqueadora de andrógeno de la cual se podrían haber deducido los usos según la presente invención. Además, US 2003/0229063 A aborda bajos cocientes andrógeno a estrógeno en varones (lo que lleva a trastornos endocrinos) y solamente con este propósito

trata de utilizar 4-hidroxitestosterona basado en un afirmado efecto inhibitorio directo en la aromatasasola con la intención de reducir niveles de estrógeno.

En WO 2005/062760 se discuten posibles roles del receptor androgénico (RA) en la carcinogénesis en la próstata y en el cáncer de mama, y se presentan métodos para diagnosticar el cáncer de mama a través de una evaluación de la presencia del RA. Sin embargo, en términos de conceptos terapéuticos, WO 2005/062760 se limita a controlar el RA mismo, no la actividad mediada por andrógeno, en el contexto del desarrollo de las glándulas mamarias inhibiendo la actividad del RA. Por otra parte, US 2003/0199487 A1 busca de aumentar gradualmente los niveles androgénicos para el fomento de masa libre de grasa y del rendimiento atlético sin los efectos secundarios asociados con DHT, a través de un metabolito de 4-hidroxiandrostendiona y de la hormona precursora de 4-androstendiona.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención tienen preferiblemente una afinidad de unión al receptor androgénico (RA) más alta que DHT; más preferiblemente, la afinidad de unión es alta con una afinidad específica al RA en el intervalo de $IC_{50} \leq 500$ nM, preferiblemente $IC_{50} \leq 100$ nM y más preferiblemente $IC_{50} \leq 50$ nM, donde IC_{50} se define como la concentración del compuesto que se requiere para reducir la unión específica de un compuesto de referencia, 5 α -dihidrotestosterona (DHT), en un 50%. Los valores IC_{50} se pueden determinar por métodos conocidos usando DHT marcada radioactivamente como compuesto de referencia, por ejemplo a través de un método estándar de adsorción de carbón vegetal cubierto de dextrano, como describe Raynaud et al., J. Steroid Biochem. 6, 615-622 (1975), usando concentraciones de referencia de 1 nM de [³H]-DHT radiomarcada, o por similares métodos de determinación de IC_{50} descritos en la bibliografía. Ya que la concentración del RA en la célula diana es muy baja, típicamente aproximadamente en el intervalo nanomolar, las diferencias en las constantes de unión son significativas en el orden de magnitud contemplado en la presente invención.

Si no se conoce a partir de otras informaciones o datos, el estatus de receptores con respecto al RA y posiblemente a otros receptores de las células diana o de los tejidos diana se puede determinar y, si se desea, cuantificar a través de métodos estándar conocidos por el experto en la materia, incluyendo inmunoensayos que implican anticuerpos específicos para el RA u otros receptores, ensayos de hibridación de ADN y/o ARN, o pruebas de amplificación por PCR que implican sondas de ácidos nucleicos específicas para el RA u otros receptores.

Los compuestos de acuerdo con la invención se deben usar en cantidades eficaces contra las afecciones indicadas. "Uso" según la presente invención puede incluir un uso en un método de tratamiento o profilaxis de los compuestos especificados, o de una composición que contiene el mismo como principio activo junto con un agente portador y/o diluyente adecuado para los usos descritos, e incluye el uso en la preparación de dichas composiciones.

En experimentos realizados con los compuestos para usar en la presente invención se ha podido mostrar que tienen capacidades excelentes de penetrar en la piel de manera que se podría alcanzar el efecto deseado con una simple administración tópica de por ejemplo un ungüento, una loción o una crema etc. que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la presente invención en un área del paciente que necesite tratamiento. Después de la administración tópica el/los compuesto/s penetra/n a través de la piel y se concentran en el tejido graso. En realizaciones preferidas se combina el compuesto de la presente invención con un intensificador de la penetración en la piel.

Un compuesto particularmente preferido de la presente invención, 4-hidroxitestosterona, ha sido divulgado por ejemplo en US 2.762.818 A y está comercialmente disponible (p. ej. en Bulk Nutrition 79189 Bad Krozingen, Alemania). Los derivados, particularmente los ésteres y sales del preferido 4,17 β -dihidroxiandrost-4-en-3-ona, incluyen grupos éster adecuados, tales como grupos acilo de cadena recta, cadena ramificada o cíclicos o aromáticos como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, pentanoilo, hexanoilo, heptanoilo y benzoilo, pero no se limitan a ellos. Los ésteres se pueden formar con el grupo hidroxilo en 4 y/o 17, preferiblemente con el grupo hidroxilo en 17. Sus sales y ésteres se pueden preparar también con métodos conocidos (véase p. ej. US 2.762.818 A).

Los compuestos y preparaciones o composiciones para usar en la invención se pueden administrar de distintas formas, p. ej. tópicamente, en forma de ungüento, crema, loción, gel, espray, polvo, aceite o parche transdérmico, también están comprendidas formas de uso de depósito (incluyendo pellets); oralmente, en forma de comprimidos, cápsulas, comprimidos recubiertos con azúcar o película, soluciones líquidas o suspensiones; rectalmente, en forma de supositorios; parenteralmente, p. ej. intramuscularmente, o por inyección intravenosa o infusión. De acuerdo con una realización preferida los compuestos para usar en la invención están diseñados para administración tópica.

La cantidad aplicada depende de la edad, del peso, de las afecciones del usuario y de la forma de administración; por ejemplo, la dosificación adoptada para una administración oral en humanos adultos puede variar entre aproximadamente 10 a aproximadamente 150-1000 mg por aplicación, de 1 a 5 veces al día.

La invención incluye preparaciones o composiciones que comprenden un compuesto para usar según la invención en asociación con un agente portador y/o diluyente.

Para un uso tópico la composición se puede formular incluyendo por ejemplo aceites vegetales y grasas tales como aceite de almendra, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de hueso de melocotón, aceite de ricino; extractos

- de plantas; aceites esenciales; además ceras vegetales y aceites sintéticos y de origen animal; grasas y ceras tales como ácido esteárico y ésteres estearato, ácido láurico y ésteres láuricos, ésteres de sorbitano, alcoholes cetearílicos; lecitina, alcoholes lanolínicos, caroteno, fragancias, alcoholes mono- o polihidroxilados, urea, tensioactivos tales como poloxámeros, Tweens y similares; conservantes y colorantes etc. Se prefiere la formulación como emulsión de aceite en agua o de agua en aceite.
- 5
- Formas sólidas orales pueden contener por ejemplo, junto con el compuesto activo, diluyentes, p. ej. lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa, almidón de maíz o almidón de patata; lubricantes, p. ej. sílice, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio o calcio, y/o polietilenglicoles; aglutinantes, p. ej. almidones, gomas arábicas, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinilpirrolidona; desagregantes, p. ej. un almidón, ácido algínico, alginatos o glicolato sódico de almidón; mezclas efervescentes; colorantes, edulcorantes; agentes humectantes, tales como lecitina, polisorbatos, lauril sulfatos; y, en general, sustancias no tóxicas y farmacológicamente inactivas usadas en formulaciones farmacéuticas. Estas preparaciones se pueden fabricar de manera conocida, por ejemplo por medio de procesos de mezcla, granulación, fabricación de comprimidos, recubrimiento con azúcar o recubrimiento con película. Las dispersiones líquidas para uso oral pueden ser p. ej. jarabes, emulsiones y suspensiones.
- 10
- Los jarabes pueden contener como agente portador, por ejemplo, sacarosa o sacarosa con glicerina y/o manitol y/o sorbitol.
- 15
- Las suspensiones y las emulsiones pueden contener como agente portador, por ejemplo, una goma natural, agar, alginato de sodio, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o poli(alcohol vinílico).
- Las suspensiones o soluciones para inyecciones intramusculares pueden contener, junto con el compuesto activo un agente portador farmacéuticamente aceptable, p. ej. agua estéril, aceite de oliva, oleato etílico, glicoles, p. ej. propilenglicol, y si se desea, una cantidad adecuada de hidrocloreuro de lidocaína.
- 20
- Las soluciones para inyecciones intravenosas o infusiones pueden contener como agente portador, por ejemplo, agua estéril o preferiblemente pueden estar en forma de soluciones salinas estériles, acuosas, isotónicas.
- Las supositorios pueden contener junto con el compuesto activo un agente portador farmacéuticamente aceptable, p. ej. manteca de cacao, polietilenglicol, un tensioactivo de éster de ácido graso de polioxietilensorbitán o lecitina.
- 25
- El contenido de compuesto activo de una composición adecuada puede ser entre 0,0001 y 20% en peso, preferiblemente 0,6% hasta 10% en peso, más preferiblemente 1 y 5% en peso del compuesto de acuerdo con la invención. Un intervalo usual es 0,6 a 5% en peso.
- Si se añaden sustancias para fomentar la penetración en la piel, su contenido puede ser por ejemplo, cuando se usan hialuronidasas, entre 0,01 y 1% en peso, preferiblemente 0,05 y 0,2% en peso, cuando se usa dimetil isosorbida o DMSO, entre 1 y 25% en peso, preferiblemente 5 y 10% en peso.
- 30
- En una realización particular de la presente invención los compuestos descritos más arriba se formulan en una forma de administración tópica adecuada junto con un disolvente adecuado. Como disolvente particularmente eficaz en términos de una solubilidad excelente para el tipo de compuestos de acuerdo con la presente invención, y que además tengan efectivamente una penetración epitelial, ha sido encontrado dimetil isosorbida (también denominado Arlasolve DMI; disponible en ICI), sola o combinada con otros agentes portadores o disolventes, por ejemplo alcoholes o polioles tales como etanol, polietilenglicol, propilenglicol y mezclas de los mismos, y posiblemente otros ingredientes descritos más arriba.
- 35
- Si se desea los efectos descritos más arriba se pueden suplementar usando adicionalmente un inhibidor de 5- α -reductasa en una cantidad eficaz suficiente para inhibir la 5- α -reductasa, y/o un antiandrogénico o SARM en una cantidad eficaz para bloquear el RA. A este respecto inhibidores de la 5- α -reductasa tales como finasterida, 6-azasteroides y otros compuestos conocidos por inhibir la 5- α -reductasa tipo 1 o tipo 2, o que inhiben ambas tipo 1 y tipo 2 a la vez, se pueden usar en combinación con los compuestos descritos más arriba. Además un antiandrógeno conocido como tal se puede usar en combinación, tales como bicalutamida o flutamida. De acuerdo con la presente invención se entiende que SARM está comprendido en el término de antiandrógenos conocidos.
- 40
- 45
- A continuación se presentan realizaciones preferidas pero no limitantes, donde los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden demostrar sus efectos en campos de aplicación particularmente eficaces.

Control de colágeno

- Para propósitos ilustrativos se menciona que la celulitis (cuyo tratamiento no forma parte de las presentes reivindicaciones) es un problema que resulta de una estructura subcutánea inestable y especialmente de la región en o entre el tejido adiposo y el tejido cutáneo. Para estabilizar estas estructuras proteínas estructurales y fibras elásticas son factores relevantes, y usualmente los fibroblastos están involucrados en la generación de tales proteínas estructurales y fibras.
- 50

Se ha encontrado que a causa de la presencia de receptores de andrógeno, por lo menos parcialmente, en células diana de relevancia involucradas en la formación de celulitis y otro tejido subcutáneo afectado se puede hacer efectivamente uso de la doble actividad asociada con los compuestos de la presente invención, es de decir de unir al RA sin, no obstante, tener efectos androgénicos substanciales, mientras por otro lado muestra actividades anabólicas sobre células diana de relevancia tales como los fibroblastos. La selección de los esteroides preferidos de acuerdo con la presente invención bloquea por consiguiente el RA en contra los efectos de andrógenos de origen natural tales como DHT, mientras que preferentemente estimula la generación de proteínas estructurales y fibras elásticas y en particular la síntesis de colágeno a través de su efecto anabólico.

Se ha encontrado que los receptores de andrógeno están presentes en la piel humana (véase p. ej. Liang et al., J. Invest. Dermatol. 1993, 100(5), p. 663-666 (1993)). Además cuanto más se pueden bloquear los efectos androgénicos, más marcada es la estimulación de efectos anabólicos y notablemente la formación de colágeno (basado en una observación hecha p. ej. por Meier et al. en J. Clin. Endocrinol. Metab. 89(6), p. 2033-2041 (2004).

La observación de que el tratamiento tópico de la piel sobre las áreas predilectas de la celulitis con una preparación que contiene 4-OHT lleva en cuatro semanas a una solidificación considerable de la piel, confirma que esta preparación tiene un efecto anabólico. El mecanismo subyacente de esta fortificación de la piel aparentemente es un aumento drástico de fibras de colágeno en la piel acompañado de una disminución marcada y un encogimiento de los adipocitos atrapados en la red de fibras de colágeno. La celulitis muestra un patrón difuso de extrusión del tejido adiposo subyacente a la dermis. La zona límite entre las dos capas consiste en fibras de colágeno. La fortificación de esta zona límite por un aumento de su contenido de colágeno a través de una estimulación de los fibroblastos para producir más colágeno lleva a un mejoramiento marcado de la apariencia de la celulitis.

Una formulación tópica que contiene un compuesto utilizado según la presente invención tal como 4-OHT o un compuesto análogo puede aumentar el contenido de colágeno de la piel vía una estimulación de los fibroblastos. Para una formulación tópica que contiene 4-OHT se ha mostrado que es superior a 4-OHA. Es razonable asumir que 4-OHT tiene solamente efectos anabólicos. Después de la aplicación en la piel no se ha podido observar ningún efecto androgénico en este órgano altamente sensible a andrógeno. Aparentemente 4-OHT es incapaz de ejercer ningún efecto androgénico tal como crecimiento del pelo o granos.

Igualmente se pueden asumir efectos beneficiosos para casos de aplicación en que se trata de fortalecer, estabilizar, y/o aumentar el colágeno, p. ej. también aplicaciones en la piel para propósitos diferentes de celulitis.

De manera correspondiente se pueden concebir aplicaciones y/o tratamientos profilácticos de acuerdo con la presente invención en que colágeno y efectos anabólicos ejercidos en el colágeno tienen un papel significativo, tales como aplicaciones en los ligamentos, fascias, tendones, cartílagos, huesos, dentina y las paredes vasculares de las arterias, venas y vías urinarias. Se describen también efectos en otras proteínas estructurales. Igualmente los compuestos de la presente invención son valiosos para la profilaxis y/o el tratamiento del infarto de miocardio y del infarto cerebral, de la osteoporosis, arteriosclerosis, incontinencia urinaria; del mejoramiento en la exposición de la piel al sol.

Osteoporosis: Terapia de sustitución hormonal (TSH) en mujeres

Recientemente la terapia de sustitución hormonal en mujeres postmenopáusicas ha caído en descrédito porque supuestamente favorece el desarrollo de cáncer de mama. Aunque se supone que los compuestos divulgados por la presente invención y en particular 4-hidroxitestosterona sean más antiestrogénicos vía su conversión intracelular en un inhibidor aumentado de la aromatasa a través de una oxidación C-17 sus efectos anabólicos sobre el músculo y los huesos pueden ser beneficiosos para aliviar la osteoporosis.

Adicionalmente la característica de ser un inhibidor altamente potente de la aromatasa después de haber sido convertido intracelularmente en la forma oxidada C-17 en el pecho y su capacidad para reducir el tamaño de cánceres de mama positivos para receptores de estrógeno así como la mayoría de los negativos para receptores de estrógeno hace los compuestos de la presente invención muy aptos para la prevención de la osteoporosis postmenopáusica. El distintivo del estado postmenopáusico es la elevación constante de gonadotropinas. Ya que muchos tejidos y órganos tienen receptores de LH es probable que sin la profilaxis y/o el tratamiento con el compuesto divulgado por la presente invención la conversión local de DHEA en estrógenos o andrógenos dependiendo de la actividad enzimática predominante está fuertemente aumentada. Cabe concebir que varios de los otros problemas que acompañan la menopausia se deben a este hecho.

El distintivo diagnóstico de la osteoporosis es la densidad reducida de los huesos en los rayos X. La terapia se enfoca hasta ahora en la remineralización. Sin embargo, si no hay colágeno no hay nada para remineralizar. Por esto se deberían hacer intentos de no ralentizar la descomposición de los huesos sino de apoyar activamente la producción de colágeno en el hueso. La osteoporosis apenas se debe al bloqueo de las funciones del receptor androgénico que proporcionan los puros efectos androgénicos. Mujeres XY (SIA) no tienen problemas con los huesos. Bicalutamida como la sustancia más usada con mucho para el bloqueo terapéutico del receptor androgénico tiene solamente efectos levemente negativos en el hueso. Inactivadores esteroideos de la aromatasa tienen menos

consecuencias directas para los huesos que inhibidores no esteroideos de la aromatasa ya que ambos pueden dar lugar a compuestos anabólicos.

Para este fin los compuestos divulgados en la presente invención y en particular 4-hidroxitestosterona y sus compuestos análogos son ideales ya que muestran efectos anabólicos y ningún efecto androgénico verdadero que son los efectos adversos temidos como consecuencia de terapias anabólicas. Adicionalmente bloquea efectos androgénicos asociados con DHT producida en el cuerpo. Esto hace que sea el tratamiento anabólico ideal para personas mayores de ambos sexos independiente de TSH.

Basados en la razón de la presente invención los compuestos divulgados como 4-hidroxitestosterona tienen un efecto beneficioso adicional en mujeres postmenopáusicas, dada su capacidad para causar una retroalimentación negativa sobre la secreción de gonadotropinas por la glándula pituitaria. Alternativamente es posible complementar una TSH convencional con una visión hacia la prevención del cáncer de mama y ejercer efectos anabólicos. Se puede prevenir de manera más segura el cáncer de mama con un tal suplemento de la TSH.

Mastalgia

La mastalgia afecta hasta dos tercios de las mujeres en un momento de su vida reproductiva. Usualmente es benigna pero el miedo a un cáncer de mama subyacente es la razón por la que muchas mujeres se presentan para una evaluación. La mastalgia puede ser asociada con el síndrome premenstrual, la enfermedad de seno fibroquística, trastornos psicológicos y raramente cáncer de mama. Aproximadamente 15% requieren una terapia analgésica. La mastalgia no cíclica responde mal a un tratamiento sistémico pero se sana espontáneamente en hasta el 50% de los casos.

Danazol es el único tratamiento hormonal aprobado por la FDA y se ha usado de forma cíclica para limitar los efectos adversos. Siendo menos efectivo que tamoxifeno, danazol tiene una gama de efectos. Previene el aumento intermenstrual de la hormona luteinizante (LH) y de la hormona foliculoestimulante (FSH) pero no suprime de manera significativa la LH o FSH básica en seres humanos con gónadas intactas. En animales castrados puede prevenir el aumento compensatorio en LH y FSH. Danazol se une a los receptores de andrógeno, progesterona y glucocorticoides pero no se une a los receptores de estrógeno. Se une a la globulina fijadora de hormonas sexuales y la globulina fijadora de corticoesteroides, inhibe múltiples enzimas de la esteroidogénesis y aumenta la tasa de depuración metabólica de progesterona. Es sabido que los metabolitos de danazol son hormonalmente activos. Otras propiedades biológicas de danazol, aparte de la principal de suprimir el efecto de gonadotropina, están relacionadas a su androgenicidad.

Además 4-hidroxitestosterona, sus sales y ésteres reivindicados para uso según la presente invención consiguen un encogimiento del tejido adiposo, ciertamente no por efectos androgénicos. Ya que tienen efectos anabólicos marcados es probable que tales efectos son responsables para la reducción del tejido adiposo lo que puede contribuir más aún a la reducción de la presión interna sobre el tejido de mama y de esta manera aliviar el dolor.

Basados en los efectos amplios elucidados para los compuestos de la presente invención, en particular 4-hidroxitestosterona, sus sales y ésteres reivindicados para su uso, la mastalgia es un trastorno muy prometedor y a la medida para ser un objetivo para tratar. Especialmente debido a ser oxidados en las células del seno a inhibidores de la aromatasa aún más potentes, combinado con un elevado control de retroalimentación negativo potencial sobre la secreción de gonadotropina en la glándula pituitaria y consecutivamente bajando los niveles de LH sistémicamente y finalmente los estrógenos localmente proporcionará una actividad particularmente efectiva en el alivio de la mastalgia. Todas estas actividades contribuyen a niveles locales bajos de estrógeno en el seno femenino afectado.

La presente invención se ilustra con más detalle por la descripción de los siguientes ejemplos que sirven a propósitos ilustrativos.

Ejemplo 1

El compuesto para usar según la presente invención puede ser sintetizado como sigue.

En un primer paso se disuelven 2,5 g de testosterona en 100 ml de MeOH frío. Después de añadir 9 ml de NaOH (2%) y 17 ml de H₂O₂ (30%) la mezcla es agitada durante 24 h a 4°C. Los epóxidos resultantes se precipitan con agua helada. En el segundo paso 2 g de los epóxidos secos se disuelven en 200 ml de ácido acético que contienen 2% de H₂SO₄. La solución se agita durante 4 h a temperatura ambiente. Los productos de la reacción se precipitan con agua helada. A continuación los productos de la reacción se lavan con una solución de NaOH al 1% para hidrolizar los ésteres acetílicos. El rendimiento total de 4-hidroxitestosterona pura está en el intervalo de 40 - 50%.

Ejemplo 2

Una crema para administración tópica de acuerdo con la invención puede ser formulada de manera convencional usando las siguientes cantidades de ingredientes. Las cantidades están indicadas por 100 g de crema:

	4-hidroxi-17 β -acetil-androst-4-en-3-ona	4,5 g
	alcohol cetearílico	7,5 g
	cera de parafina	3,0 g
	carbómero de sódio	2,5 g
5	miristato isopropílico	6,0 g
	monoestearato de sorbitán	1,0 g
	polisorbato	203,0 g
	alcohol estearílico	2,0 g
	dimetil isosorbitol (Arlasolve DMI)	5,0 g
10	agua purificada	hasta 100,0 g

La crema resultante puede ser aplicada tópicamente en la piel o la mucosa sobre la región corporal de un ser humano afectado por una enfermedad que ha de ser tratada. Se puede aplicar tres veces al día de esta manera. Se puede combinar la administración tópica con una terapia que usa otros inhibidores convencionales de la 5- α -reductasa o antiandrógenos.

15 **Ejemplo 3**

Se puede formular un gel de manera convencional usando las siguientes cantidades de ingredientes. Las cantidades están indicadas por 100 g de gel:

	4-hidroxitestosterona	2,5 g
	etanol 95% en agua	70,0 g
20	carbopol 980	0,5 g
	miristato isopropílico	2,5 g
	trietanolamina	0,5 g
	agua purificada	hasta 100,0 g

25 El gel resultante puede ser aplicado tópicamente en la región corporal afectada por (p. ej. para tratamiento terapéutico), o que se sospecha que está afectada por (p. ej. para tratamiento profiláctico) osteoporosis.

Ejemplo 4

Se prepara una composición mezclando los siguientes constituyentes por 100 g de peso total:

	4-hidroxitestosterona	7,5 g
	dimetil isosorbida (Arlasolve DMI)	15,0 g
30	etanol 95% en agua	15,0 g
	agua purificada	hasta 100,0 g

La composición se puede usar para una aplicación tópica sobre la mama de una mujer afectada de mastalgia.

4-hidroxi-17 β -acetiloxi-androst-4-en-3-ona (éster 17-acetílico de 4-hidroxitestosterona) se puede usar en vez de 4-hidroxitestosterona en la cantidad indicada.

35 **Ejemplo de referencia 5**

Se pueden fabricar comprimidos, cada uno de un peso de 0,150 g y con un contenido de 25 mg de la sustancia activa como sigue (composición para 10000 comprimidos):

	4,17 β -dihidroxiandrost-4-en-3-ona	250 g
	Lactosa	800 g

almidón de maíz	415 g
polvo de talco	30 g
estearato de magnesio	5 g

- 5 Se mezclan la 4,17 β -dihidroxiandrost-4-en-3-ona, la lactosa y la mitad del almidón de maíz; la mezcla se hace pasar entonces a través de un tamiz con un tamaño de malla de 0,5 mm. Se suspende el almidón de maíz (10 g) en agua templada (90 ml) y la pasta resultante se usa para granular el polvo. El granulado se seca y se pulveriza en un tamiz con un tamaño de malla de 1,4 mm, entonces se añaden la cantidad restante de almidón, talco y estearato de magnesio, se mezclan cuidadosamente y se procesan como comprimidos. Los comprimidos se pueden usar oralmente para tratar profiláctica o terapéuticamente a un varón sometido a terapia de cáncer de próstata con
- 10 medicamentos convencionales de 5- α -reductasa o antiandrogénicos tales como finasterida, de este modo mitigando o reduciendo el riesgo de ginecomastia.

Ejemplo 6

Se pueden preparar cápsulas, cada una con una dosis de 0,200 g y con un contenido de 20 mg de la sustancia activa (composición para 500 cápsulas):

15	4,17 β -dihidroxiandrost-4-en-3-ona	10 g
	Lactosa	80 g
	almidón de maíz	5 g
	estearato de magnesio	5 g

- 20 Se encapsula esta formulación en cápsulas de dos piezas de gelatina dura, con una dosis de 0,200 g en cada cápsula. Los comprimidos se pueden usar oralmente para fortalecer tejidos que contienen colágeno como paredes vasculares, reduciendo de este modo el riesgo de un infarto de miocardio, infarto cerebral y arteriosclerosis.

Ejemplo 7

Se puede formular un ungüento para administración tópica de acuerdo con la invención de manera convencional usando las siguientes cantidades de ingredientes. Las cantidades están indicadas por 100 g de ungüento:

25	17 β -hidroxi-6-metilenandrost-1,4-dieno	2,5 g
	Propilenglicol	25,0 g
	miristato isopropílico	6,0 g
	monoestearato de sorbitán	1,0 g
	polisorbato 80	2,0 g
30	alcohol estearílico	2,0 g
	ácido hialurónico	0,1 g
	agua purificada	hasta 100,0 g

- 35 Se puede aplicar el ungüento resultante tópicamente en la piel sobre regiones de tejido afectadas por una deficiencia de colágeno, tal como debilidad u otros trastornos de ligamentos, fascias, tendones, cartílagos o sitios de arteriosclerosis.

Ejemplo 8

Se puede formular un ungüento para administración tópica de acuerdo con la invención de manera convencional usando las siguientes cantidades de ingredientes. Las cantidades están indicadas por 100 g de ungüento:

40	4-hidroxi-17 β -propioniloxi-androst-1,4-dien-3-ona	2,5 g
	Propilenglicol	20,0 g
	miristato isopropílico	7,5 g
	dimetil isosorbida (Arlasolve DMI)	10,0 g

alcohol estearílico	5,0 g
agua purificada	hasta 100,0 g

Se puede aplicar el ungüento tópicamente en la piel sobre regiones de tejido afectadas por fenómenos de mastalgia. La disminución del tejido de mama adiposo en una mujer puede ayudar a aliviar la mastalgia.

5 Ejemplo 9

Se puede formular una composición para inyección de acuerdo con la invención usando las siguientes cantidades de ingredientes:

	4,17 β -dihidroxiandrost-4-en-3-ona	10,0 mg
	alcohol bencílico	5,0 mg
10	polisorbato	25,0 mg
	cloruro de sodio	10,0 mg
	agua purificada y esterilizada	hasta 1 ml

La composición preparada de esta manera es inyectada una vez a la semana cerca de los huesos osteoporóticos.

Ejemplo de referencia 10

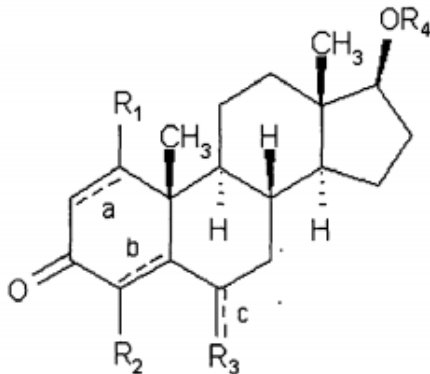
15 Se formula de manera convencional una formulación de supositorio para una composición farmacéutica combinada simultánea tópica usando las siguientes cantidades de ingredientes. Las cantidades están indicadas por 50 g de gel:

	4-hidroxitestosterona	2,75 g
	Finasterida	1,25 g
	glicerol gelatina	20 g
20	PEG 400	11 g
	manteca de cacao	15 g

Se pueden aplicar los supositorios localmente por vía rectal en el sitio afectado de cáncer de próstata.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de compuestos que tienen la siguiente fórmula:



5 donde

a, b y c respectivamente indican, independientemente entre sí, un enlace simple o un enlace doble, con la condición de que por lo menos uno de a, b y c represente un enlace doble, y con la condición de que si a es un enlace simple y b es un enlace doble R_2 no sea H;

R_1 es hidrógeno o alquilo C_1 a C_6 ;

10 R_2 es OR_5 , donde R_5 es hidrógeno o alquilo C_1 a C_6 de cadena recta o ramificada;

R_3 es, en caso de que c sea un enlace simple, hidrógeno o alquilo C_1 a C_6 , o en caso de que c sea un enlace doble, CHR_5 , donde R_5 es igual que se ha definido antes;

15 R_4 es hidrógeno, alquilo C_1 a C_6 , fenilo no sustituido o sustituido por alquilo C_1 a C_6 , o un grupo acilo COR_6 (R_6 siendo hidrógeno, alquilo C_1 a C_6 de cadena recta o ramificada, fenilo o benzoilo respectivamente no sustituido o sustituido por alquilo C_1 a C_6);

y sales de los mismos;

para usar en la profilaxis y/o el tratamiento seleccionado de:

un tratamiento terapéutico de la piel en el que se trata de fortificar, estabilizar y/o aumentar el colágeno para propósitos diferentes de la celulitis; tales como trastornos que resultan de la exposición de la piel al sol;

20 un tratamiento terapéutico que estimula la síntesis de colágeno vía efectos anabólicos lo que implica una aplicación en los ligamentos, fascias, tendones, cartílagos, huesos, dentina y las paredes vasculares de las arterias, venas o vías urinarias;

infarto de miocardio e infarto cerebral;

arteriosclerosis;

25 incontinencia urinaria;

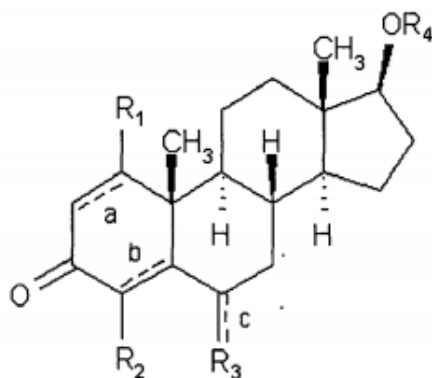
osteoporosis; y

mastalgia;

y para usar en mujeres que están sometidas a una terapia de sustitución hormonal.

30 2. El compuesto para usar según la reivindicación 1, donde el compuesto se define por que a y c son un enlace simple, b es un enlace doble, y R_2 es OR_5 , donde OR_5 es como se define en la reivindicación 1.

3. El compuesto para usar según la reivindicación 1 ó 2, donde el compuesto se usa tópicamente.
- 5 4. El compuesto para usar según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el uso profiláctico y/o terapéutico se realiza en una condición tal que se obtiene una actividad anabólica aumentada, mientras que disminuyen los efectos androgénicos.
5. El compuesto para usar según la reivindicación 4, donde la obtención de una actividad anabólica aumentada está asociada con uno cualquiera entre estabilización, aumento y fortificación de colágeno.
- 10 6. El compuesto para usar según la reivindicación 4 ó 5, donde la obtención de una actividad anabólica aumentada está determinada por un aumento en la producción de colágeno.
- 15 7. El compuesto para usar según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el uso profiláctico y/o terapéutico se realiza en una condición tal que se obtiene un efecto bloqueador sobre el RA en contra la unión a andrógeno natural.
8. El compuesto para usar según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el uso profiláctico y/o terapéutico se realiza en una condición tal que se obtienen los siguientes efectos o propiedades, solos o combinados:
 - 20 - el compuesto no es aromatizado por la aromatasa;
 - el compuesto no es reducido por la 5-alfa reductasa;
 - el compuesto inhibe la 5-alfa reductasa;
 - en la forma de su metabolito oxidado C-17 el compuesto demuestra una inhibición aumentada de la aromatasa.
- 25 9. El compuesto para usar según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el compuesto es 4-hidroxitestosterona o sus sales o ésteres de 4-hidroxitestosterona, en que R₄ según la reivindicación 1 es un grupo acilo COR₆ como se ha definido en la reivindicación 1.
- 30 10. El compuesto para usar según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, combinado con un compuesto seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de la 5-alfa reductasa diferentes de los compuestos definidos por la fórmula, y de antiandrógenos.
- 35 11. El compuesto para usar según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el compuesto se usa en una composición farmacéutica que además comprende dimetil isosorbida.
12. El compuesto para usar según la reivindicación 11, en forma de una formulación tópica.
13. Un compuesto seleccionado de compuestos que tienen la siguiente fórmula:



donde

a, b y c respectivamente indican, independientemente entre sí, un enlace simple o un enlace doble, con la condición de que por lo menos uno de a, b y c represente un enlace doble, y con la condición de que si a es un enlace simple y b es un enlace doble R₂ no sea H;

R₁ es hidrógeno o alquilo C₁ a C₆;

R₂ es OR₅, en que R₅ es hidrógeno o alquilo C₁ a C₆ de cadena recta o ramificada;

R₃ es, en caso de que c sea un enlace simple, hidrógeno o alquilo C₁ a C₆, o en caso de que c sea un enlace doble, CHR₅, donde R₅ es igual que se ha definido antes;

R₄ es hidrógeno, alquilo C₁ a C₆, fenilo no sustituido o sustituido por alquilo C₁ a C₆ o un grupo acilo COR₆ (R₆ siendo hidrógeno, alquilo C₁ a C₆ de cadena recta o ramificada, fenilo o benzoilo respectivamente no sustituido o sustituido por alquilo C₁ a C₆);

y sales de los mismos;

para usar en la profilaxis y/o el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada de infarto de miocardio e infarto cerebral; arteriosclerosis; incontinencia urinaria; y trastornos que resultan de la exposición de la piel al sol donde se trata de fortalecer, estabilizar y/o aumentar el colágeno; osteoporosis; mastalgia; y para usar en mujeres sometidas una terapia de sustitución hormonal;

donde el uso en la profilaxis y/o el tratamiento está asociado con un efecto anabólico.

14. El compuesto para usar según la reivindicación 13, donde el efecto anabólico está asociado con uno de estabilización, aumento y fortificación de colágeno.

15. El compuesto para uso según la reivindicación 13 ó 14, donde el efecto anabólico está determinado por un aumento en la producción de colágeno.