



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 277 085**

(51) Int. Cl.:

C07J 1/00 (2006.01)

A61K 31/565 (2006.01)

A61P 5/34 (2006.01)

A61P 15/16 (2006.01)

A61P 15/18 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **03735713 .4**

(86) Fecha de presentación : **22.05.2003**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1513861**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **16.03.2005**

(54) Título: **Nuevos ésteres de etonogestrel.**

(30) Prioridad: **30.05.2002 EP 02077119**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.07.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.07.2007

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

(72) Inventor/es: **De Nijs, Henrik;**
Van der Voort, Hendrikus Adrianus Antonius;
Leysen, Dirk y
Grootenhuis, Arij Jan

(74) Agente: **Ungría López, Javier**

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

Nuevos ésteres de etonogestrel.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere al campo de la anticoncepción (femenina y masculina), a la terapia de sustitución hormonal (TSH) (masculina y femenina) y al tratamiento/prevención de trastornos ginecológicos.

10 **Antecedentes**

Los métodos anticonceptivos para hombres y mujeres son importantes para la salud reproductiva en todo el mundo.

Sin embargo, no hay todavía disponibles métodos eficaces y eficientes de anticoncepción masculina.

15 La anticoncepción masculina busca la supresión de la espermatogénesis a través de la supresión de las gonadotropinas hormona luteinizante (LH) y hormona estimulante del folículo (FSH). Esto tiene como resultado una disminución de la testosterona intratesticular y el cese de la espermatogénesis.

20 La administración de progestágenos tiene como resultado una supresión dependiente de la dosis de las gonadotropinas hipofisarias y, por consiguiente, una disminución de los niveles de testosterona y una inhibición reversible de la espermatogénesis. Se requiere un andrógeno exógeno para compensar los niveles reducidos de testosterona. De la misma forma puede llevarse a cabo una TSH masculina, teniendo como resultado la sustitución de la testosterona por un andrógeno exógeno que sea más seguro para la próstata que la testosterona endógena.

25 Se conoce el empleo de progestágenos junto con andrógenos para utilización como anticonceptivos masculinos (Guerin y Rollet (1988), International Journal of Andrology 11, 187-199).

DE 19613698 describe ésteres de etonogestrel para anticoncepción.

30 Sin embargo, no se ha sugerido la utilización de ésteres específicos de etonogestrel para la anticoncepción masculina y la TSH masculina.

35 Además, se conoce el empleo de progestágenos junto con estrógenos para utilización en anticoncepción femenina (M. Tausk, J.H.H. Thijssen, Tj.B. van Wimersma Greidanus, "Pharmakologie der Hormone", Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1986).

40 Los progestágenos son ampliamente utilizados para la anticoncepción femenina y en la TSH femenina. En la anticoncepción, los anticonceptivos orales que son una combinación de progestágeno-estrógeno son los más ampliamente utilizados. La administración de tal combinación tiene como resultado varios efectos: bloquea la ovulación, interfiere con el desarrollo fásico del endometrio que disminuye la probabilidad de una implantación con éxito y hace que el mucus cervical sea tan viscoso que impide la penetración del esperma. La mayoría de las píldoras de sólo progestágeno (POPs) están dirigidos únicamente al último efecto mencionado.

45 La TSH femenina está dirigida a suplementar los estrógenos endógenos para el tratamiento de los trastornos peri y postmenopáusicos (sofocos, sequedad vaginal) y a la prevención de los síntomas de la deficiencia de estrógenos a largo plazo. Estos últimos incluyen osteoporosis, enfermedad arterial coronaria, incontinencia urogenital y posiblemente también enfermedad de Alzheimer y cáncer colorrectal. Un inconveniente de la administración de estrógenos de larga duración sin oposición es el incremento asociado de la proliferación del endometrio, que a su vez puede incrementar el riesgo de cáncer endometrial. Por esa razón, los progestágenos son coadministrados en los regímenes de larga duración, debido a su capacidad para reducir la actividad proliferativa del epitelio endometrial y para inducir la conversión secretora.

50 Sin embargo, no se ha sugerido la utilización de ésteres específicos de etonogestrel para la anticoncepción femenina, la TSH femenina y el tratamiento/prevención de trastornos ginecológicos.

55 La presente invención describe nuevos ésteres de etonogestrel, a saber decanoato de etonogestrel, undecanoato de etonogestrel y dodecanoato de etonogestrel, que se ha encontrado sorprendentemente que tienen un perfil farmacocinético mejor que los demás ésteres de etonogestrel. Estos ésteres permiten la administración de una única dosis de progestágeno con una larga duración de acción.

Resumen de la invención

65 La presente invención proporciona nuevos ésteres de progestágeno, a saber decanoato de etonogestrel, undecanoato de etonogestrel y dodecanoato de etonogestrel, y utilizaciones de los mismos para la anticoncepción masculina y femenina y para la TSH masculina y femenina.

Además, se contempla también la utilización de estos ésteres para el tratamiento y la prevención de trastornos ginecológicos femeninos tales como endometriosis, menorragia, meno-metrorragia, síndrome premenstrual y dismenorrea.

5 Figuras

Figura 1. Estructuras químicas de heptanoato de etonogestrel (enantato de etonogestrel), nonanoato de etonogestrel, decanoato de etonogestrel, undecanoato de etonogestrel, dodecanoato de etonogestrel, tridecanoato de etonogestrel y pentadecanoato de etonogestrel.

Figura 2a. Efecto de una inyección intramuscular (IM) de etonogestrel, heptanoato de etonogestrel (enantato de etonogestrel), nonanoato de etonogestrel y undecanoato de etonogestrel sobre los niveles plasmáticos de etonogestrel en conejos macho intactos. Medias y ESM de N=3.

Figura 2b. Efecto de una inyección intramuscular (IM) de heptanoato de etonogestrel (enantato de etonogestrel), nonanoato de etonogestrel, decanoato de etonogestrel, undecanoato de etonogestrel, dodecanoato de etonogestrel, tridecanoato de etonogestrel, sobre los niveles plasmáticos de etonogestrel en conejos macho intactos. Medias y ESM de N=3.

20 Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona los compuestos decanoato de etonogestrel, undecanoato de etonogestrel y dodecanoato de etonogestrel.

La presente invención contempla un kit anticonceptivo y/o para TSH que contiene una cantidad anticonceptivamente y/o terapéuticamente eficaz de decanoato de etonogestrel y/o undecanoato de etonogestrel y/o dodecanoato de etonogestrel para anticoncepción y TSH masculina y femenina.

La presente invención proporciona además la utilización de una cantidad anticonceptivamente y/o terapéuticamente eficaz de decanoato de etonogestrel y/o undecanoato de etonogestrel y/o dodecanoato de etonogestrel para la preparación de un medicamento para anticoncepción y/o TSH. En una realización preferida, el medicamento es para anticoncepción masculina y/o TSH masculina. En otra realización, el medicamento es para anticoncepción femenina y/o TSH femenina.

La presente invención contempla además un método de anticoncepción y/o TSH que comprende la administración a un sujeto de una cantidad anticonceptivamente y/o terapéuticamente eficaz de decanoato de etonogestrel y/o undecanoato de etonogestrel y/o dodecanoato de etonogestrel. En una realización preferida, el sujeto es un sujeto masculino. En otra realización, el sujeto es un sujeto femenino.

La presente invención proporciona adicionalmente la utilización de una cantidad terapéuticamente eficaz de decanoato de etonogestrel y/o undecanoato de etonogestrel y/o dodecanoato de etonogestrel para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de trastornos ginecológicos femeninos tales como endometriosis, menorragia, meno-metrorragia, síndrome premenstrual y dismenorrea.

La presente invención contempla además un método de tratamiento y/o prevención de trastornos ginecológicos femeninos tales como endometriosis, menorragia, meno-metrorragia, síndrome premenstrual y dismenorrea, que comprende la administración a un sujeto femenino de una cantidad terapéuticamente eficaz de decanoato de etonogestrel y/o undecanoato de etonogestrel y/o dodecanoato de etonogestrel.

Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados a través de cualquier vía adecuada disponible para las personas expertas.

En el caso de administración oral, se contempla una unidad de dosificación sólida tal como una tableta o una cápsula. Los compuestos de la invención pueden ser formulados con un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como los descritos en la referencia estándar, Gennaro y col., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, (20ª ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2000, ver especialmente la Parte 5: Pharmaceutical Manufacturing). Los compuestos de la invención y el vehículo farmacéuticamente aceptable pueden ser comprimidos para dar lugar a unidades de dosificación sólidas tales como píldoras, tabletas, o bien ser procesados para producir cápsulas o supositorios. Por medio de líquidos farmacéuticamente adecuados, los compuestos pueden ser también aplicados como una preparación para inyección en forma de solución, suspensión, emulsión, o como una pulverización, por ejemplo pulverización nasal. Para producir las unidades de dosificación, por ejemplo tabletas, se contempla la utilización de aditivos convencionales tales como agentes de carga, colorantes, aglutinantes poliméricos, lubricantes, intensificadores del flujo, deslizantes, etcétera. En general, puede utilizarse cualquier aditivo farmacéuticamente aceptable que no interfiera con la función de los compuestos activos. Los compuestos de la invención pueden ser también incluidos en un implante, un anillo vaginal, un parche, un gel, etcétera.

Vehículos adecuados con los cuales pueden ser administradas las composiciones incluyen lactosa, almidón, derivados de celulosa y similares, o mezclas de los mismos utilizadas en cantidades adecuadas.

La dosis a administrar y el régimen de administración de los compuestos de la invención, o de una composición farmacéutica de los mismos, dependerá del efecto terapéutico a conseguir y variará con la vía de administración y la edad y condición del sujeto individual al que se vaya a administrar el medicamento, y/o con el régimen anticonceptivo o de TSH particular en el que se utilice. Cantidades de dosificación típicas son 0,001-5 mg por kg de peso corporal.

La presente invención se describe adicionalmente en el ejemplo siguiente que no está destinado a limitar de ninguna manera el ámbito de la invención según es reivindicada.

Ejemplo

Cinética de los ésteres C7, C9, C10, C11, C12 y C13 de etonogestrel en conejos

Se prepararon los siguientes ésteres de etonogestrel y se analizaron en conejos:

- Heptanoato de etonogestrel
- Nonanoato de etonogestrel
- Decanoato de etonogestrel
- Undecanoato de etonogestrel
- Dodecanoato de etonogestrel
- Tridecanoato de etonogestrel

Se preparó también pentadecanoato de etonogestrel.

La Figura 1 muestra la estructura química de estos compuestos.

Como referencia, se incluyó también etonogestrel.

Preparación de los ésteres de etonogestrel

La metodología general para la preparación de ésteres a partir de alcoholes puede encontrarse en, por ejemplo, Greene, T.W. y col., "Protective groups in organic synthesis", John Wiley & Sons, NY, 1999 (tercera edición). La preparación de ésteres a partir de alcoholes terciarios (como etonogestrel) puede ser realizada mediante varias técnicas, por ejemplo: 1) alcohol terciario, ácido carboxílico, ácido-anhídrido trifluoroacético, DE 1013284 (1956); 2) alcohol terciario, cloruro de ácido, piridina, Watson, T.G. y col., Steroids 41, 255 (1983); 3) alcohol terciario, cloruro de ácido, TIOEt, Shafiee, A. y col., Steroids 41, 349 (1983); 4) alcohol terciario, ácido-anhídrido carboxílico, TsOH, benceno, Johnson, A.L., Steroids 20, 263 (1972); y 5) alcohol terciario, ácido-anhídrido carboxílico, DMAP, CH₂Cl₂, Shafiee, A. y col., Steroids 41, 349 (1983).

Preparación de (17 α)-13-etil-11-metilén-17-[[1-(1-oxononil)oxi]-18,19-dinorpregn-4-en-20-in-3-ona (nonanoato de etonogestrel)

- a) Una solución de ácido nonanoico (1,95 g) en tolueno seco (8 ml) fue enfriada hasta 0°C y tratada con ácido-anhídrido trifluoroacético (2,6 g). Después de 30 minutos de agitación, se añadió (17 α)-13-etil-17-hidroxi-11-metilén-18,19-dinorpregn-4-en-20-in-3-ona (etonogestrel, 2,0 g) en tolueno seco (15 ml) y la mezcla de reacción fue agitada durante 17 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue lavada con agua, con una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio, agua y salmuera. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de sodio y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna (tolueno/acetato de etilo 95:5). El producto (2,08 g) fue disuelto en acetato de etilo (40 ml), enfriado hasta 0°C y agitado con hidróxido de sodio acuoso (1 M, 13 ml) durante 2 horas. La mezcla fue extraída con acetato de etilo; las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con hidróxido de sodio acuoso (1 M) enfriado en hielo, agua y salmuera, secadas y concentradas bajo presión reducida. La cromatografía en columna produjo (17 α)-13-etil-11-metilén-17-[[1-(1-oxononil)oxi]-18,19-dinorpregn-4-en-20-in-3-ona (1,25 g). ¹H-RMN (CDCl₃): δ 5,89 (m, 1H), 5,08 (bs, 1H), 4,85 (bs, 1H), 2,82 (ddd, 1H, J = 14,8, 9,5 y 6,3 Hz), 2,73 (d, 1H, J = 12,8 Hz), 2,69-2,19 (m), 2,63 (s, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,90-1,21 (m), 1,15 (m, 1H), 1,05 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 0,88 (t, 3H, J = 7,1 Hz). Masa medida [M+H]⁺ 465,3358. Masa calculada [M+H]⁺ 465,3363.

De manera análoga al procedimiento anteriormente descrito, se prepararon heptanoato de etonogestrel, decanoato de etonogestrel, undecanoato de etonogestrel, dodecanoato de etonogestrel, tridecanoato de etonogestrel y pentadecanoato de etonogestrel:

- b) (17 α)-13-Etil-11-metilén-17-[[1-(1-oxoheptil)oxi]-18,19-dinorpregn-4-en-20-in-3-ona (heptanoato de etonogestrel). ¹H-RMN (CDCl₃): δ 5,89 (m, 1H), 5,08 (bs, 1H), 4,85 (bs, 1H), 2,82 (ddd, 1H, J = 14,8, 9,5 y 6,3

ES 2 277 085 T3

Hz), 2,73 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 2,68-2,19 (m), 2,63 (s, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,90-1,24 (m), 1,15 (m, 1H), 1,05 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 0,89 (t, 3H, J = 7,1 Hz). Masa medida $[M+H]^+$ 437,3027. Masa calculada $[M+H]^+$ 437,3050.

- 5 c) (17 α)-13-Etil-11-metilén-17-[[1-(1-oxodecil)oxi]-18,19-dinorpregn-4-en-20-in-3-ona (decanoato de etonogestrel). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 5,89 (bs, 1H), 5,08 (bs, 1H), 4,84 (bs, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,73 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 2,67-2,18 (m), 2,63 (s, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,90-1,21 (m), 1,15 (m, 1H), 1,06 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 0,88 (t, 3H, J = 7,1 Hz). Masa medida $[M+H]^+$ 479,3508. Masa calculada $[M+H]^+$ 479,3519.
- 10 d) (17 α)-13-Etil-11-metilén-17-[[1-(1-oxoundecil)oxi]-18,19-dinorpregn-4-en-20-in-3-ona (undecanoato de etonogestrel). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 5,89 (m, 1H), 5,08 (bs, 1H), 4,85 (bs, 1H), 2,82 (ddd, 1H, J = 14,8, 9,5 y 6,3 Hz), 2,73 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 2,68-2,18 (m), 2,63 (s, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,90-1,21 (m), 1,06 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 0,88 (t, 3H, J = 7,1 Hz). Masa medida $[M+H]^+$ 493,3664. Masa calculada $[M+H]^+$ 493,3676.
- 15 e) (17 α)-13-Etil-11-metilén-17-[[1-(1-oxododecil)oxi]-18,19-dinorpregn-4-en-20-in-3-ona (dodecanoato de etonogestrel). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 5,89 (bs, 1H), 5,08 (bs, 1H), 4,85 (bs, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,73 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 2,65-2,18 (m), 2,64 (s, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,90-1,20 (m), 1,15 (m, 1H), 1,06 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 0,88 (t, 3H, J = 7,1 Hz). Masa medida $[M+H]^+$ 507,3829. Masa calculada $[M+H]^+$ 507,3832.
- 20 f) (17 α)-13-Etil-11-metilén-17-[[1-(1-oxotridecil)oxi]-18,19-dinorpregn-4-en-20-in-3-ona (tridecanoato de etonogestrel). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 5,89 (bs, 1H), 5,08 (bs, 1H), 4,85 (bs, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,73 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 2,65-2,18 (m), 2,64 (s, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,90-1,20 (m), 1,15 (m, 1H), 1,06 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 0,89 (t, 3H, J = 7,1 Hz). Masa medida $[M+H]^+$ 521,4007. Masa calculada $[M+H]^+$ 521,3989.
- 25 g) (17 α)-13-Etil-11-metilén-17-[[1-(1-oxopentadecil)oxi]-18,19-dinorpregn-4-en-20-in-3-ona (pentadecanoato de etonogestrel). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 5,89 (bs, 1H), 5,08 (bs, 1H), 4,85 (bs, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,73 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 2,65-2,19 (m), 2,63 (s, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,90-1,20 (m), 1,15 (m, 1H), 1,06 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 0,89 (t, 3H, J = 7,1 Hz). Masa medida $[M+H]^+$ 549,4278. Masa calculada $[M+H]^+$ 549,4302.

30 *Estudios de farmacocinética en conejos*

Para la determinación del perfil farmacocinético de los diferentes ésteres de etonogestrel tras aplicación parenteral, se eligió la aplicación i.m. en el modelo de conejo castrado en lugar de la aplicación s.c. Brevemente, se inyectaron conejos una vez (día 1) con los ésteres de etonogestrel indicados a 20 mg/kg en aceite de cacahuete (con una concentración de 40 mg/ml). Los días 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 21, 28, 35, 49, 63, 77, 92, 106, 120 y 133 se extrajo sangre de la arteria de la oreja en tubos que contenían EDTA. Se preparó plasma EDTA (1500 g, 15 minutos) y se almacenó a -20°C. Se determinó en estas muestras la cantidad de compuesto parental (etonogestrel) con LC-MSMS. El límite inferior de este nuevo ensayo es de 0,5 nmoles/l; se obtuvo una curva lineal desde 0 hasta 250 nmoles/l con un coeficiente de correlación de 0,9998.

Según se muestra en la Figura 2a, el propio etonogestrel tuvo como resultado niveles máximos muy elevados (200 nmoles/l), que disminuyeron en 28 días hasta niveles de etonogestrel inferiores a 1 nmol/l. El heptanoato de etonogestrel dio lugar también a niveles máximos iniciales elevados de etonogestrel (120 nmoles/l). El nonanoato de etonogestrel produjo niveles máximos inferiores y una duración prolongada, con niveles séricos de etonogestrel por encima de 1 nmol/l. En comparación con los otros dos ésteres de la Figura 2a, el undecanoato de etonogestrel dio lugar al equilibrio más óptimo entre los niveles máximos iniciales (un máximo de 13 nmoles/l después de ocho días) y la duración de la acción (más de 92 días por encima de 1 nmol/l).

Según se muestra en la Figura 2b, el decanoato de etonogestrel produjo un nivel máximo inicial de 24 nmoles/l después de 5 días, mientras que el dodecanoato de etonogestrel produjo un nivel máximo inicial de 9 nmoles/l después de 8 días. Con tridecanoato de etonogestrel, no se observaron niveles iniciales de etonogestrel.

En las Figuras 2a y 2b puede observarse que los ésteres de etonogestrel preferidos son decanoato de etonogestrel, undecanoato de etonogestrel y dodecanoato de etonogestrel.

REIVINDICACIONES

1. Undecanoato de etonogestrel o decanoato de etonogestrel.

5 2. Un kit anticonceptivo y/o de TSH que contiene una cantidad anticonceptivamente y/o terapéuticamente eficaz de undecanoato de etonogestrel y/o decanoato de etonogestrel y/o dodecanoato de etonogestrel.

3. El kit de acuerdo con la reivindicación 2 para anticoncepción masculina y/o TSH masculina.

10 4. El kit de acuerdo con la reivindicación 2 para anticoncepción femenina y/o TSH femenina.

5. La utilización de undecanoato de etonogestrel y/o decanoato de etonogestrel y/o dodecanoato de etonogestrel para la preparación de un medicamento para anticoncepción y/o TSH.

15 6. La utilización de acuerdo con la reivindicación 5, en la que el medicamento es para anticoncepción masculina y/o TSH masculina.

20 7. La utilización de acuerdo con la reivindicación 5, en la que el medicamento es para anticoncepción femenina y/o TSH femenina.

8. La utilización de undecanoato de etonogestrel y/o decanoato de etonogestrel y/o dodecanoato de etonogestrel para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de un trastorno ginecológico femenino.

25 9. La utilización de acuerdo con la reivindicación 8 en la que el trastorno ginecológico femenino es seleccionado del grupo que consta de endometriosis, menorragia, meno-metrorragia, síndrome premenstrual y dismenorrea.

30

35

40

45

50

55

60

65

Figura 1

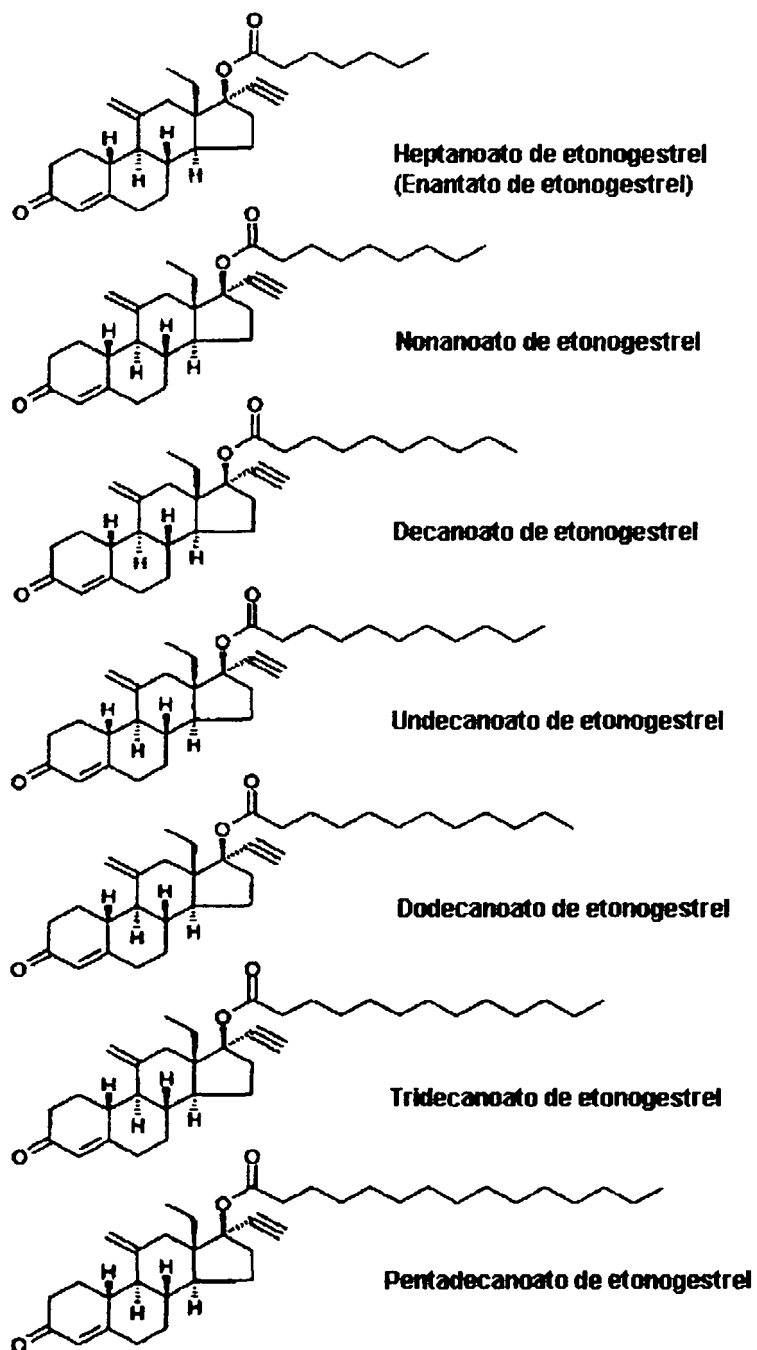


Figura 2a

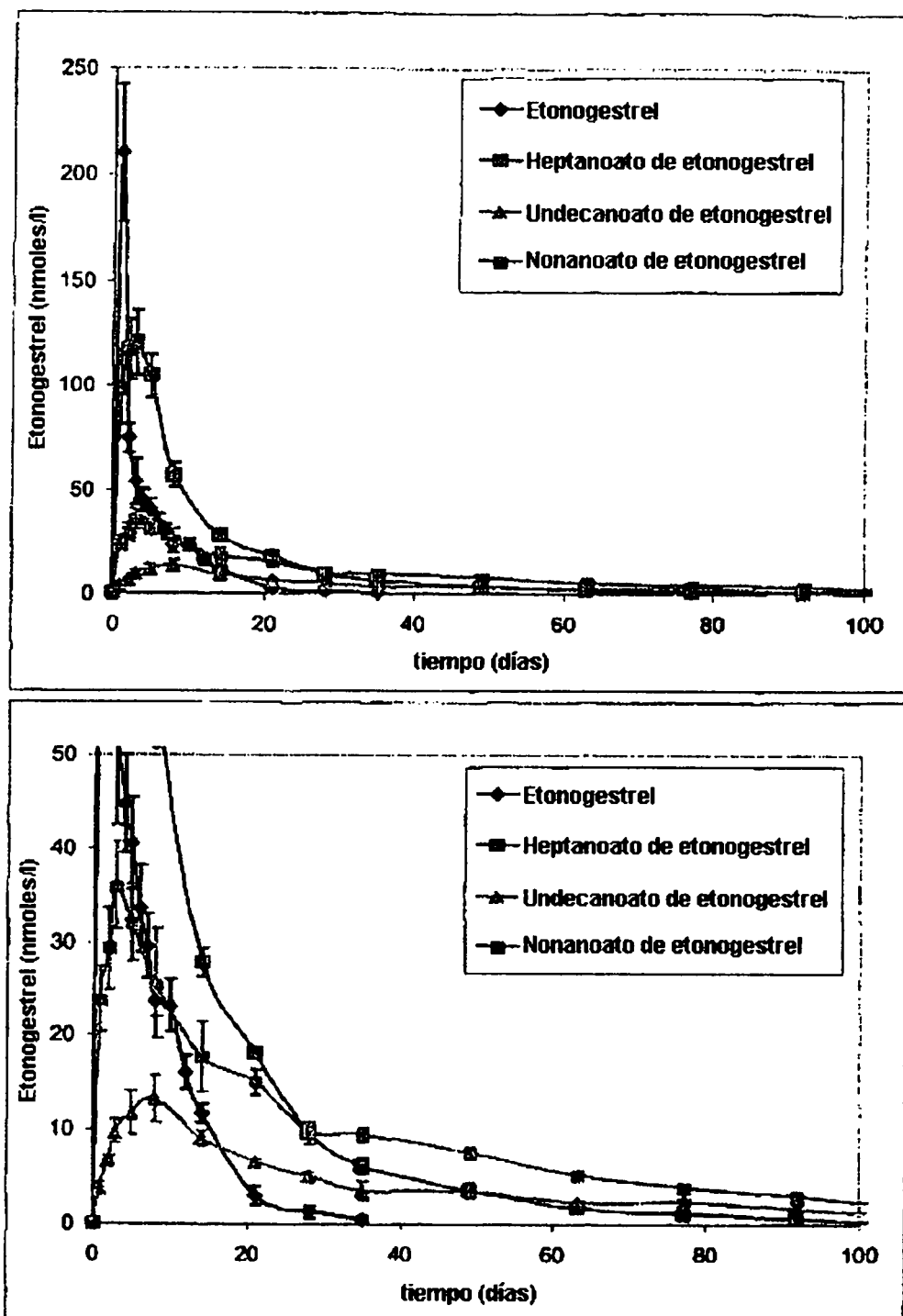
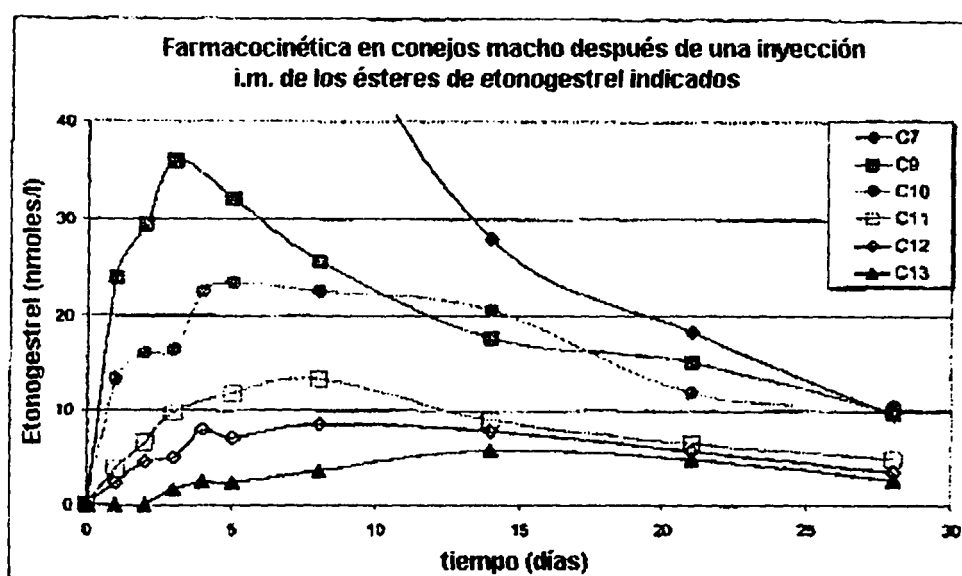


Figura 2b



- C7: Heptanoato de etonogestrel
 C9: Nonanoato de etonogestrel
 C10: Decanoato de etonogestrel
 C11: Undecanoato de etonogestrel
 C12: Dodecanoato de etonogestrel
 C13: Tridecanoato de etonogestrel