

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 394 639**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/573** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2002** **E 02793723 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **22.09.2004** **EP 1458399**

54 Título: **Esteroides de pregnano para utilización en el tratamiento de trastornos del CNS**

30 Prioridad:

**27.12.2001 SE 0104423**

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

**04.02.2013**

73 Titular/es:

**UMECRINE AB (100.0%)  
C/O BACKSTROM, TORBJORN,  
SOFIEHEMSVAGEN 73A  
907 38 UMEA, SE**

72 Inventor/es:

**BÄCKSTRÖM, TORBJÖRN;  
LUNDGREN, PER;  
WANG, MING-DE y  
JOHANSSON, INGA-MAJ**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 394 639 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 de pregnano para utilización en el tratamiento de trastornos del CNS

La presente invención concierne al tratamiento, alivio o prevención de trastornos del sistema nervioso central (CNS) relacionados con esteroides y/o inducidos por esteroides y en particular a compuestos esteroides específicos para este propósito, y su utilización para la fabricación de productos farmacéuticos para dicho tratamiento.

**Solicitudes afines**

Esta solicitud reivindica prioridad respecto a SE 0104423-9, presentada el 27 de diciembre de 2001.

**Antecedentes de la invención**

Los metabolitos de pregnenolona, progesterona, desoxicorticosterona, cortisona y cortisol, conocidos como pregnanolas así como los metabolitos de testosterona, androstenodiona y deshidroepiandrosterona, han sido todos ellos objeto de diversos estudios, dilucidando al menos parcialmente su función en el sistema de señales neurológicas en los mamíferos.

Los esteroides que inducen síntomas y trastornos de interés del CNS en la presente solicitud comparten todos ellos una característica común consistente en que comprenden un grupo 3alfa-hidroxi, un cuerpo de esteroide 5alfa o 5beta-pregnano, y un grupo cetona o hidroxi en posición 17 ó 20.

Se ha demostrado que los esteroides que comprenden los componentes 3-alfa-hidroxi-5-alfa/beta-pregnan-20-ona/ol o 3-alfa-hidroxi-5-alfa/beta-androstan-17-ona/ol son intensificadores específicos importantes del receptor (A) de ácido gamma-aminobutírico (GABA-A). Dichos compuestos se fijan al receptor GABA-A y actúan intensificando el efecto de GABA sobre la frecuencia de apertura del receptor GABA-A y su duración de apertura. El efecto es similar a los efectos tanto de las benzodiazepinas como de los barbituratos. Sin embargo, dichos compuestos esteroides tienen un sitio de fijación separado del de los dos tipos de compuestos citados. Ejemplos de tales esteroides y su número de acuerdo con el Chemical Abstracts Registry/Chicago Academy of Science (CAS) se dan en la Tabla 1.

La nomenclatura de los esteroides no es totalmente consistente y por tanto se utilizará a lo largo de esta solicitud la nomenclatura desarrollada por la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC).

Tabla 1. Nomenclatura del grupo de la pregnanola

Nomenclatura de la IUPAC	Número CAS
3alfa-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona	516-54-1
3alfa-hidroxi-5beta-pregnan-20-ona	128-20-1
3alfa,21-dihidroxi-5alfa-pregnan-20-ona	567-02-2
3alfa,21-dihidroxi-5beta-pregnan-20-ona	567-03-3
3 alfa,11beta,17alfa,21-tetrahidroxi-5beta-pregnan-20-ona	53-02-1
3alfa-11beta,17alfa,21-tetrahidroxi-5alfa-pregnan-20-ona	302-91-0
3alfa-17alfa,21-trihidroxi-5alfa-pregnan-11,20-diona	547-77-3
3alfa-17alfa,21-trihidroxi-5beta-pregnan-11,20-diona	53-05-4
3alfa-hidroxi-5alfa-androstan-17beta-ol	1852-53-5
3alfa-hidroxi-5beta-androstan-17beta-ol	-*
3alfa-hidroxi-5alfa-androstan-17-ona	53-41-8
3alfa-hidroxi-5beta-androstan-17-ona	53-42-9
* Número CAS no encontrado	

Se ha demostrado que algunos de estos esteroides tienen capacidad de inducir anestesia a una dosis farmacológica alta. Los mismos pueden utilizarse también como agentes anti-epilépticos, o como agentes soporíferos. Se ha demostrado también que algunos de estos compuestos poseen efectos ansiolíticos en experimentos con animales. Sin embargo, para conseguir estos efectos, se requieren concentraciones altas o dosis elevadas. Adicionalmente, los mismos aparecen como efectos agudos.

Con respecto a sus efectos directos sobre el CNS, estos compuestos son similares a benzodiazepinas y barbituratos. Sin embargo, exhiben también efectos adversos similares a los asociados normalmente con las

- benzodiazepinas y barbituratos. Los efectos adversos de los 3alfa-hidroxi-pregnan-20-ona-esteroides o los 3-alfa-hidroxi-androstan-esteroides endógenos son la base de los efectos negativos sobre el CNS inducidos por estos esteroides. Dado que los 3-alfa-hidroxi-pregnan-esteroides y 3-alfa-hidroxi-androstan-esteroides se producen endógenamente y son metabolitos de hormonas esteroidales, algunas de ellas esenciales para la vida, su producción no puede interrumpirse fácilmente. Estos esteroides se producen en cantidades elevadas durante varios días a semanas durante la fase luteal del ciclo menstrual, es decir después de la liberación de un óvulo por un folículo ovárico maduro, durante el embarazo y durante los estados de estrés. Los mismos se producen también en el interior del cerebro.

#### **Enfermedades causadas por 3alfa-hidroxi-esteroides**

- Los trastornos que están causados por la acción de los 3alfa-hidroxi-5-alfa-esteroides o 3alfa-hidroxi-5-beta-esteroides producidos endógenamente sobre el receptor GABA-A están perfectamente caracterizados y comprendidos. Se sabe también que los 3alfa-hidroxi-5-alfa/beta-esteroides pueden inducir tolerancia a ellos mismos y a otras sustancias similares después de exposición, y que se producen efectos de abstinencia después de la retirada de los 3alfa-hidroxi-5-alfa/beta-esteroides. Como resumen, se sabe ahora que los 3alfa-hidroxi-5-alfa/beta-esteroides causan trastornos del CNS por los tres posibles mecanismos arriba descritos: a) acción directa, b) inducción de tolerancia, y c) efecto de retirada. Estos mecanismos se expondrán con mayor detalle a continuación.

##### **a) Acción directa**

- Se ha establecido que los 3alfa-hidroxi-5-alfa/beta-esteroides pueden causar directamente inhibición de funciones del CNS. Ejemplos de síntomas causados por la acción directa de 3alfa-hidroxi-5-alfa/beta-esteroides son sedación, cansancio, perturbaciones de la memoria, perturbaciones del aprendizaje, perturbaciones de la función motora, torpeza, apetito incrementado y antojos de alimentos, estado de ánimo negativo tal como tensión, irritabilidad y depresión que son los síntomas cardinales del síndrome premenstrual y el empeoramiento de la epilepsia del Petit Mal. Los ejemplos de esta acción directa pueden dividirse en efectos sedantes y anestésicos; alteración de la función motora; efectos sobre la función cognitiva, la memoria y el aprendizaje; empeoramiento de la epilepsia del Petit Mal; síntomas premenstruales; cambios del estado de ánimo; inducción de ansiedad en animales de test; hiperfagia y apetito incrementado; antojos de alimentos, etc.

##### **b) Tolerancia**

- La exposición continuada y larga a 3alfa-hidroxi-5-alfa/beta-esteroides causa un funcionamiento defectuoso del sistema del receptor GABA-A. Se desarrolla tolerancia y esta tolerancia es el paso inicial en un proceso que conduce finalmente a sensibilidad al estrés, dificultades de concentración, y pérdida de control de los impulsos y depresión. Se ha encontrado también que la acción de los 3alfa-hidroxi-5-alfa/beta-esteroides es un factor que refuerza la dependencia de los fármacos. Esto ha sido el foco de numerosas investigaciones. Los temas siguientes han sido hasta ahora el objeto principal de la investigación: regulación decreciente y función disminuida de GABA después de secreción durante largo tiempo de cantidades elevadas de 3alfa-hidroxi-5-alfa/beta-esteroides; sensibilidad reducida a las benzodiazepinas y los 3alfa-hidroxi-5-beta-esteroides en PMS; e inducción de dependencia.

##### **c) Abstinencia**

- Una exposición continua pero de menor duración a 3alfa-hidroxi-5-alfa/beta-esteroides da como resultado un efecto de retirada cuando termina la exposición. Este fenómeno ocurre entre otras cosas durante la menstruación cuando se interrumpe la producción de 3alfa-hidroxi-5-alfa/beta-esteroides por el cuerpo lúteo del ovario. Este fenómeno de retirada ocurre también después de dar a luz (*post partum*) cuando se interrumpe la producción de 3alfa-hidroxi-5-alfa/beta-esteroides por la placenta. El mismo fenómeno se observa también cuando finaliza un periodo de estrés. Como respuesta al estrés, las glándulas suprarrenales han producido 3alfa-hidroxi-5-alfa/beta-esteroides. Cuando se interrumpe esta producción, pueden aparecer síntomas de retirada.

- Ejemplos de afecciones que se ven influenciadas por este fenómeno de retirada/abstinencia son epilepsia parcial cuando el paciente tiene un foco epiléptico en el córtex cerebral donde se produce un empeoramiento en el periodo de retirada durante la menstruación. Este fenómeno se denomina "epilepsia catamenial". Otros ejemplos son migraña relacionada con la menstruación y migraña relacionada con estrés y cambios de humor *post partum*. La abstinencia es un signo de una tolerancia desarrollada previamente.

- Síntomas y afecciones similares se inducen durante el tratamiento con hormonas esteroidales como anticonceptivos orales, terapia de reemplazamiento hormonal postmenopáusica, tratamiento de esteroides para enfermedades inflamatorias y durante la ingestión de esteroides anabólicos/andrógenos. Los mecanismos son similares, con efectos directos, desarrollo de tolerancia y abstinencia.

Técnica anterior

- Prince y Simmons (Neuropharmacology, vol. 32, no. 1, pp. 59-63, 1993) han utilizado un modelo basado en fracciones de membrana de cerebro entero de rata macho. En esta sub-fracción de homogeneizado de cerebro entero, los autores utilizaban la fijación de una benzodiazepina, 3H-flunitrazepam, como modelo para el efecto

esteroideal y el cambio de la conformación del receptor GABA-A. Este test ha sido sugerido como indicador de la modulación alostérica del receptor GABA-A. La relación entre el cambio en la fijación de flunitrazepam (FNZ) y el cambio en el flujo de cloruro en la estimulación de GABA es sin embargo incierta y un cambio en la fijación no puede considerarse como prueba de cambio en el flujo de cloruro a través del receptor de GABA o cambio en la función del receptor GABA-A. El cambio en el flujo de cloruro es el efecto importante.

La cuestión central, es decir si existe una relación entre el cambio en la fijación de FNZ y la excitabilidad neuronal, es aún menos clara y no pueden extraerse tales conclusiones de los resultados de la fijación de FNZ. Un cambio en las propiedades de fijación de FNZ o la ausencia de dicho cambio en las propiedades de fijación no implica un cambio o ausencia de cambio en la actividad neural o el flujo de cloruro mediado por GABA-A.

Es también bien conocido que el receptor GABA-A contiene varias sub-unidades que pueden combinarse de múltiples maneras. Se sabe que ciertas combinaciones carecen de sitio de reconocimiento de esteroides. Es sabido también que el efecto de los esteroides sobre la fijación de una sustancia convulsiva TBPS (t-butilbicclofosforotionato) difiere en las distintas regiones del cerebro. Adicionalmente, se sabe que la fijación de TBPS varía con el ciclo del estro en las ratas hembra, indicando un cambio de efecto relacionado con la producción hormonal ovárica. Por supuesto, estos cambios relacionados con el ciclo del estro no pueden apreciarse en las ratas macho, como se utilizó en los estudios de Prince y Simmons (*supra*).

U.S. 5.232.917 (Bolger et al.) y U.S. 5.939.545 (Upasani et al.) dan a conocer número de 3alfa-hidroxi-esteroides. Estas dos Patentes conciernen a la modulación agonista del receptor GABA-A. Dicho de otro modo, las Patentes están enfocadas en el efecto similar al de las benzodiazepinas de los 3alfa-hidroxi-5-alfa/beta-esteroides. Todos los esteroides que son moduladores del vector GABA-A tienen la característica común de una estructura 3alfa-hidroxi. Los 3beta-hidroxi-esteroides mencionados en estos documentos se utilizaron únicamente como controles para demostrar que los 3alfa-hidroxi-esteroides eran específicos. No se ha demostrado nunca que los esteroides que poseen sólo una estructura 3-beta-hidroxi posean un efecto moderador del receptor GABA-A. En todos los casos en que se observa un efecto eficaz modulador del receptor GABA-A, el esteroide tiene un grupo 3alfa-hidroxi.

WO 99/45931 (Bäckström & Wang) describen el efecto antagonista de un esteroide particular, a saber 3beta-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona, pero guardan silencio acerca de los otros 3beta-hidroxi-esteroides y los 3beta-sulfato-pregnan-esteroides descritos ahora en esta solicitud.

WO 98/50042 presenta resultados basados en un test farmacológico estándar *in vitro*, mencionando que el 5alfa-pregnan-3-beta,20 beta-diol hiperpolariza las neuronas por la vía de corrientes incrementadas de canales de potasio. Datos correspondientes no han sido publicados hasta ahora - de acuerdo con el leal saber y entender de los autores de la presente invención - en una revista científica. Adicionalmente, una hiperpolarización de las neuronas indicaría a una persona experta que la sustancia tiene un efecto inhibidor sobre la cognición, totalmente contrario al efecto presentado actualmente por los autores de la presente invención.

El efecto antagonista de 3beta-OH-5alfa-pregnan-20-ona contra 3alfa-OH-5alfa/beta-pregnan-20-ona fue descubierto por primera vez por Wang *et al.* (Wang MD., Bäckström T. y Landgren S. (2000). Los efectos inhibidores de alopregnanolona y pregnanolona sobre el pico de la población, provocados *in vitro* en el estrato piramidal CA1 del hipocampo de rata pueden ser bloqueados selectivamente por la epialopregnanolona. (Acta Physiol Scand 169, 333-341). En dicho documento, se describe un efecto antagonista dependiente de la dosis de 3beta-OH-5alfa-pregnan-20-ona sobre dos de los 3alfa-OH-5alfa/beta-esteroides.

Sigue siendo un reto el encontrar bloqueadores específicos de la acción de los 3alfa-hidroxi-pregnan-esteroides, compuestos que sean fisiológicamente seguros y adecuados, y sean aplicables además en dosis fisiológicamente aceptables.

Un objetivo de la presente invención es por tanto identificar tales bloqueadores específicos y poner a disposición nuevos productos farmacéuticos para el tratamiento, alivio o prevención de trastornos del CNS relacionados con esteroides y/o inducidos por esteroides.

### Sumario de la invención

Los autores de la presente invención han encontrado que compuestos esteroides que poseen un donante de hidrógeno en posición 3beta, sea en la forma de un grupo hidroxilo o sulfato, funcionan sorprendentemente como bloqueadores eficientes de la acción de los 3alfa-hidroxi-pregnan-esteroides y tienen por tanto utilidad como sustancias terapéuticas para la prevención y/o el tratamiento de trastornos del CNS relacionados con esteroides o inducidos por esteroides.

Los presentes inventores dan a conocer siete (7) compuestos como sustancias para utilización en la prevención y/o el tratamiento de trastornos del CNS relacionados con esteroides o inducidos por esteroides, y para la fabricación de productos farmacéuticos para este propósito, a saber 3beta,20beta-dihidroxi-5alfa-pregnane, 3beta,20alfa-dihidroxi-5beta-pregnane, 3beta-hidroxi-5beta-pregnan-20-ona, 3beta,21-dihidroxi-5beta-pregnan-20-ona, 3beta-hidroxi-5alfa-pregnan-11,20-diona, 3beta-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona-acetato and 3beta-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona-sulfate (Tabla 2). De estos compuestos, únicamente los cuatro compuestos enumerados en la presente reivindicación 1

forman parte de la presente invención, siendo los otros compuestos de referencia por lo que respecta a la invención como se define en las reivindicaciones.

Un aspecto de la presente invención es La utilización terapéutico de los compuestos anteriores como sustancias bloqueadoras contra la acción de los 3alfa-hidroxi-pregnan-esteroides. Adicionalmente, estas sustancias se sugieren ahora para la fabricación de productos farmacéuticos para el tratamiento de muchos trastornos específicos del CNS relacionados con esteroides o inducidos por esteroides, y para utilización en métodos de tratamiento, de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas.

#### Breve descripción de los dibujos

La invención se describirá con mayor detalle en la descripción y ejemplos que siguen, con referencia a las tablas incorporadas en la descripción, y los dibujos adjuntos, en los cuales

Fig. 1 muestra el cambio porcentual (medio) (SEM) en la absorción de cloruro con dosis creciente de GABA. Estos resultados muestran que la absorción de cloruro es dependiente de GABA y que el método utilizado funciona satisfactoriamente.

Fig. 2 muestra el cambio porcentual (medio) (SEM) en la absorción de cloruro con la dosis creciente de 3alfa-hidroxi-5-alfa-pregnan-20-ona sola (nM, eje X) en presencia de 10  $\mu$ M de GABA. La segunda línea muestra el cambio porcentual medio (SEM) en la absorción de cloruro con la dosis creciente de 3alfa-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona (nM, eje X) en presencia de 10  $\mu$ M de GABA, y 30  $\mu$ M de 3beta,20 beta-dihidroxi-5alfa-pregnano, UC1011, (CAS No. 516-53-0). La figura muestra que el aumento en la absorción de cloruro inducido por 3alfa-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona es bloqueado por 30  $\mu$ M de 3beta,20 beta-dihidroxi-5alfa-pregnano, UC1011, (CAS No. 516-53-0), ( $p < 0,001$ ).

Fig. 3 muestra la latencia media (SEM) (eje Y, segundos) hasta que un grupo de ratas podía encontrar una plataforma oculta en el Laberinto de Agua de Morris durante una serie de pruebas a lo largo de 6 días (eje X, días). Cada rata realiza 4 pruebas por día. Las ratas de control y las ratas que reciben únicamente 3beta,20 beta-dihidroxi-5alfa-pregnano, UC1011 aprenden a encontrar la plataforma el tercer día de entrenamiento y nadan directamente a la plataforma cuando se dejan en libertad en el agua. Las ratas que reciben 3alfa-hidroxi-5alfa-pregnano-20-ona no aprenden significativamente dentro de los 6 días. Cuando el efecto de 3alfa-hidroxi-5alfa-pregnano-20-ona se bloquea con 3beta,20beta-dihidroxi-5alfa-pregnano, UC1011, aquellas comienzan a aprender significativamente el cuarto día de entrenamiento.

Este compuesto no forma parte de la presente invención como se define por las reivindicaciones.

#### Descripción de la invención

Antes de describir la presente invención, debe entenderse que la terminología empleada en esta memoria se utiliza únicamente para el propósito de describir realizaciones particulares y no debe considerarse como limitante, dado que el alcance de la presente invención estará limitado únicamente por las reivindicaciones adjuntas y equivalentes de las mismas.

En particular, debe indicarse que, como se utiliza en esta memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", y "el/la" incluyen también sus referentes plurales a no ser que el contexto indique claramente otra cosa.

En la descripción que sigue, debe entenderse que los términos "relacionado con esteroides" e "inducido por esteroides", como en "trastornos relacionados con esteroides" abarcan los tres posibles mecanismos por los cuales actúan los esteroides sobre el sistema nervioso central: a) acción directa, b) inducción de tolerancia, y c) efecto de retirada. Ejemplos de tales trastornos han sido dados anteriormente, pero debe entenderse que los mismos ilustran cada mecanismo, y no deben interpretarse como limitantes de la invención.

Debe entenderse que el término "bloqueo" define un efecto en el cual en este caso los 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-esteroides se ven impedidos de actuar sobre el receptor GABA-R. Debe entenderse que "bloqueo" es un efecto totalmente diferente del entendido por "modulación" o "represión" o términos similares, que sugieren que una acción está teniendo lugar todavía, pero en menor grado o a menor velocidad.

El término "composición farmacéutica" se utiliza en su sentido más amplio, abarcando todas las composiciones farmacéuticamente aplicables que contienen al menos una sustancia activa, y portadores, adyuvantes, constituyentes, etc, opcionales. El término "composición farmacéutica" abarca también una composición que comprende la sustancia activa en forma de derivado o profármaco, tal como sales, sulfatos y ésteres farmacéuticamente aceptables. La fabricación de composiciones farmacéuticas para rutas de administración diferentes cae dentro de las aptitudes de una persona experta en la química galénica.

Los términos "administración" y "modo de administración", así como "ruta de administración" se utilizan también en su sentido más amplio. La composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse de cierto número

de maneras que dependen en gran parte de si es más apropiado un modo de administración local, tópico o sistémico para la afección a tratar. Estos diferentes modos de administración son por ejemplo tópicos (v.g., sobre la piel), locales (con inclusión de la vía oftálmica y de diversas membranas mucosas, tales como por ejemplo el suministro vaginal y rectal), oral o parenteral y pulmonar, con inclusión de las vías aéreas superiores e inferiores.

- 5 La preparación de tales composiciones y formulaciones es conocida generalmente por los expertos en las técnicas farmacéuticas y de formulación y puede aplicarse a la formulación de la composición de la presente invención.

Con el término "antagonista" se entiende una sustancia que impide que otra sustancia, un agonista, induzca su efecto. En esta solicitud, los términos antagonista y bloqueador se utilizan simultáneamente.

- 10 Los presentes inventores han demostrado sorprendentemente que dosis farmacéuticamente adecuadas y prácticamente aplicables de esteroides que tienen un donante de hidrógeno en posición 3beta, pueden bloquear la acción de los 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-esteroides *in vitro*, bloqueando así el desarrollo de los efectos negativos de 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-esteroides. Tanto el mecanismo de acción de los 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-esteroides en el desarrollo de trastornos del CNS como el mecanismo de acción de los 3beta-hidroxi-5alfa/beta-pregnan- o 3beta-sulfato-5alfa/delta-5-pregnan/pregnen-esteroides en sus interacciones con 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-esteroides han sido abordados. Ejemplos de tales compuestos se dan en la Tabla 2.

Tabla 2. Lista de 3beta-hidroxi-5alfa/beta-pregnan- o 3beta-sulfato-5alfa/delta-5-pregnan/pregnen-esteroides testados en la presente invención

Sustancia*	Nombre de producto	Número CAS
1) 3beta,20beta-dihidroxi-5alfa-pregnano	UC1011	516-53-0
2) 3beta,20alfa-dihidroxi-5beta-pregnano	UC1013	80-90-0
3) 3beta-hidroxi-delta5-pregnen-20-ona-sulfato, sal de sodio	UC1018	1852-38-6
4) 3beta-hidroxi-5beta-pregnan-20-ona	UC1014	128-21-2
5) 3beta, 21-dihidroxi-5beta-pregnan-20-ona	UC1015	No encontrado
6) 3beta-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona-sulfato, sal de sodio	UC1016	No encontrado
7) 3beta hidroxi-5alfa-pregnan-11,20-diona	UC1017	No encontrado
8) 3beta-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona	UC1010	516-55-2
9) 3beta-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona-acetato	UC1012	906-83-2
* Las sustancias se obtuvieron de Steraloids Inc., EE.UU., y de Sigma Chemicals Co.		

- 20 La presente invención concierne a todos los esteroides que tienen un donante de hidrógeno en posición 3beta, en particular un grupo hidroxi o sulfato, ilustrados en este caso por los 3beta-hidroxi-pregnan-esteroides y los 3beta-sulfato-pregnan-esteroides descritos en la Tabla 2. Los presentes inventores han demostrado que estos esteroides son antagonistas y capaces de bloquear el efecto de los 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-pregnan-esteroides en el sistema nervioso central (CNS). Sorprendentemente, el tratamiento simultáneo con un 3alfa-hidroxi-pregnan-esteroide y
- 25 3beta-hidroxi-pregnan-esteroide y 3beta-sulfato-pregnan-esteroides mencionados en la Tabla 2, inhibe la absorción y el flujo de cloruro a través del receptor GABA-A inducido por el 3alfa-hidroxi-pregnan-esteroide.

- 30 Una ventaja de la invención es que los 3beta-hidroxi- y 3beta-sulfato-pregnan/pregnen-esteroides, y en particular 3beta,20beta-dihidroxi-5alfa-pregnano, 3beta,20alfa-dihidroxi-5beta-pregnano, 3beta-hidroxi-5beta-pregnan-20-ona, 3beta,21-dihidroxi-5beta-pregnan-20-ona, 3beta-hidroxi-5alfa-pregnan-11,20-diona, 3beta-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona-acetato and 3beta-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona-sulfato bloquean y antagonizan eficientemente el efecto de

modulación del receptor GABA-A de los 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-pregnan-esteroides. Una ventaja particular es que este bloqueo se consigue a concentraciones farmacológica y fisiológicamente adecuadas.

Los presentes inventores han demostrado que los 3beta-hidroxi-5alfa/beta-pregnan-esteroides and 3beta-sulfato-5alfa/beta-pregnan/pregnen-esteroides, and in particular 3beta,20beta-dihidroxi-5alfa-pregnano, 3beta,20alfa-dihidroxi-5beta-pregnano, 3beta-hidroxi-5beta-pregnan-20-ona, 3beta,21-dihidroxi-5beta-pregnan-20-ona, 3beta-hidroxi-5alfa-pregnan-11,20-diona, 3beta-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona-acetato and 3beta-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona-sulfato, sal de sodio inhiben el efecto de los 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-pregnan-esteroides en un modelo de absorción de cloruro por el receptor GABA-A. El receptor GABA-A es un canal de cloruro y el receptor GABA-A ejerce su acción por cambio de la afluencia de cloruro a través del canal. Es bien conocido en la técnica que la actividad neuronal en el cerebro se reduce cuando el receptor GABA-A está abierto y afluye al interior de la célula una gran cantidad de cloruro. Es también bien sabido que existe una relación entre la cantidad de cloruro que entra y el efecto clínico de un fármaco activo sobre el receptor GABA-A.

Las benzodiazepinas y los barbituratos ejercen su acción por este mecanismo. Esto, sin embargo, explica también los efectos adversos de estos fármacos. El nuevo y sorprendente descubrimiento que subyace en la presente invención radica en que es posible bloquear la acción de los 3alfa-hidroxi-5alfa/beta pregnan-esteroides sobre la absorción de cloruro por administración de 3beta-hidroxi- y 3beta-sulfato-pregnan/pregnen-esteroides en cantidades farmacéutica y fisiológicamente aceptables. Los receptores GABA-A utilizados en los experimentos se recogieron de tejido cortical de rata, que es una parte representativa del cerebro para medida de los efectos sobre el receptor GABA-A. Puede suponerse, con alto grado de confianza, que los resultados conseguidos en este modelo pueden confirmarse en mamíferos superiores y en pacientes humanos.

Como se ha expuesto anteriormente, existen diversos síntomas y afecciones que están relacionados con 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-pregnan-esteroides, y en los cuales el bloqueo del efecto del 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-pregnan-esteroide podría utilizarse como tratamiento para la afección en cuestión. Los presentes inventores ponen ahora a disposición sustancias y métodos para dicho bloqueo.

En el trabajo experimental publicado por Prince y Simmons (*supra*) se utilizó un ensayo indirecto de fijación de ligando. Estudiando únicamente la fijación de FNZ, no puede suponerse, sin embargo, que se observe el mismo efecto en una actividad neural *in vivo*. Esto no ha sido reivindicado tampoco por Prince y Simmons en su documento. Dichos autores han expuesto únicamente implicaciones para sitios de fijación de esteroides y acerca de si estos sitios son iguales o no. Esto no es un debate nuevo, y la posibilidad de varios sitios de fijación para los esteroides ha sido indicada en publicaciones anteriores. La única conclusión extraída por ellos y las posibles conclusiones a extraer utilizando su diseño y modelo experimentales es que el esteroide cambia la fijación de FNZ de modo diferente y exhibe algunas interacciones sobre la fijación de FNZ. De los resultados de Prince y Simmons no puede extraerse conclusión alguna acerca de los efectos sobre la actividad neural o sobre las implicaciones clínicas.

Los presentes inventores han demostrado sorprendentemente que dosis farmacéuticamente adecuadas y utilizables de 3beta-hidroxi-5alfa/beta-pregnan- y 3beta-sulfato-pregnan-pregnen-esteroides, y en particular 3beta,20beta-dihidroxi-5alfa-pregnano, 3beta,20alfa-dihidroxi-5beta-pregnano, 3beta-hidroxi-5beta-pregnan-20-ona, 3beta,21-dihidroxi-5beta pregnan-20-ona, 3beta-hidroxi-5alfa-pregnan-11,20-diona, 3beta-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona-acetato and 3beta-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona-sulfato pueden bloquear la acción de 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-esteroides bloqueando así el desarrollo de los efectos negativos de los 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-esteroides. Los inventores han determinado tanto el mecanismo de acción que subyace tras los trastornos causados por 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-esteroides, como el mecanismo de acción que subyace en la interacción de 3beta-hidroxi-5alfa/beta-pregnan- o 3beta-sulfato-5alfa/delta-5-pregnan-pregnen-esteroides con 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-esteroides. Está perfectamente establecido en la técnica que los 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-esteroides causan trastornos del CNS por tres posibles mecanismos: a) acción directa, b) inducción de tolerancia y c) efecto de retirada.

La presente invención concierne también al mecanismo subyacente en el efecto de los esteroides que poseen una donante de hidrógeno en posición 3beta, en particular 3beta-hidroxi-5alfa/beta-pregnan-20-ona-esteroides and 3beta sulfato-5alfa/beta pregnano- o pregneno-esteroides, ilustrados por 3beta,20beta-dihidroxi-5alfa-pregnano, 3beta,20alfa-dihidroxi-5beta-pregnano, 3beta-hidroxi-5beta-pregnan-20-ona, 3beta,21-dihidroxi-5beta-pregnan-20-ona, 3beta-hidroxi-5alfa-pregnan-11,20-diona, 3beta-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona-acetato y 3beta-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona-sulfato. La presente invención hace posible identificar y sintetizar compuestos que comparten estas características, o análogos funcionales, que mimetizan la función de estas sustancias.

Una realización de la presente invención es un proceso para el cribado, aislamiento o síntesis de fármacos candidato, que son sustancias capaces de bloquear la acción de los 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-esteroides, bloqueando así el desarrollo de los efectos negativos de 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-esteroides, que comprende un paso en el cual se utiliza una semejanza estructural o funcional con los compuestos ilustrados anteriormente como criterio de selección en el cribado o aislamiento, o como criterio para validación del producto final en la síntesis. Otra realización de la invención abarca compuestos identificados o sintetizados utilizando este paso de proceso.

Estas sustancias tienen utilidad como agentes terapéuticos y como componentes para la fabricación de sustancias terapéuticas. Las sustancias que comprenden la característica de 3beta-hidroxi-5alfa/beta-pregnan-20-ona son eficaces como bloqueadores o antagonistas de los efectos causados por 3alfa-5alfa/beta-esteroides, en particular efectos moduladores del receptor GABA-A.

- 5 Comparada con las invenciones descritas anteriormente, v.g., Bolger et al., Patente U.S. No. 5.232.917 y Upasani et al., Patente U.S. No. 5.939.545, un hecho importante es que, con arreglo al leal saber y entender de los inventores, no se ha demostrado nunca que los 3beta-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona-esteroides sean moduladores del receptor GABA-A, ni como moduladores positivos (intensificadores) ni como moduladores negativos (inhibidores). Adicionalmente, La utilización de 3beta-hidroxi-5alfa/beta-pregnan-esteroides o 3beta-sulfato-5alfa/delta-5
- 10 pregnan/pregnen-esteroides como antagonistas o bloqueadores de los 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-esteroides moduladores del receptor GABA-A no parece haber sido testado. Debe destacarse que la presente invención no propone que los 3beta-hidroxi-5alfa/beta-pregnan-20-ona-esteroides o los 3beta-sulfato-5alfa/beta-pregnan-20-ona-esteroides puedan ser moduladores del receptor GABA-A. Una característica importante de la presente invención es que los 3beta-hidroxi-5alfa/beta-pregnan- o 3beta-sulfato-5alfa/delta-5-pregnan/pregnen-esteroides tienen utilidad
- 15 como antagonistas, o bloqueadores, y que los mismos evitan los efectos causados por los 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-pregnan-esteroides.

Bolger et al., Patente U.S. No. 5.232.917 y Upasani et al., Patente U.S. No. 5.939.545 no describen ningún 3beta-hidroxi-5alfa/beta-pregnan-esteroide como modulador del receptor GABA-A, ni en las Patentes ni en la publicación científica correspondiente (Lan N.C., Gee K.W., Bolger M.B. y Chen J.S. (1991), Differential responses of expressed

20 recombinant human gamma-aminobutyric acidA receptors to neurosteroids. Journal of Neurochemistry, 57(5): 1818-1821.)

Por consiguiente, como un aspecto general de la invención, los inventores ponen a disposición compuestos químicos capaces de bloquear la acción de 3alfa-hidroxi-pregnan-esteroides sobre el receptor GABA-A humano, en donde dichos compuestos tienen un hidrógeno donante en posición 3beta en la forma de un grupo seleccionado

25 entre los grupos hidroxilo y sulfato. Dichos compuestos se seleccionan entre 3beta,20beta-dihidroxi-5alfa-pregnano, 3beta,20alfa-dihidroxi-5beta-pregnano, 3beta,21-dihidroxi-5beta-pregnan-20-ona, 3beta-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona, 3beta-hidroxi-5alfa-pregnan-11,20-diona, 3beta-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona-acetato y 3beta-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona-sulfato.

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto capaz de bloquear la acción de los 3alfa-hidroxi-pregnan-esteroides sobre el receptor GABA-A humano, en donde dicho compuesto tiene un donante de hidrógeno en posición 3beta en la forma de un grupo seleccionado entre un grupo hidroxilo y un grupo sulfato, estando presente dicho compuesto en una cantidad farmacéuticamente eficiente, opcionalmente en mixtura con un portador farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente dicho compuesto se selecciona entre 3beta,20beta-dihidroxi-5alfa-pregnano, 3beta,20alfa-dihidroxi-5beta-pregnano, 3beta-hidroxi-5beta-pregnan-20-ona, 3beta,21-dihidroxi-5beta-pregnan-20-ona, 3beta-hidroxi-5alfa-pregnan-11,20-diona, 3beta-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona-acetato y 3beta-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona-sulfato. Preferiblemente, dicho compuesto está presente en la forma

30 de una sal adecuada y farmacéuticamente aceptable, muy preferiblemente una sal de sodio.

Dicho al menos un compuesto puede administrarse por una de las rutas de administración siguientes: intravenosa, nasal, rectal, intravaginal, percutánea y oral. Dicho al menos un esteroide puede administrarse por vía intravenosa o

40 nasal.

La administración nasal en particular es una alternativa prometedora, dado que ofrece los beneficios de facilidad y la posibilidad de auto-administración por el paciente. La auto-administración tiene la ventaja de permitir que el paciente ajuste la dosis o la frecuencia de medicación en consecuencia, sea de acuerdo con una evaluación subjetiva de su estado, o de acuerdo con un protocolo prescrito por el médico encargado del tratamiento. El término "protocolo prescrito por el médico encargado del tratamiento" incluye la alternativa en la cual el paciente hace una evaluación

45 subjetiva de su afección, sea sin ayuda alguna o ayudado por un cuestionario o una gama o escala, o utilizando un algoritmo o un programa de computadora, que indica la dosis próxima adecuada.

La administración percutánea, utilizando las sustancias formuladas como una crema, un gel, y un ungüento o en la forma de parches medicados adhesivos de liberación lenta, es otra forma de administración posible, adecuada análogamente para auto-medicación. Las ventajas de la auto-administración arriba enumeradas son aplicables también a la administración percutánea, con la ventaja añadida de que la administración puede interrumpirse fácilmente si se desea o si es necesario, v.g., por retirada del parche medicado.

50

En cualquiera de estas u otras rutas de administración, la formulación de la composición puede adaptarse o ajustarse de acuerdo con procedimientos farmacológicos normales, que comprenden el producto farmacéutico eficaz en una forma química, adecuada para la ruta seleccionada, junto con adyuvantes y vehículos adecuados, utilizados convencionalmente y bien conocidos para una persona experta en la técnica.

55



Adyuvantes y vehículos para administración oral utilizados convencionalmente son por ejemplo cargas o agentes de suspensión como dióxido de titanio, anhídrido de lactosa, sílice, sílice coloidal, metilcelulosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y análogos.

5 Adyuvantes y vehículos para administración intravenosa utilizados convencionalmente son por ejemplo agua estéril para inyecciones (WFT), tampones estériles (por ejemplo para tamponamiento de la solución a pH 7,4) y análogos.

Adyuvantes y vehículos para administración transdérmica utilizados convencionalmente son por ejemplo vaselina, aceite de parafina, glicerol, agua y análogos.

10 La dosis variará naturalmente dependiendo del modo de administración, la afección particular a tratar o el efecto deseado, el sexo, la edad, el peso y el estado de salud del paciente, y posiblemente otros factores, evaluados por el médico encargado del tratamiento. De acuerdo con la presente invención, cuando dicho al menos un esteroide se administra por vía intravenosa, un intervalo adecuado es de aproximadamente 0,2 a 200 mg por kg de peso corporal. Estudios preliminares en animales indican que un intervalo preferido para administración intravenosa es aproximadamente 20 a 100 mg por kg de peso corporal.

15 Intervalos de dosis correspondientes para otros modos de administración pueden ser calculados fácilmente por una persona experta en la técnica, y - en caso necesario - comprobarse mediante tests que no forman parte de la invención con animales o estudios preclínicos o clínicos.

20 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser útiles para el tratamiento de trastornos del CNS relacionados con esteroides o inducidos por esteroides, en particular el síndrome premenstrual, el que se evita el desarrollo de tolerancia y se previene la regulación decreciente del receptor GABA-A por administración de al menos una sustancia de acuerdo con la invención. Este tratamiento preservaría la sensibilidad del sistema GABA-A e inhibiría el desarrollo de un estado menos sensible durante la fase luteal. Se ha demostrado en las ratas que existe un cambio del receptor GABA-A durante el tratamiento crónico con progesterona. El tratamiento con 3beta-hidroxi-5alfa/beta-pregnan-esteroides o 3beta-sulfato-5alfa/delta 5-pregnan-pregnen-esteroides tiene como objetivo prevenir el desarrollo de tolerancia, y evitar por tanto el efecto de retirada cuando se retira el 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-esteroide.

25 Un desarrollo de tolerancia reducirá la sensibilidad de las sustancias intensificadoras de GABA-A producidas endógenamente como la 3alfa-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona o las benzodiazepinas. Cuando el fármaco se elimina rápidamente, como al final de la fase luteal en el ciclo menstrual, se produce un efecto de rebote después de la retirada de los 3alfa-hidroxi-5alfa-pregnan-esteroides. Una situación de este tipo se encuentra en humanos con aumento de migrañas y ataques epilépticos durante la menstruación poco después del final en la producción y retirada de los esteroides.

Rutas de administración adecuadas son por ejemplo las siguientes: intravenosa, nasal, rectal, intravaginal, percutánea y oral.

35 Para el tratamiento de muchos trastornos del CNS y para las aplicaciones como anti-anestésico, se prefiere sin embargo que el compuesto o compuestos eficaces se administre(n) por vía intravenosa.

Dosis adecuadas de acuerdo con la invención, en la administración intravenosa, son dosis comprendidas en el intervalo de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 200 mg por kg de peso corporal, con preferencia aproximadamente 20 a aproximadamente 100 mg/kg.

40 Como se ha descrito arriba, la formulación de la composición puede adaptarse o ajustarse de acuerdo con procedimientos farmacológicos normales. Además, la dosis variará naturalmente dependiendo del modo de administración, la afección particular a tratar o el efecto deseado, el sexo, la edad, el peso y el estado de salud de un paciente, y posiblemente otros factores, evaluados por el médico encargado del tratamiento.

45 Adicionalmente, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento y/o la prevención de trastornos del CNS relacionados con esteroides o inducidos por esteroides en pacientes humanos, en el cual se administra(n) uno o más 3beta-hidroxi-5alfa/beta-pregnan-esteroides (véase la Tabla 2) en una dosis farmacéutica y fisiológicamente aceptable a dicho paciente. Dicho compuesto esteroideal se selecciona entre 3beta,20 beta-dihidroxi-5alfa-pregnano, 3beta,20alfa-dihidroxi-5beta-pregnano, 3beta-hidroxi-5beta-pregnan-20-ona, 3beta,21-dihidroxi-5beta-pregnan-20-ona, 3beta-hidroxi-5alfa-pregnan-11,20-diona, 3beta-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona-acetato y 3beta-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona-sulfato. Muy preferiblemente, dicho compuesto se utiliza en la forma de una sal adecuada y farmacéuticamente aceptable, muy preferiblemente una sal de sodio.

50 Ejemplos de síntomas y afecciones causados por la acción directa de 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-esteroides son sedación, cansancio, alteraciones de la memoria, dificultades de aprendizaje, trastornos de la función motora, torpeza, apetito incrementado y antojos de alimentos, estado de ánimo negativo como tensión, irritabilidad y depresión, que son los síntomas cardinales en el síndrome premenstrual y el empeoramiento de la epilepsia Petit Mal.

Afecciones y síntomas causados por el desarrollo de tolerancia después de exposición durante largo tiempo (días) a 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-esteroides son v.g. sensibilidad al estrés, dificultades de concentración, dificultades de concentración relacionadas con el ciclo menstrual, trastornos del sueño, cansancio, pérdida del control de los impulsos y depresión. Los 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-esteroides refuerzan también la dependencia de los fármacos.

Estas afecciones o síntomas pueden prevenirse, aliviarse o tratarse por la administración al paciente de al menos un esteroide de 3beta-hidroxi-5alfa/beta-pregnano o un esteroide de 3beta-sulfato-5alfa/delta-5-pregnano/pregneno. Preferiblemente, dicho compuesto esteroideal se selecciona entre 3beta,20beta-dihidroxi-5alfa-pregnano, 3beta,20alfa-dihidroxi-5beta-pregnano, 3beta-hidroxi-5beta-pregnan-20-ona, 3beta,21-dihidroxi-5beta-pregnan-20-ona, 3beta-hidroxi-5alfa-pregnan-11,20-dione, 3beta-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona-acetato y 3beta-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona-sulfato. Muy preferiblemente, dicho compuesto se utiliza en la forma de una sal adecuada y farmacéuticamente aceptable, muy preferiblemente una sal de sodio.

Una exposición continua pero más corta a 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-esteroides produce un efecto de retirada cuando termina la exposición. Este fenómeno ocurre durante la menstruación cuando se interrumpe la producción de 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-esteroides por el cuerpo lúteo del ovario. Este fenómeno de retirada ocurre también después de dar a luz (post partum) cuando se interrumpe la producción de 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-esteroides por la placenta. Se observa también el mismo fenómeno cuando termina un periodo de estrés y se interrumpe la producción de 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-esteroides por el córtex suprarrenal durante el estrés. Ejemplos de afecciones que se ven influenciadas por este fenómeno de retirada/abstinencia son epilepsia parcial, en la que el paciente tiene un foco epiléptico en el córtex cerebral en la que ocurre un empeoramiento en el periodo de retirada durante la menstruación. Este fenómeno se conoce como "epilepsia catamenial". Otros ejemplos son las migrañas relacionadas con la menstruación y las migrañas relacionadas con estrés así como cambios de estado de ánimo *post partum*. La abstinencia es un signo de una tolerancia desarrollada con anterioridad.

Ejemplo de tales trastornos, que se cree están relacionados con esteroides o inducidos por esteroides, incluyen los siguientes: epilepsia, epilepsia dependiente del ciclo de la menstruación, depresión, depresión relacionada con estrés, migraña, cansancio y en particular cansancio relacionado con estrés, síndrome premenstrual, trastorno disfórico premenstrual, cambios de estado de ánimo ligados al ciclo menstrual, cambios de memoria relacionados con el ciclo menstrual, cambios de memoria relacionados con estrés, dificultades de concentración relacionadas con el ciclo menstrual, trastornos del sueño relacionados con el ciclo menstrual y cansancio. Existen fuertes indicaciones de que también la obesidad y el apetito incrementado, así como algunas formas de alteraciones del equilibrio están relacionadas con esteroides o inducidas por esteroides. La presente invención ofrece por tanto sustancias y métodos para tratamiento, alivio o prevención de estas afecciones.

Una realización preferida de la invención, que aborda un problema que aflige a numerosas mujeres, es un método para el tratamiento y/o la prevención de los efectos secundarios de la terapia post-menopáusica en pacientes humanos, de acuerdo con cuyo método se administra a dicho paciente al menos un esteroide de 3beta-hidroxi-5alfa/beta-pregnano o un esteroide de 3beta-sulfato-5alfa/delta-5-pregnano/pregneno. Preferiblemente, dicho compuesto esteroideal se selecciona entre 3beta,20beta-dihidroxi-5alfa-pregnano, 3beta,20alfa-dihidroxi-5beta-pregnano, 3beta-hidroxi-5beta-pregnan-20-ona, 3beta,21-dihidroxi-5beta-pregnan-20-ona, 3beta-hidroxi-5alfa-pregnan-11,20-dione, 3beta-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona-acetato y 3beta-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona-sulfato. Muy preferiblemente, dicho compuesto se utiliza en la forma de una sal adecuada y farmacéuticamente aceptable, muy preferiblemente una sal de sodio.

Otra realización preferida de la invención es el tratamiento y/o la prevención de efectos secundarios de anticonceptivos orales en pacientes humanos, en cuyo tratamiento se administra a dicho paciente al menos un 3beta-hidroxi-5alfa/beta-pregnan-esteroide o un 3beta-sulfato-5alfa/delta-5-pregnano/pregnen-esteroide. Preferiblemente dicho compuesto esteroideal se selecciona entre 3beta,20beta-dihidroxi-5alfa-pregnano, 3beta,20alfa-dihidroxi-5beta-pregnano, 3beta-hidroxi-5beta-pregnan-20-ona, 3beta,21-dihidroxi-5beta-pregnan-20-ona, 3beta-hidroxi-5alfa-pregnan-11,20-dione, 3beta-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona-acetato y 3beta-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona-sulfato. Muy preferiblemente, dicho compuesto se utiliza en la forma de una sal adecuada y farmacéuticamente aceptable, muy preferiblemente una sal de sodio.

En esta solicitud, se prefiere que la composición eficaz de al menos uno de los esteroides 3beta-hidroxi-5alfa/beta-pregnano o un esteroide 3beta-sulfato-5alfa/delta-5-pregnano/pregneno citados anteriormente como ejemplo se administre junto con el anticonceptivo oral tomado por el paciente. Rutas de administración adecuadas son también las administraciones nasal y percutánea.

Una realización particular de la presente invención es por tanto una composición farmacéutica que comprende un anticonceptivo oral y una dosis terapéuticamente adecuada de al menos un compuesto químico capaz de bloquear la acción de los 3alfa-hidroxi-pregnan-esteroides sobre el receptor GABA-A humano, en donde dicho o dichos compuestos tiene(n) un donante de hidrógeno en posición 3beta en la forma de un grupo seleccionado entre grupos hidroxi y sulfato. Preferiblemente, dicho compuesto se selecciona entre 3beta,20beta-dihidroxi-5alfa-pregnano, 3beta,20alfa-dihidroxi-5beta-pregnano, 3beta-hidroxi-5beta-pregnan-20-ona, 3beta,21-dihidroxi-5beta-pregnan-20-ona, 3beta-hidroxi-5alfa-pregnan-11,20-dione, 3beta-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona-acetato y 3beta-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona-sulfato. Muy preferiblemente, dicho compuesto se utiliza en la forma de una sal adecuada y farmacéuticamente aceptable, muy preferiblemente una sal de sodio.

Adicionalmente, dentro del alcance de la realización anterior, la dosis del compuesto químico capaz de bloquear la acción de los esteroides 3alfa-hidroxi-pregnano sobre el receptor GABA-A humano se ajusta preferiblemente a los niveles de esteroides endógenos durante el estrés o el periodo menstrual. De acuerdo con la invención, un compuesto químico capaz de bloquear la acción de los 3alfa-hidroxi-pregnan-esteroides sobre el receptor GABA-A humano puede incluirse en un anticonceptivo oral tanto a fin de aliviar o eliminar los efectos secundarios de los anticonceptivos orales, como para aliviar o eliminar cualquier efecto indeseable de los cambios periódicos en los esteroides endógenos.

En general, la presente invención abarca la utilización de un 3beta-hidroxi-5alfa/beta-pregnan-esteroide o un 3beta-sulfato-5alfa/delta5-pregnan/pregnen-esteroide, y en particular 3beta,20beta-dihidroxi-5alfa-pregnano, 3beta,20alfa-dihidroxi-5beta-pregnano, 3beta-hidroxi-5beta-pregnan-20-ona, 3beta,21-dihidroxi-5beta-pregnan-20-ona, 3beta-hidroxi-5alfa-pregnan-11,20-diona, 3beta-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona-acetato y 3beta-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona-sulfato, sea solo o en combinación, para la fabricación de un producto farmacéutico para el tratamiento o la prevención de uno cualquiera de los trastornos relacionados con o inducidos por 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-pregnano descritos en esta memoria, y especialmente uno o varios de los trastornos siguientes: epilepsia, epilepsia dependiente del ciclo de la menstruación, depresión, depresión relacionada con estrés, migraña, cansancio y en particular cansancio relacionado con estrés, síndrome premenstrual, trastorno disfórico premenstrual, cambios del estado de ánimo relacionados con el ciclo menstrual, cambios de memoria relacionados con el ciclo menstrual, cambios de memoria relacionados con el estrés, dificultades de concentración relacionadas con el ciclo menstrual, trastornos del sueño relacionados con el ciclo menstrual y cansancio. Preferiblemente, dicho compuesto se utiliza en la forma de una sal adecuada y farmacéuticamente aceptable, muy preferiblemente una sal de sodio.

### Ejemplos

La presente invención está basada en experimentos *in vitro*, realizados para confirmar el efecto bloqueador de los esteroides 3beta-hidroxi-5alfa/beta-pregnano o 3beta-sulfato-5alfa/delta-5-pregnano/pregnen sobre los 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-pregnan-esteroides. Los resultados de los tests *in vitro* deben confirmarse por tests *in vivo*, programados en la actualidad por los inventores. Un test en animales indicaría sin embargo que el sorprendente efecto bloqueador se encuentra también en animales de test vivos.

### Estudio del homogeneizado de tejido cortical

En estos estudios se homogeneizó en tampón tejido cortical de ratas macho sexualmente maduras. Como resultado de este procedimiento, se formó una suspensión de pequeñas vesículas, teniendo dichas vesículas receptores GABA-A en su superficie. Cuando se añade a esta suspensión un cloruro radiactivo, entrará cierta cantidad en las vesículas. Esta cantidad está relacionada con el grado de apertura del receptor GABA-A. Los fármacos que abren el receptor aumentarán la cantidad de cloruro en las vesículas con relación a la dosificación del fármaco. Análogamente, los fármacos que cierran el receptor GABA-A disminuirán la cantidad de cloruro que afluye a las vesículas. El cloruro marcado fuera de las vesículas se eliminó por lavado y se separó del cloruro en el interior de las mismas. La cantidad de cloruro marcado radiactivamente en el interior de las vesículas se midió después de ello en un escintilador de líquido y se trazó una curva.

En cada experimento, se utilizó un control de dosis crecientes de GABA para asegurar que la muestra de tejido está funcionando adecuadamente. Los resultados de varios controles de este tipo se representan en la Figura 1. Se utilizó un segundo control para mejorar el efecto de 10 µM de GABA por adición de dosis crecientes de 3alfa-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona. Los resultados de varios controles de este tipo se muestran en la Figura 2. En la Figura 2, se muestra un ejemplo de uno de los esteroides bloqueadores. Como puede observarse, el efecto de 3alfa-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona se bloqueaba y la cantidad de cloruro que se desplazaba al interior no era diferente de la cantidad cuando se utilizaron 10 µM de GABA por sí solos.

La Tabla 3 proporciona un sumario de los 3beta-hidroxi-5alfa/beta-pregnan-esteroides o 3beta-sulfato-5alfa/delta-5-pregnano/pregnen que exhiben un efecto bloqueador. Uno de los esteroides, 3beta-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona, UC1010, ha sido descrito previamente en la solicitud de Patente WO 99/45931 y se incluye en esta memoria únicamente por razones de completitud. Otro esteroide 3beta-hidroxi-delta 5-pregnen-20-ona, sulfato, sal de sodio (UC1018) tiene efectos adicionales sobre otros receptores del CNS además del receptor GABA-A, y por consiguiente no es adecuado como medicación para humanos y se incluye únicamente por razones de completitud.

La Tabla 3 muestra los resultados sobre la absorción de cloruro por los receptores GABA-A cuando se testa únicamente utilizando el agonista conocido de GABA-A 3alfa-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona. Se muestra adicionalmente el efecto bloqueador por los esteroides 3beta-hidroxi y 3beta-sulfato-pregnan-pregnen sobre el cambio de absorción de cloruro inducido por 3alfa-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona. El efecto se muestra como un cambio porcentual respecto a la absorción con sólo GABA 10 µM y sin cantidad alguna de 3alfa-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona a la que se asignó en este caso la medida 100%. Es digno de mención que con las dosis de 3alfa-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona administradas, el aumento medio en la absorción de cloruro es 167,7%, mientras que el cambio en presencia de los antagonistas no es significativamente diferente del valor 100%. Esto indica que los esteroides 3beta-hidroxi-5alfa/beta-pregnano o 3beta-sulfato-5alfa/delta 5-pregnano/pregnen han bloqueado eficientemente el efecto de la 3alfa-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona.

En todos los casos, se administra 3alfa-5alfa-pregnan-20-ona en dosis crecientes 1 = 0, 2 = 50, 3 = 100, 4 = 150, 5 = 200, 6 = 1000, 7 = 3000 nM + 10 µM GABA + 30 µM de esteroide interactivo. H = alto, S = significativo, NS = no significativo. Se realizaron después de esto tests estadísticos efectuados con medidas ANOVA repetidas con test de diferencia menos significativo.

5 **Tabla 3. Efectos bloqueadores de los esteroides testados sobre 3alfa-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona, medidos como cambio en la absorción de cloruro por el receptor GABA-A**

Esteroides	Absorción media % (SEM) de cloruro con relación a sólo 10 µM GABA	Significativamente diferente de 3alfa-hidroxi-5 alfa-pregnan-20-ona	Dentro del cambio de grupo de 0 nM 3alfa-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona
Esteroides de referencia con efecto agonista: 3 alfa-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona	167,7(13)	--	Dosis 3,5,6,7 = S
1) 3beta,20beta-dihidroxi-5alfa-pregnano, CAS 516-53-0, nombre de producto UC1011	81,9(19)	0,001	Todas las dosificaciones = NS
2) 3beta,20alfa-dihidroxi-5beta-pregnano, CAS 80-90-0, nombre de producto UC1013	84,2(22)	0,003	Todas las dosificaciones = NS
3) 3beta-hidroxi-delta5-pregnen-20-ona, sulfato, sal de sodio, CAS 1852-38-6 UC1018	64,7(23)	0,001	Todas las dosificaciones = NS
4) 3beta-hidroxi-5beta-pregnan-20-ona CAS 128-21-2, nombre de producto UC1014	92,9(22)	0,012	Todas las dosificaciones NS
5) 3beta,21-dihidroxi-5beta-pregnan-20-ona, nombre de producto UC1015	102,7(22)	0,017	Todas las dosificaciones = NS
6) 3beta-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona, sulfato, sal de sodio, nombre de producto UC1016	109,8(19)	0,018	Todas las dosificaciones = NS
7) 3beta hidroxi-5alfa-pregnan-11,20-diona, nombre de producto UC1017	116,9(19)	0,036	Todas las dosificaciones = NS
8) 3beta-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona, CAS 516-55-2, nombre de producto UC1010	104,4(13)	0,002	Dosis 7=S H El resto = NS
9) 3beta-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona -acetato, C <sub>23</sub> H <sub>36</sub> O <sub>3</sub> , número CAS 906-83-2, nombre de producto UC1012	110,9(16)	0,014	Dosis 7=S H, El resto = NS

### Estudios con Animales *In Vivo*

- 10 Se han realizado estudios con animales utilizando el modelo del laberinto de agua de Morris. En el modelo del laberinto de agua de Morris puede observarse la capacidad de aprendizaje de los animales de test. El animal de test, usualmente una rata, se pone en un recipiente con agua, que tiene una plataforma en un punto. Esta plataforma se encuentra ligeramente bajo la superficie del agua, y la rata tiene que nadar hasta que encuentra la plataforma. En las sesiones de test siguientes, la rata aprenderá dónde está la plataforma examinando marcaciones en la pared de la habitación. Es sabido que el proceso de aprendizaje se ve influenciado negativamente por la administración de
- 15 esteroides 3alfa-hidroxi-pregnano depresores del CNS. (Johanson I.M., Birzniece V., Lindblad C., Olsson T. y Bäckström T. (2002) Allopregnanolone inhibits learning in the Morris water maze. Brain Res 934, 125-131).

Los resultados (Figura 3) indican que este efecto negativo se elimina o alivia por la administración de un compuesto de acuerdo con la presente invención. Los experimentos se condujeron utilizando 3alfa-hidroxi-pregnan-20-ona como sustancia perturbadora del aprendizaje (CAS No. 516-54-1, Tabla 1) y 3beta,20 beta-dihidroxi-5alfa-pregnano, UC1011, (CAS 516-53-0, Tablas 2 y 3) como sustancia bloqueadora. Las ratas (n = 46) se inyectaron (i.v.)

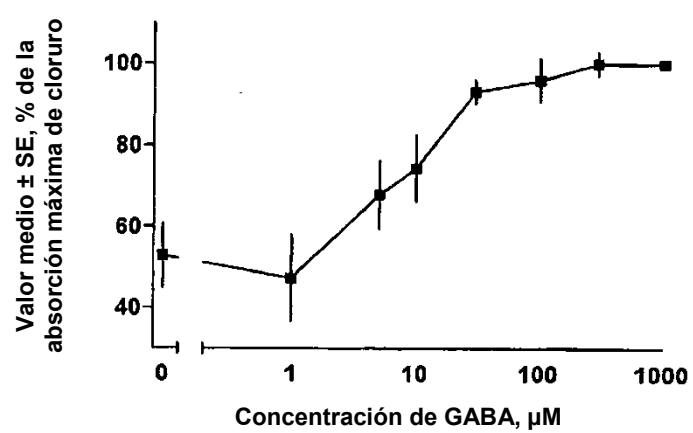
20 diariamente con 3beta,20 beta-dihidroxi-5alfa-pregnano, UC1011, 20 mg/kg (n = 14), 3alfa-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona 2mg/kg (n=14), 3alfa-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona + 3beta,20beta dihidroxi-5alfa-pregnano, UC1011 2:20 mg/kg

(n=14), o vehículo (n=4). Se sometieron los animales a cuatro pruebas de natación diariamente con un tiempo de natación máximo de 120 segundos para cada prueba. Las ratas comenzaban a nadar 8 minutos después de la inyección de 3alfa-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona durante 6 días. La eficiencia de las ratas se monitorizó con una videocámara y los datos se analizaron con análisis de la varianza (ANOVA) seguido posteriormente por el test.

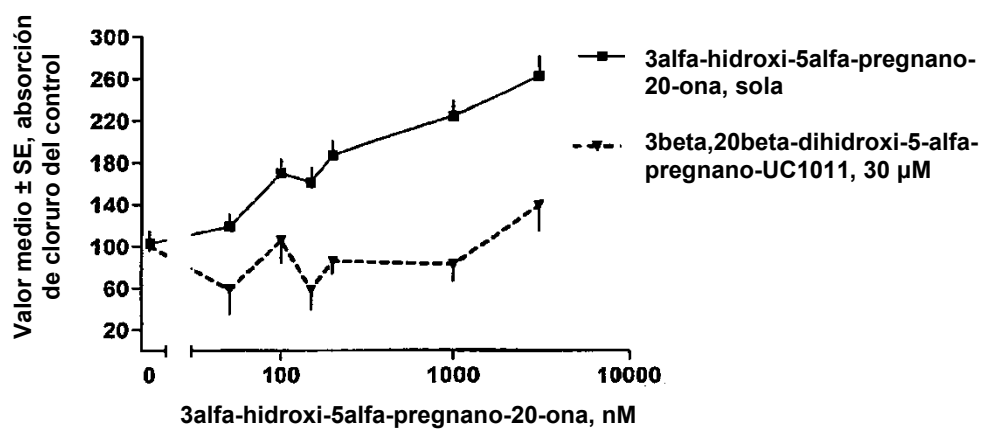
- 5 Como se ha indicado anteriormente, el compuesto 3alfa-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona inhibe el aprendizaje espacial. La latencia para encontrar la plataforma era después de 6 días con práctica todavía en el grupo de 3alfa-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona superior a 80 segundos. Las ratas inyectadas con la mixtura de 3beta,20 beta-dihidroxi-5alfa-pregnano, UC1011 + 3alfa-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona tenían un tempo de latencia más bajo ( $p < 0,05$ , días 4-6) comparadas con el grupo de 3alfa-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona, lo que demostraba que las ratas de este grupo eran capaces de aprender. El grupo que recibió solamente 3beta,20 beta-dihidroxi-5alfa-pregnano, UC1011, aprendía a encontrar la plataforma tan rápidamente como el grupo de control (vehículo), y más rápidamente que las ratas tratadas con 3alfa-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona ( $p < 0,05$ , días 3-6). No había diferencia significativa alguna en la velocidad entre los cuatro grupos (Figura 3).
- 10

## REIVINDICACIONES

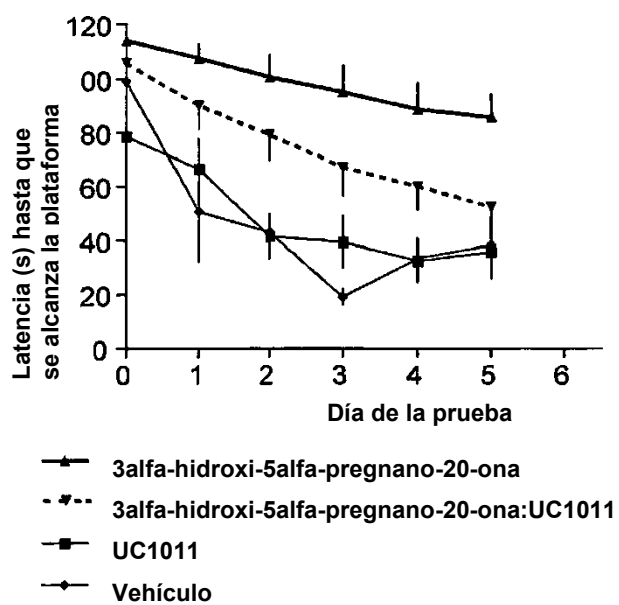
1. utilización de un esteroide seleccionado entre  
 3beta,20alfa-dihidroxi-5beta-pregnano,  
 3beta,21-dihidroxi-5beta-pregnan-20-ona,  
 5 3beta-hidroxi-5alfa-pregnan-11,20-diona, y  
 3beta-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona-acetato,  
 para la fabricación de una composición para utilización en terapia.
2. La utilización de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual dicha composición está destinada al tratamiento y/o la prevención de los trastornos del estado de ánimo inducidos por 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-esteroides.
- 10 3. La utilización de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual dicho producto terapéutico está destinado al tratamiento y/o la prevención de los efectos secundarios de la terapia postmenopáusica inducidos por los 3alfa-hidroxi-5alfa/beta-esteroides.
4. La utilización de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la cual dicha composición es la sal de sodio del esteroide seleccionado.
- 15 5. La utilización de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la cual dicha composición debe administrarse por una de las rutas de administración siguientes: intravenosa, nasal, rectal, intravaginal, percutánea y oral.
6. La utilización de acuerdo con la reivindicación 5, en la cual dicha composición debe administrarse por vía intravenosa.
- 20 7. La utilización de acuerdo con la reivindicación 5, en la cual dicha composición debe administrarse por vía nasal.
8. La utilización de acuerdo con la reivindicación 5, en la cual dicha composición es una preparación para administración intravenosa en dosis comprendidas en el intervalo de 0,2 a 200 mg por kg de peso corporal.
9. La utilización de acuerdo con la reivindicación 5, en la cual dicha composición es una preparación para administración intravenosa en dosis comprendidas en el intervalo de 20 a 100 mg por kg de peso corporal.



***Fig. 1***

*Fig. 2*



*Fig. 3*