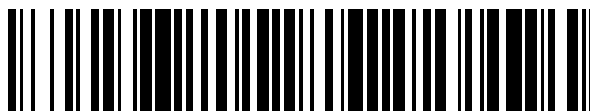


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 045**

51 Int. Cl.:

C07J 41/00 (2006.01)

C07J 43/00 (2006.01)

C07J 1/00 (2006.01)

A61K 31/565 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

A61P 5/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.07.2006 E 10006731 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.09.2014 EP 2390260**

54 Título: **Derivado éster de etinil estradiol**

30 Prioridad:

12.07.2005 US 698865 P

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

20.11.2014

73 Titular/es:

**WARNER CHILCOTT COMPANY, LLC (100.0%)
P.O. Box 1005 Union Street Km 1.1 00738-1005
Fajardo, US**

72 Inventor/es:

**KEOWN, JAMES;
KING, JOHN ALEXANDER;
MCILROY, JAMES WILLIAM;
GILLIGAN, CLAIRE y
ARMSTRONG, WILLIAM PAUL**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 523 045 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).

DESCRIPCION

Derivado éster de etinil estradiol

Antecedentes de la invención

Campo de la invención

- 5 El 17 β -estradiol libre es el estrógeno humano natural más activo. Sin embargo, debido a la pobre absorción y el extenso metabolismo de primer paso en el tracto gastrointestinal y el hígado que sigue a la absorción oral, generalmente no es activo por vía oral. Los métodos para incrementar la actividad han incluido el uso de fármacos micronizados para mejorar la absorción y el uso de profármacos tal como el estradiol-17-valerato y estrógenos equinos que son una combinación de derivados de sulfato y glucurónido.
- 10 Otro método para incrementar la actividad es alterar la estructura del 17 β -estradiol. El etinil-estradiol es uno de esos ejemplos. El grupo etinilo en la posición 17 reduce considerablemente el metabolismo de primer paso por el hígado comparado con 17 β -estradiol, haciendo posible que el compuesto sea más activo que el estrógeno natural, 17 β -estradiol.

- 15 El etinil-estradiol es el estrógeno más común usado en preparaciones anticonceptivas. Dada su incrementada potencia respecto del 17 β -estradiol se usa en dosis comparativamente más bajas (es decir, oralmente 15 hasta 50 μ g por día). También es más potente por otras rutas de administración, es decir, por vía vaginal donde se puede emplear a una dosis diaria de 15 μ g (véase Patente de EE.UU. N° 5 989 581). También ha sido usado en Terapia de Sustitución Hormonal aunque en una menor extensión que el 17 β -estradiol. Los documentos J. Med. Chem. Vol 21(7) pp 712-715 (1978), US-A-2 2 840 508, WO-A-03/082254 y US-A-2003/077297 describen todos etinilestradiol-3-ésteres como profármacos (ninguno de los cuales es acetoxiacetato-éster). El documento US-A-4 780 460 describe el 3,17-diacetoxiacetato-éster del estradiol.

- 20 Mientras el etinil-estradiol ha sido preferido al 17 β -estradiol, existen ciertas desventajas asociadas con el uso de etinil-estradiol. Por ejemplo, no todo el etinil-estradiol que se administra está biológicamente disponible. El etinil-estradiol se metaboliza en la pared del intestino y el hígado, lo que afecta a su biodisponibilidad. Además, su biodisponibilidad puede variar algo de un individuo a otro. Además, se ha observado que como el etinil-estradiol se metaboliza en el hígado, se produce la recirculación enterohepática.

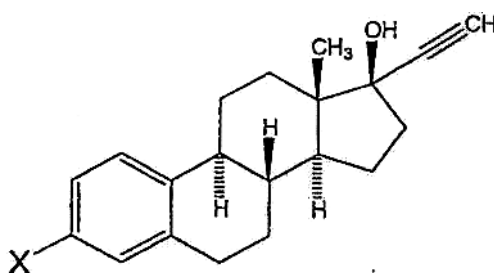
Un nuevo profármaco del etinil-estradiol, que mejore la biodisponibilidad sería altamente ventajoso.

Sumario de la invención

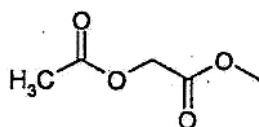
La presente invención es un derivado profármaco de etinil-estradiol de acuerdo con la fórmula I:

30

Fórmula I



y sus sales farmacéuticamente aceptables, donde X es



- 35 La presente invención incluye una unidad de dosis farmacéutica que comprende (a) el derivado profármaco de etinil-estradiol de acuerdo con la Fórmula I, y (b) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto de la presente invención, el compuesto reivindicado se proporciona para su uso en un método para proporcionar anticoncepción. El método comprende la etapa de administrar a un paciente que lo necesite, una cantidad eficaz del derivado del profármaco de etinil-estradiol de la invención, por un periodo de tiempo eficaz.

En otro aspecto más de la invención, el compuesto reivindicado se proporciona para su uso en un método para proporcionar terapia de tratamiento hormonal. El método comprende la etapa de administrar a un paciente que lo necesite, una cantidad eficaz del derivado profármaco de etinil-estradiol de la invención, por un periodo de tiempo eficaz.

5 Descripción detallada de la invención

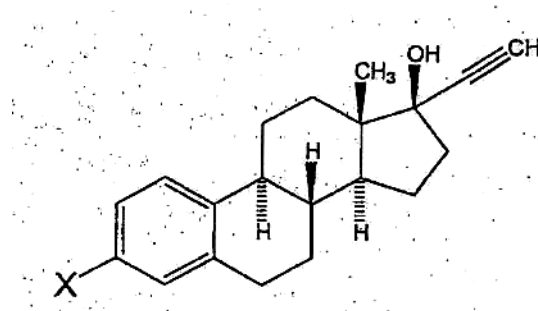
Para los propósitos de la presente invención, un profármaco es una entidad, que o bien comprende una forma inactiva de un fármaco activo o incluye un grupo químico que confiere características preferidas al fármaco.

Para los propósitos de la presente invención, se entiende que la temperatura ambiente es 25°C +/- 5°C.

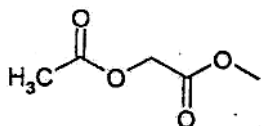
En la presente invención, el derivado profármaco de etinil-estradiol tiene la fórmula estructural:

10

Fórmula I



donde X es



15 En particular, X se une al compuesto etinil-estradiol en la posición 3'C del compuesto etinil-estradiol. Se debe entender que los compuestos de la inventiva de Fórmula I incluyen todas sus sales farmacéuticamente aceptables.

Tal como se usa en este texto, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal que retiene la eficacia biológica de los ácidos y bases libres de un compuesto específico y que no es biológicamente o de otra manera indeseable.

20 El derivado profármaco de etinil-estradiol de la presente invención puede estar combinado con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para formar una unidad de dosis farmacéutica.

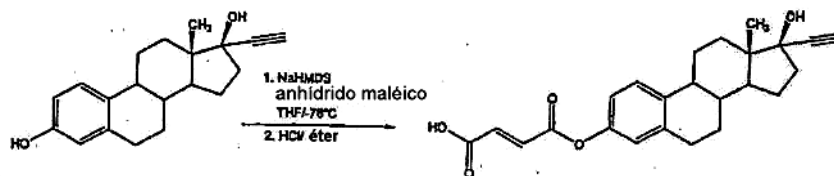
25 Los excipientes útiles en este texto incluyen una amplia variedad de aditivos, o ingredientes, como, cargas, diluyentes (sólido y líquido), polímeros biocompatibles (como organopolisiloxanos, poliuretanos y polimetilacrilatos), penetradores de la piel y mejoradores de la penetración, solubilizantes, lubricantes, estabilizantes, agentes de control de flujo, colorantes, agentes fluidificantes, agentes efervescentes, edulcorantes, aromatizantes, perfumes, y similares.

Otros esteroides, p.ej., progestágenos pueden estar incluidos en la unidad de dosis farmacéutica. Ejemplos de progestágenos incluyen noretindrona, drospirenona, trimegestona, levonorgestrel, desogestrel, 3-quetodesogestrel, gestodeno, demegestona, didrogesterona, medrogestona, medroxiprogesterona y sus ésteres y similares.

30 La unidad de dosis farmacéutica puede estar en forma ingerible oralmente, como comprimidos, cápsulas, comprimidos o cápsulas masticables, troches, suspensiones líquidas, píldoras, o formas de dosis de liberación controlada. Alternativamente, la unidad de dosis farmacéutica puede ser un sistema de administración transdérmico. O en otra realización la unidad de dosis farmacéutica puede ser una composición tópica como un gel, crema, ungüento, líquido y similares. O en una realización alternativa, la unidad de dosis farmacéutica puede diseñarse para administración vaginal p.ej., un anillo vaginal. Los profármacos esteroides de etinil-estradiol pueden sintetizarse usando los métodos descritos en este texto. Estos métodos pueden modificarse o se pueden emplear métodos sintéticos alternativos como se desee. Los métodos sintéticos empiezan típicamente con el etinil-estradiol como el material de partida, pero también pueden empezar con estrona. Se deberá entender, sin embargo, que donde se indica etinil-estradiol, se pueden usar derivados de etinil-estradiol.

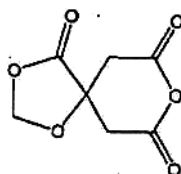
A modo de comparación, se puede formar un éster de etinil-estradiol del ácido fumárico de acuerdo con la secuencia de reacción 1. La reacción combina etinil-estradiol y anhídrido maléico en presencia de un catalizador básico, p.ej, hexametildisililamida de sodio (NaHMDS) y un disolvente, p.ej., tetrahidrofurano (THF) a -78°C . Los agentes desprotectores como ácido hidroclicórico (HCl) y éter se añaden luego para obtener el producto deseado.

5

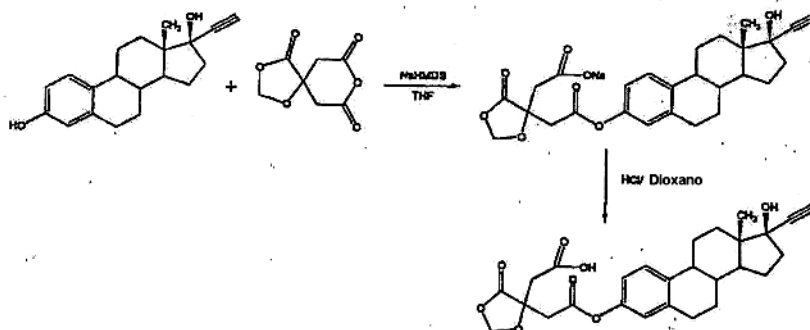


Secuencia de Reacción 1

A modo de comparación, la secuencia de reacción 2 proporciona una ruta para sintetizar un compuesto derivado éster de etinil-estradiol al reaccionar etinil-estradiol o uno de sus derivados con un compuesto que tiene la estructura

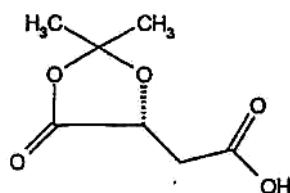


10 en presencia de NaHMDS, anhídrido maléico, y THF (-78°) para formar un compuesto intermedio, que reacciona luego con HCl/dioxano.

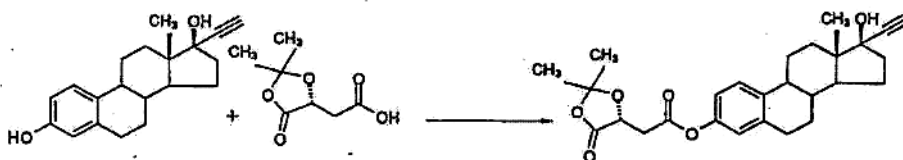


Secuencia de reacción 2

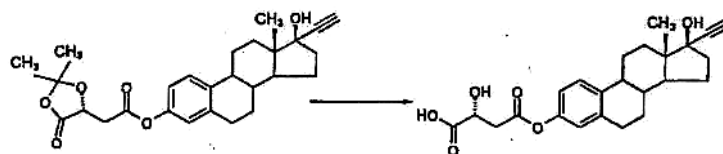
15 A modo de comparación, el compuesto profármaco puede sintetizarse al reaccionar etinil-estradiol directamente con un compuesto que tiene una estructura



El compuesto intermedio sufre una desprotección y forma un éster de etinil-estradiol de ácido málico, tal como se detalla en la secuencia de reacción 3.

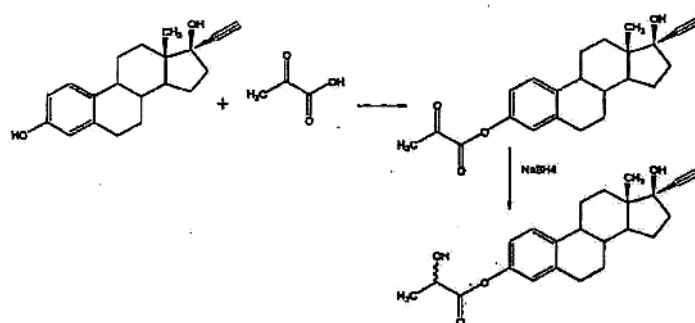


Seguido a la etapa de desprotección



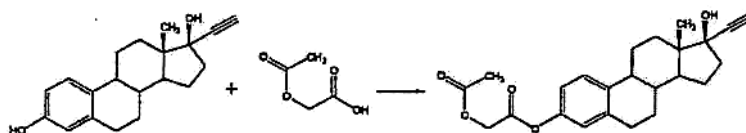
Secuencia de reacción 3

- 5 A modo de comparación, en la secuencia de reacción 4, el etinil-estradiol reacciona con ácido pirúvico. Se forma un compuesto intermedio, que luego se trata con un agente de desprotección, como borohidruro de sodio (NaBH_4). El compuesto resultante es el éster de etinil-estradiol del ácido láctico.



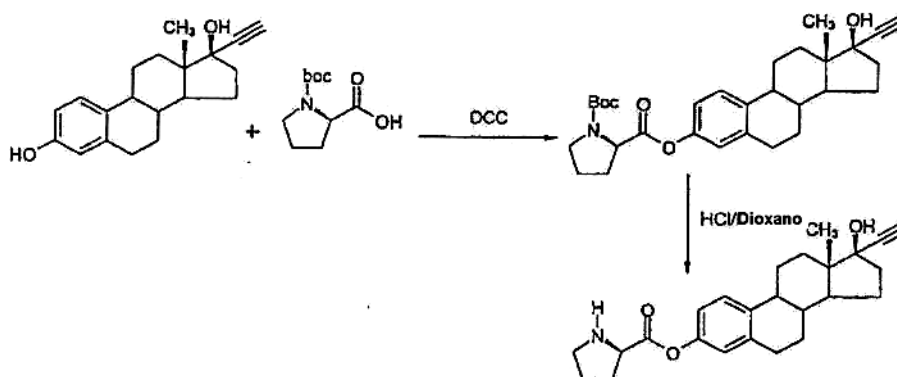
Secuencia de reacción 4

- 10 En la secuencia de reacción 5, se sintetiza un éster de etinil-estradiol del ácido acetoxiacético al hacer reaccionar el etinil-estradiol con ácido acetoxiacético.



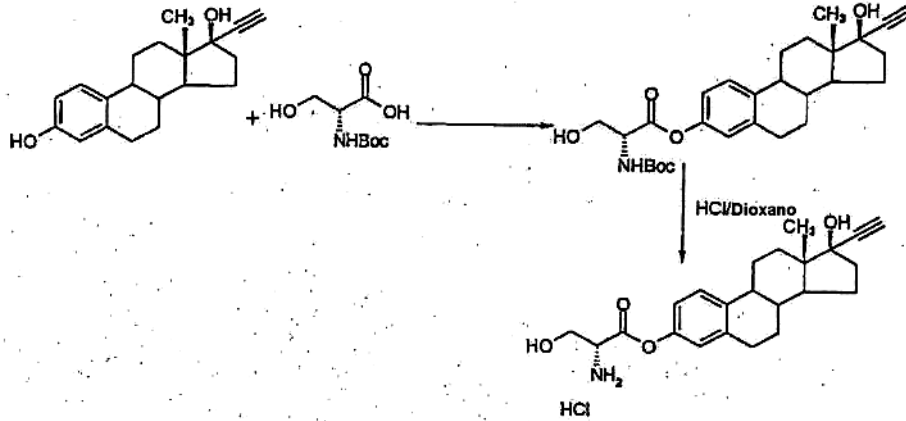
Secuencia de reacción 5

- 15 A modo de comparación, un derivado éster de etinil-estradiol prolinato puede formarse de acuerdo con la secuencia de reacción 6. El etinil-estradiol se combina con Boc-prolina en presencia de un agente de acoplamiento, p.ej., DCC, formando un compuesto intermedio. Luego se añade un agente de desprotección, como HCl/dioxano, para formar el derivado éster de etinil-estradiol prolinato deseado.



Secuencia de reacción 6

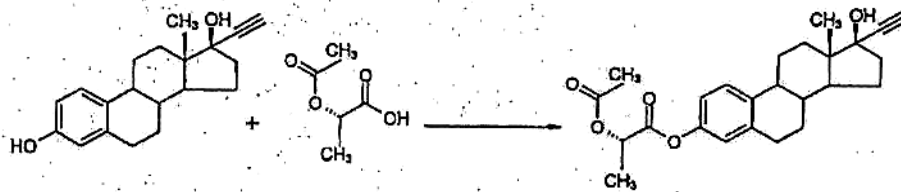
A modo de comparación, la secuencia de reacción 7 proporciona una ruta de síntesis para preparar un derivado éster de etinil-estradiol de serina. El etinil-estradiol se combina con Boc-serina. Se forma un compuesto intermedio que luego reacciona en presencia de un agente de desprotección, como HCl/dioxano, para producir el éster de etinil-estradiol de serina.



5

Secuencia de reacción 7

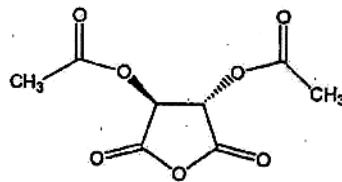
A modo de comparación, la secuencia de reacción 8 proporciona una ruta de síntesis para preparar un derivado éster de etinil-estradiol de ácido acetil-láctico. El etinil-estradiol se combina con ácido acetil láctico para formar el compuesto deseado.



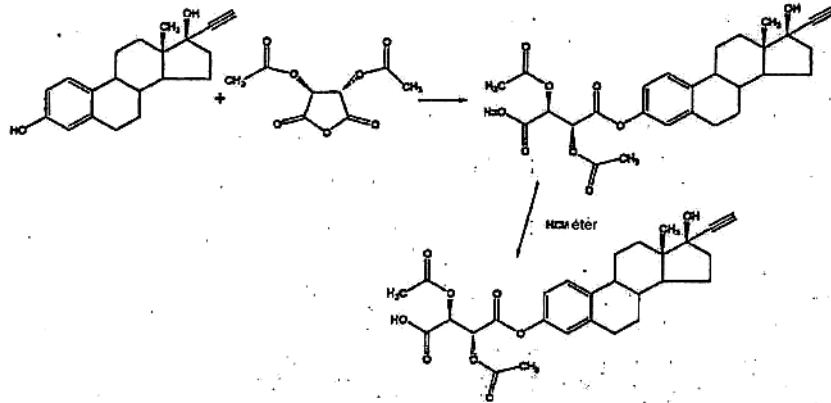
10

Secuencia de reacción 8

A modo de comparación, utilizando la secuencia de reacción 9, el etinil-estradiol se combina con un compuesto que tiene la estructura

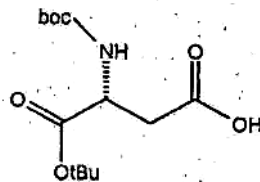


15 para formar un compuesto intermedio que luego se trata con un agente de desprotección, como HCl/éter, para dar éster de etinil-estradiol del ácido diacetiltartárico.

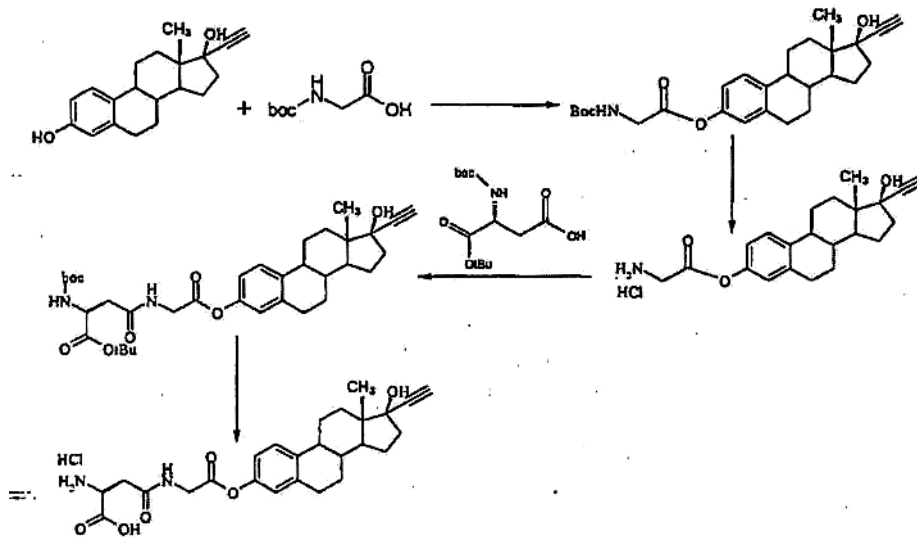


Secuencia de reacción 9

5 A modo de comparación, la secuencia de reacción 10 describe un procedimiento para sintetizar un éster de etinil-estradiol de Asp-Gly. El etinil-estradiol se combina con Boc-ácido aminoacético que forma un compuesto intermedio. Tal como se muestra en la secuencia de reacción 10, un compuesto que tiene la estructura



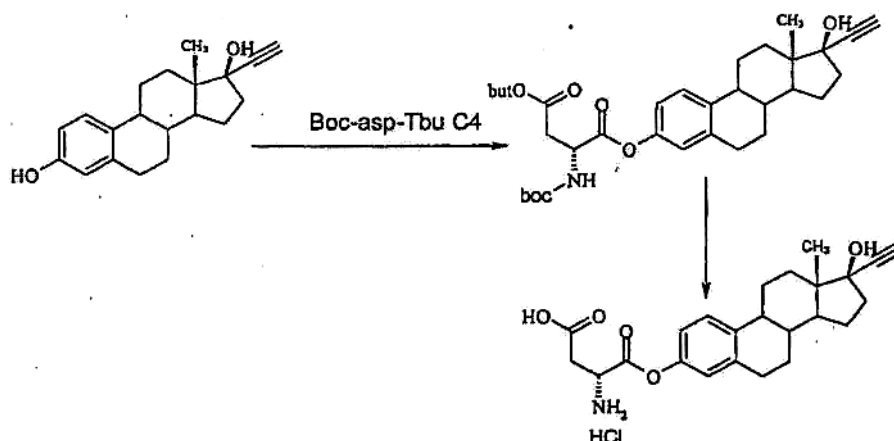
se añade al compuesto intermedio, que luego se trata con HCl para formar el derivado éster de etinil-estradiol como profármaco deseado.



10

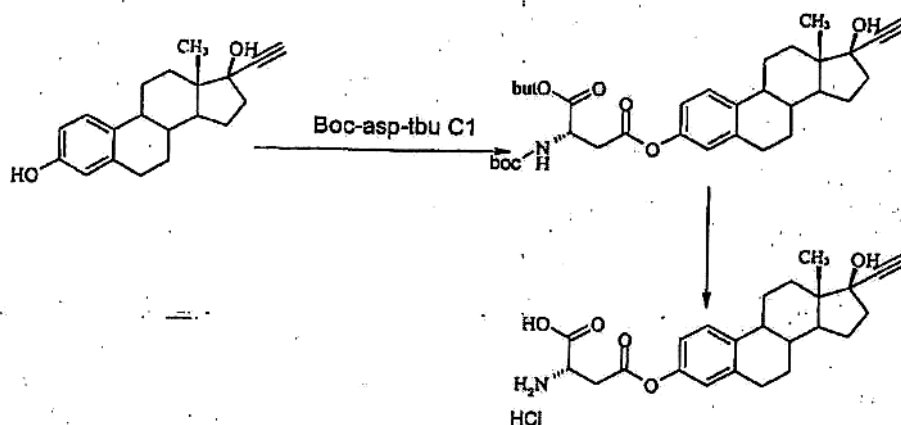
Secuencia de Reacción 10

A modo de comparación, la secuencia de reacción 11 empieza al combinar etinil-estradiol con Boc-ácido aspártico t-butil C₄. Esta combinación forma un compuesto intermedio, que luego se trata con un agente de desprotección, como HCl/dioxano para dar éster de etinil-estradiol del ácido aspártico.



Secuencia de Reacción 11

- 5 A modo de comparación, utilizando la secuencia de reacción 12, el etinil-estradiol se hace reaccionar con Boc-ácido aspártico t-butil C₁, que forma un compuesto intermedio. Un agente de desprotección, como HCl/dioxano se combina con el compuesto intermedio para formar el éster de etinil-estradiol del ácido aspártico deseado.



Secuencia de Reacción 12

- 10 Los agentes de acoplamiento que se pueden usar para sintetizar el derivado profármaco de etinil-estradiol de la presente invención, pueden ser por ejemplo, bis(4-nitrofenil)carbonato (b-NPC), N,N'-dicilohexil-carbodiimida (DCC), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (EDCI), y sus mezclas. Se pueden usar compuestos alternativos, mientras que cumplan el propósito pretendido.

En las reacciones de la síntesis descrita, se puede usar una base como catalizador. Las bases adecuadas incluyen, sin ser limitantes, 4-dimetilaminopiridina (DMAP), trietilamina, NaHMDS o sus mezclas.

- 15 Los agentes de desprotección pueden usarse en las reacciones de la síntesis cuando se necesiten. Los ejemplos no limitantes incluyen HCl, dioxano, éter, borohidruro de sodio (NaBH₄), y sus mezclas como, por ejemplo, ácido acético:THF:agua.

Los disolventes que se pueden usar en las reacciones de la síntesis son por ejemplo, tetrahidrofurano (THF), metanol, piridina, cloroformo, diclorometano (DCM), y similares. Sin embargo, se debe de señalar que muchos otros disolventes orgánicos pueden ser adecuados.

- 20 Para incrementar la pureza del derivado profármaco de etinil-estradiol, se puede tratar el profármaco a una o más etapas de lavado, una o más etapas de secado, y/o una etapa de recristalización.

La etapa de lavado puede usarse para enjuagar el precipitado que se forma por el derivado profármaco de etinil-estradiol. Como se señala, se pueden usar una o más etapas de lavado. Agua, hidróxido de sodio, o cualquier alternativa adecuada puede usarse generalmente con el propósito de lavados.

Como se ha señalado anteriormente, la pureza puede incrementarse al someter el derivado profármaco de etinil-estradiol a una o más etapas de secado. La etapa de secado puede llevarse a cabo por varios métodos, incluidos sin ser limitantes, secado por aire, secado a vacío, secado en horno, filtración, y similares. El secado puede mejorarse al usar un agente de secado como sulfato de magnesio para ayudar en el secado del producto.

5 El derivado profármaco de etinil-estradiol de la presente invención puede usarse para proporcionar anticoncepción. Una cantidad terapéuticamente eficaz del derivado profármaco de etinil-estradiol de la presente invención se administra a un paciente que lo necesite, durante un periodo de tiempo eficaz. Preferiblemente, el profármaco se administra en combinación con un progestágeno.

10 El derivado profármaco de etinil-estradiol de la presente invención puede usarse también para proporcionar una terapia de tratamiento hormonal. Tal método de tratamiento debería comprender la etapa de administración a un paciente que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado profármaco de etinil-estradiol de la invención, durante un periodo de tiempo eficaz.

15 El profármaco de etinil-estradiol de la presente invención se administra en una "cantidad terapéuticamente eficaz". Se entiende que significa una cantidad suficiente de un compuesto o una unidad de dosis que modificará positivamente los síntomas y/o estado a tratar. La cantidad terapéuticamente eficaz puede determinarse rápidamente por aquellos expertos en la técnica, pero por supuesto dependerá de varios factores. Por ejemplo, se debería considerar el estado y severidad del estado a tratar, la edad, peso corporal, salud general, dieta, y estado físico del paciente a tratar, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia simultánea, los excipientes farmacéuticamente aceptables particulares utilizados, el tiempo de administración, método de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos, y cualquier otros factores relevantes.

20 El profármaco de la invención se administra preferiblemente por vía oral, transdérmica, tópica o vaginal. Las formas de dosis preferidas son comprimidos, geles, cremas o anillos vaginales.

25 El derivado profármaco de etinil-estradiol de la presente invención y otros ésteres no reivindicados descritos en este texto han sido caracterizados usando varios métodos analíticos. Por ejemplo, la cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC por sus siglas en inglés) se usó para establecer la pureza del producto sintetizado. Se usaron la resonancia magnética nuclear (RMN) de ¹H y ¹³C, espectroscopia de masas e infrarrojo (IR), para verificar su estructura. Además, el producto fue más caracterizado al determinar su punto de fusión.

30 Las realizaciones específicas de la invención se demostrarán ahora en referencia a los ejemplos siguientes. Se entenderá que estos ejemplos están descritos solamente con el fin de ilustrar la invención y no deben tomarse de ninguna manera como límite al alcance de la presente invención.

Ejemplo 1

35 El Ejemplo 1 proporciona medidas de estabilidad, solubilidad y proporción de hidrólisis para el acetoxi-acetato de etinil-estradiol. La solubilidad se llevó a cabo en agua. Toda la estabilidad se condujo a 40°C/75% HR, siendo ensayado el profármaco a tiempos específicos para la degradación en el compuesto de origen, etinil-estradiol. Los tiempos para la estabilidad fueron T=0 meses, T=2 semanas, T=1 mes, T=3 meses y T=6 meses.

Los estudios de hidrólisis se refieren a la relación de hidrólisis al fármaco de origen, etinil-estradiol. La hidrólisis se condujo de la siguiente manera:

- (1) se combinaron 1 mL de una disolución que contenía el profármaco, 2,8 mL de agua y 0,1 mL de NaOH 0,5N;
- 40 (2) la solución resultante se agitó durante 10 segundos;
- (3) luego la mezcla se dejó estar durante intervalos de tiempo específicos (p.ej. 5 minutos, 15 minutos, etc.);
- (4) luego la mezcla se neutralizó con 0,1 mL de un tampón; y
- (5) las soluciones se inyectaron finalmente para cuantificar la desaparición del profármaco y la formación del compuesto de origen.

45 Los resultados de estos estudios sobre el acetoxiacetato de etinil-estradiol, que puede prepararse de acuerdo con la secuencia de reacción 5, se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Monómero Fármaco	Solubilidad	Investigación	Ensayo		
			T=0	T=2 semanas	T=1 mes
acetoxiacetato de etinil-estradiol	2,0 µg/mL	Hidrólisis 100% (5 min)	97,8	97,2	97,0

ES 2 523 045 T3

Lo siguiente describe las condiciones utilizadas para el análisis de este profármaco. El análisis se llevó a cabo usando cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC). El tiempo de retención para el acetoxiacetato de etinil-estradiol fue aproximadamente 15,0 minutos usando estas condiciones.

	Columna:	Zorbex SB-C18 5 μ m, 4.6 x 250 mm
5	Flujo:	1,0 mL/min
	Temperatura:	Ambiente
	Longitud de Onda:	210 nm
	Volumen de inyección:	10 μ L
	Disolvente de la muestra:	MeCN (acetonitrilo)
10	Tiempo de retención:	~15,0 minutos

Tal como se ve en la Tabla 1 anterior, el acetoxiacetato de etinil-estradiol tiene una solubilidad de 2,0 μ g/ml en agua, y 100% de este compuesto se hidroliza a etinil-estradiol en 5 minutos (según los métodos descritos anteriormente). Después de un mes a 40°C/75% HR, 97% del compuesto todavía existe como acetoxiacetato de etinil-estradiol.

Ejemplo comparativo 2

- 15 Los resultados de solubilidad, proporción de hidrólisis y estabilidad para el lactato-acetato de etinil-estradiol, que puede prepararse de acuerdo con la secuencia de reacción 8, se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

Monómero Fármaco	Solubilidad	Investigación Hidrólisis	Ensayo (%)			
			T=0	T=1 M	T=3M	T=6 M
Lactato-acetato de etinil-estradiol	2,4 μ g/mL	100% (5 min)	94,43	93,67	95,91	95,89

- 20 Lo siguiente describe las condiciones utilizadas para el análisis de este profármaco. El análisis se llevó a cabo usando HPLC. El tiempo de retención para el lactato-acetato de etinil-estradiol fue aproximadamente 11,0 minutos usando estas condiciones.

	Columna:	Symmetry Shield RP ₁₈ 5 μ m, 4.6 x 250 mm
	Flujo:	1,0 mL/min
	Temperatura:	Ambiente
25	Longitud de Onda:	210 nm
	Volumen de inyección:	10 μ L
	Disolvente de la muestra:	MeCN (acetonitrilo)
	Tiempo de retención:	~11,0 minutos

- 30 Tal como se puede ver en la Tabla 2, la solubilidad del lactato-acetato de etinil-estradiol fue de 2,4 μ g/ml. De los estudios de solubilidad, 100% de este compuesto se hidroliza a etinil-estradiol en 5 minutos (según los métodos descritos anteriormente). Después de 6 meses a 40°C/75% HR, 95,9% del compuesto todavía existe como profármaco.

Ejemplo comparativo 3

- 35 Los resultados de estabilidad de N-acetilprolina de etinil-estradiol, que puede prepararse según la secuencia de reacción 6, se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

Monómero Fármaco	Ensayo (%)	
	T=0	T=2 semanas
Acetil-prolinato de etinil-estradiol	97,2	96,6

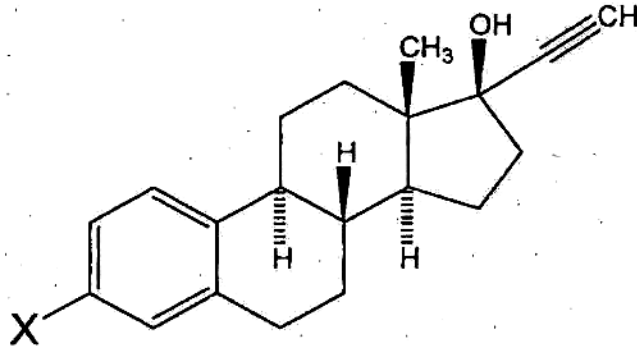
- 40 Lo siguiente describe las condiciones utilizadas para el análisis del profármaco. El análisis se llevó a cabo usando HPLC. El tiempo de retención para el N-acetilprolina de etinil-estradiol fue aproximadamente 15,0 minutos usando estas condiciones.

ES 2 523 045 T3

	Columna:	Luna C18 5 μm , 250 mm x 4.6 mm
	Flujo:	1,0 mL/min
	Temperatura:	Ambiente
	Longitud de Onda:	210 nm
5	Volumen de inyección:	10 μL
	Disolvente de la muestra:	MeCN:H ₂ O (50:50)
	Tiempo de retención:	~15,5 minutos
	Fase móvil:	MeCN/ácido fórmico 0,1 M (50:50)
10	Tal como se puede ver en la Tabla 3, después de 2 semanas a 40°C/75% HR, el 96,6% del compuesto existe todavía como profármaco.	

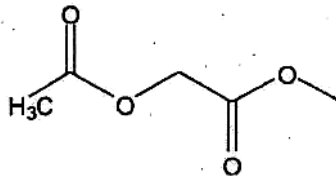
REIVINDICACIONES

1. Un derivado de etinil-estradiol que tiene la fórmula siguiente:



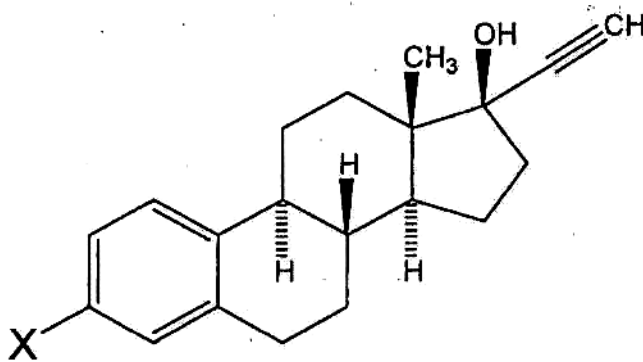
y sus sales farmacéuticamente aceptables

5 donde X es



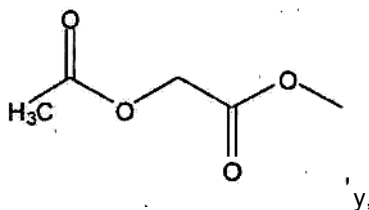
2. Una unidad de dosis farmacéutica que comprende:

(a) un derivado de etinil-estradiol que tiene la fórmula siguiente:



10 y sus sales farmacéuticamente aceptables

donde X es



(b) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

3. El derivado de etinil-estradiol de la reivindicación 1, para uso para proporcionar anticoncepción, comprendiendo el uso la etapa de:

administrar a un paciente que lo necesite, una cantidad eficaz de dicho derivado de etinil-estradiol de la reivindicación 1, durante un periodo de tiempo eficaz.

5 4. El derivado de etinil-estradiol de la reivindicación 1, para uso para proporcionar terapia de tratamiento hormonal a un paciente que lo necesite, comprendiendo el uso la etapa de:

administrar a dicho paciente que lo necesite, una cantidad eficaz de dicho derivado de etinil-estradiol de la reivindicación 1, durante un periodo de tiempo eficaz.