

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 047**

51 Int. Cl.:

<b>A61P 15/00</b>	(2006.01) <b>A61K 9/20</b>	(2006.01)
<b>A61P 35/00</b>	(2006.01) <b>A61K 9/48</b>	(2006.01)
<b>A61P 21/00</b>	(2006.01) <b>A61K 9/00</b>	(2006.01)
<b>A61P 19/04</b>	(2006.01)	
<b>A61P 19/10</b>	(2006.01)	
<b>A61P 19/00</b>	(2006.01)	
<b>A61P 9/10</b>	(2006.01)	
<b>A61K 31/568</b>	(2006.01)	
<b>A61K 9/10</b>	(2006.01)	
<b>A61K 9/02</b>	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.11.2008 E 12194964 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2015 EP 2564900**

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

30 Prioridad:

**13.11.2007 US 2817 P**  
**13.11.2007 EP 07022016**

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

**14.08.2015**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**WINDISCH, MARTIN**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**Observaciones :**

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

**ES 2 543 047 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 C-19 para usos terapéuticos

La presente invención se refiere a usos novedosos de compuestos esteroides C-19, en particular a esteroides C-19 que tienen una estructura androsten-17-(OR<sub>4</sub>)-3-ona para usos terapéuticos particulares, donde R<sub>4</sub> es hidrógeno o un alquilo, arilo, acilo, sustituido o no sustituido, o cualquier otro grupo que lleva a hidroxilo al ser biológicamente metabolizado o químicamente desprotegido. La presente invención se refiere en particular a esteroides C-19 seleccionados que tienen propiedades especiales útiles para ciertas aplicaciones terapéuticas. Las aplicaciones terapéuticas según la presente invención incluyen particularmente conceptos que hacen uso de ciertos efectos divulgados de los compuestos esteroides C-19 mencionados, basados en el bloqueo del receptor de andrógeno (RA) en contra el enlace del andrógeno natural dihidrotestosterona (DHT), al mismo tiempo evitando sobre todo un efecto inhibitorio directo sobre la aromatasa, como se describirá más adelante.

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

El estudio de la 5-alfa reductasa y de la naturaleza de su expresión específica del tejido en el contexto de la generación de DHT en el cuerpo ha llevado al desarrollo de moduladores selectivos antiandrógenos y no esteroideos del receptor de andrógeno (SARMs) para influenciar los niveles de testosterona y dihidrotestosterona. Solamente las células que expresan esta enzima pueden producir por sí mismas cantidades suficientes de DHT. Por ejemplo sustancias tales como el esteroide finasterida y los no esteroides bicalutamida y flutamida se han usado ampliamente.

Bicalutamida puede suprimir los efectos secundarios osteoporóticos de la terapia de privación de andrógeno para el cáncer de próstata pero no tiene ningún efecto intrínseco anabólico. Hasta ahora no se conoce ninguna sustancia que sea capaz de extinguir los efectos androgénicos de DHT en la medida de lo posible o incluso completamente, y que tenga efectos anabólicos al mismo tiempo. La aproximación más cercana a este objetivo consiste en sustancias capaces de aumentar el peso del músculo elevador del ano en ratas castradas y aumentar solo ligeramente el peso de la próstata encogida.

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

El documento WO03/026568 se refiere a compuestos de fórmula I general dada como moduladores del receptor de andrógeno adecuados para el tratamiento de afecciones causadas por una deficiencia de andrógeno o que pueden ser mejoradas por administración de andrógeno.

Por esto el objetivo de la presente invención es proporcionar opciones mejoradas a una gama de aplicaciones valiosas para controlar e influenciar mejor estados patológicos o de enfermedad asociados con un deterioro del equilibrio hormonal o de la función hormonal.

Para alcanzar este objetivo la presente invención proporciona compuestos específicos esteroides C-19 y una composición farmacéutica para usar en la profilaxis y/o el tratamiento del carcinoma de próstata como se detalla en las reivindicaciones adjuntas 1 y 10. En el marco de estas aplicaciones se hace uso de propiedades particulares que se ha encontrado que están asociadas con compuestos esteroides C-19 específicamente seleccionados. Realizaciones preferidas serán detalladas en las reivindicaciones dependientes.

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

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

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

La testosterona difunde desde la circulación al citoplasma de cualquier célula. Dependiendo de las enzimas presentes en el citoplasma y de sus actividades una parte se metaboliza a estradiol por la aromatasa, una parte se

reduce a DHT (5-alfa reductasa), y una parte queda como testosterona (T). Tanto T como DHT se pueden unir al receptor androgénico y activarlo, aunque DHT hace esto con un efecto más potente y prolongado. Cuando DHT (o T) se unen al receptor una parte de la proteína es escindida. La combinación RA-DHT dimeriza al combinar con un segundo RA-DHT, las dos están fosforiladas, y el complejo entero se mueve al núcleo celular y se une a elementos de respuesta androgénicos en la región promotora de genes diana sensibles a andrógeno. El efecto transcripcional está amplificado o inhibido por coactivadores o corepresores.

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

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

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

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

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

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

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

La isozima tipo 1 no se puede detectar en el feto, se expresa transitoriamente en la piel y el cuero cabelludo de recién nacidos, y se expresa permanentemente en la piel desde la pubertad. La isozima tipo 2 se expresa transitoriamente en la piel y el cuero cabelludo de recién nacidos. Tipo 2 es la isozima predominante que se puede

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

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

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

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

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

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

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

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

los siguientes efectos o propiedades, solos o combinados:

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

5

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

10

15

20

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

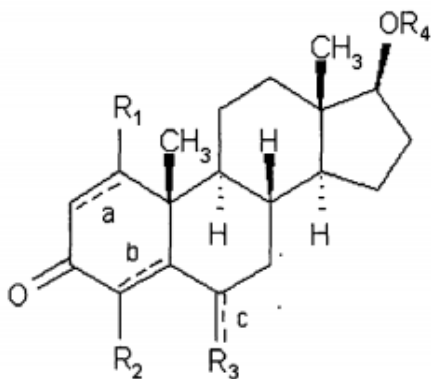
25

30

35

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

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



donde

40

a, b y c respectivamente indican, independientemente uno del otro, un enlace simple o un enlace doble, a condición de que por lo menos uno de a, b y c representa un enlace doble, y a condición de que si a es un enlace simple y b es un enlace doble R<sub>2</sub> no es H;

R<sub>1</sub> es hidrogeno o alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>;

R<sub>2</sub> es OR<sub>5</sub>, donde R<sub>5</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> de cadena recta o ramificada;

R<sub>3</sub> es, en caso de que c sea un enlace simple, hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, o en caso de que c sea un enlace doble, CHR<sub>5</sub>, donde R<sub>5</sub> es igual que se ha definido arriba;

- 5 R<sub>4</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, fenilo no sustituido o sustituido por alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo acilo COR<sub>6</sub> (R<sub>6</sub> siendo hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> de cadena recta o ramificada, fenilo o benzoilo respectivamente no sustituido o sustituido por alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>), o cualquier grupo que lleva a hidroxilo al ser metabolizado biológicamente o desprotegido químicamente; y sales de los mismos.

- 10 En términos de una consistencia preferida para asegurar que no sean aromatizados, a la vez asegurando una fuerte afinidad al RA pero también teniendo el potencial de satisfacer las condiciones (iv) a (vi) mencionadas arriba, se seleccionan preferiblemente compuestos en los que b es un enlace doble, R<sub>2</sub> es hidroxilo y/o R<sub>3</sub> es un grupo metileno, y R<sub>4</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> o un grupo acilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>. Se prefiere particularmente 4,17□-dihidroxiandrost-4-en-3-ona (4-hidroxitestosterona; 4OHT) (donde a es un enlace simple, b es un enlace doble y c es un enlace simple, R<sub>2</sub> es OH y R<sub>4</sub> es hidrógeno) y los ésteres correspondientes en los que R<sub>4</sub> está definido como  
15 arriba y sus sales.

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

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

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

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

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

- 45 La descripción de US 2,762,818 A no va más allá de usar 4-hidroxitestosterona y sus ésteres para tratar un estatus de deficiencia androgénica en sí mismo como implicación médica. No se menciona el hecho de que la sustitución en C-4 evite la aromatización a estrógenos o que impida efectos virilizantes de esta sustancia proviniendo de una 5-alfa reducción a DHT. Estas posibilidades metabólicas inmanentes a testosterona no han sido conocidas a estas alturas (1956). No hubo ni la intención ni un descubrimiento que sugiriese una actividad bloqueadora de andrógeno de la cual se podrían haber deducido los usos según la presente invención. Además, US 2003/0229063 A aborda bajos cocientes andrógeno a estrógeno en varones (lo que lleva a trastornos endocrinos) y solamente con este propósito trata de utilizar 4-hidroxitestosterona basado en un afirmado efecto inhibitorio directo en la aromatasa sola con la intención de reducir niveles de estrógeno.

- 55 En WO 2005/062760 se discuten posibles roles del receptor androgénico (RA) en la carcinogénesis en la próstata y en el cáncer de mama, y se presentan métodos para diagnosticar el cáncer de mama a través de una evaluación de la presencia del RA. Sin embargo, en términos de conceptos terapéuticos, WO 2005/062760 se limita a controlar el

RA mismo, no la actividad mediada por andrógeno, en el contexto del desarrollo de las glándulas mamarias inhibiendo la actividad del RA. Por otra parte, US 2003/0199487 A1 busca de aumentar gradualmente los niveles androgénicos para el fomento de masa libre de grasa y del rendimiento atlético sin los efectos secundarios asociados con DHT, a través de un metabolito de 4-hidroxiandrostendiona y de la hormona precursora de 4-androstendiona.

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

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

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

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

Un compuesto particularmente preferido de la presente invención, 4-hidroxitestosterona, ha sido divulgado por ejemplo en US 2,762,818 A y está comercialmente disponible (p. ej. en Bulk Nutrition, Graham, NC, EEUU – véase [bulknutrition.com](http://bulknutrition.com) para información más detallada; WINKOS GmbH D-79189 Bad Krozingen, Alemania). Los derivados, particularmente los ésteres y sales del preferido 4,17 $\alpha$ -dihidroxiandrostano-4-en-3-ona, incluyen grupos éster adecuados tales como grupos acilo de cadena recta, cadena ramificada o cíclicos o aromáticos como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, pentanoilo, hexanoilo, heptanoilo y benzoilo, pero no se limitan a ellos. Los ésteres se pueden formar con el grupo hidroxilo en 4 y/o 17, preferiblemente con el grupo hidroxilo en 17. Sus sales y ésteres se pueden preparar también a través de métodos conocidos (véase p. ej. US 2,762,818 A).

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

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

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

Para un uso tópico la composición se puede formular incluyendo por ejemplo aceites vegetales y grasas tales como aceite de almendra, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de hueso de melocotón, aceite de ricino; extractos de plantas; aceites esenciales; además ceras vegetales y aceites sintéticos y de origen animal; grasas y ceras tales como ácido esteárico y ésteres estearato, ácido láurico y ésteres láuricos, ésteres de sorbitano, alcoholes cetearílicos; lecitina, alcoholes lanolínicos, caroteno, fragancias, alcoholes mono- o polihidroxilados, urea, tensioactivos tales como Proloxamers, Tweens y similares; conservantes y colorantes etc. Se prefiere la formulación como emulsión de aceite en agua o de agua en aceite.

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

#### **Profilaxis y/o tratamiento de cáncer de próstata**

- 45 No hay un aumento evidente en los índices de cáncer en ensayos clínicos con suplemento de testosterona en varones normales o varones con mayor riesgo de cáncer de próstata, ninguna relación entre el riesgo de cáncer de próstata con los niveles de testosterona en el suero en múltiples estudios longitudinales, y no se reduce el riesgo de cáncer de próstata en varones con poca testosterona, Poca testosterona en el suero y una edad joven predicen malos resultados en cáncer de próstata metastásico.
- 50 Estrategias convencionales para prevenir el cáncer de próstata incluyen la reducción de grasa en la dieta y suplementos con vitaminas D y E y selenio. Intervenciones farmacológicas comprenden hasta ahora inhibidores de la ciclooxigenasa, antiestrógenos, y en particular inhibidores de la 5-alfa reductasa. En el Prostate Cancer Prevention Trial un total de 18.882 varones con más de 55 años con un nivel de PSA en suero de menos de 3,0 ng/ml han sido aleatorizados para recibir o bien 5 mg/día de finasterida o placebo durante 7 años. A pesar de una reducción de 25 % de cánceres de próstata en el grupo de tratamiento la discusión de los resultados ha sido



controvertida. La crítica se debía sobre todo a la observación de significativamente más cánceres de grado alto en el grupo de finasterida.

La terapia antihormonal del cáncer de próstata consiste en sustancias que bloquean el receptor androgénico, solas o combinadas con análogos de la GnRH. Estos pequeños péptidos interrumpen la secreción de gonadotropina desde la glándula pituitaria. El testículo es entonces incapaz de producir testosterona. Teóricamente se mantiene la conversión de DHEA en testosterona. De hecho la testosterona intraprostática está reducida solamente de aproximadamente 75 %, DHT de aproximadamente 90 %. Intentos anteriores con sustancias que bloquean el receptor androgénico no son perjudiciales para los huesos pero causan ginecomastia en el 40 % de los pacientes. Los análogos de la GnRH llevan a osteoporosis. Después de un tiempo, el carcinoma es capaz de crecer independientemente de los andrógenos. Si el carcinoma está localizado la “espera vigilante” es una opción de tratamiento. Solamente es razonable para pacientes de 70 años de edad o mayores con tumores de poco riesgo o para aquellos de 80 años de edad o mayores con tumores de riesgo medio. En la espera vigilante los doctores monitorizan activa y cuidadosamente al paciente buscando señales de que el cáncer haya empeorado, tratando síntomas de la enfermedad cuando ocurren. Durante esta fase hay que monitorizar PSA, el tamaño de la glándula y la histología.

En el concepto de la presente invención esta espera vigilante se puede suplementar de manera valiosa con la administración del compuesto de la invención. Este compuesto y en particular 4-hidroxitestosterona puede bloquear el receptor androgénico, inhibir la 5-alfa reductasa y bajar los niveles de gonadotropina. De esta manera el fenómeno de ginecomastia se puede aliviar adicionalmente.

A causa de la ausencia virtual de efectos no deseados los compuestos de la invención pueden acompañar cualquier otra terapia en cualquiera etapa de la enfermedad de cáncer de próstata. En el caso de la espera vigilante es más adecuado usarlos como formulación tópica sobre la piel o la mucosa, respectivamente, afectada por la enfermedad. También se formula muy adecuadamente como supositorio.

Otro concepto prometedor se basa en la evaluación comparativa entre DHT y los compuestos de la presente invención. DHT es capaz de suprimir el crecimiento de ciertas células de cáncer de mama en cultivo, mientras se ha demostrado que 4-hidroxitestosterona es incluso más efectivo. Es creíble que 4-hidroxitestosterona y sus análogos son capaces de retardar el crecimiento de células de cáncer de próstata ya que DHT inhibe la proliferación de una variante de la línea celular de cáncer de próstata humano LNCaP. Este efecto fácilmente puede ser cierto también para cáncer independiente de hormonas.

### **Ginecomastia asociada con cáncer de próstata**

En varones que consumen cantidades sustanciales de esteroides anabólicos (p. ej. fisicoculturistas y exponentes de forma física general) crecen muchas veces paradójicamente pechos parecidos a los femeninos aunque su grasa corporal está reducida a aproximadamente 8 – 10 % (normalmente 15 %). Solamente esteroides que fomentan estradiol o estrona pueden generar estas “tetras de perra”. La ginecomastia es una situación común, con una proliferación del componente glandular del pecho masculino secundario por un desequilibrio en las hormonas sexuales en el tejido mamario. La administración de esteroides anabólicos durante períodos prolongados puede causar un exceso de estrógenos circulantes a través de la conversión de testosterona en estrógeno. Un efecto prominente de estrógeno sobre el pecho puede producir un agrandamiento del pecho ya que los dos receptores de estrógeno y andrógeno están presentes en el tejido de la ginecomastia. La preferencia del tejido de pecho indica que la aromatasa se expresa en varones preferiblemente en el tejido del pecho. Convencionalmente se usa DHT en preparaciones tópicas para controlar la ginecomastia. Aparentemente el receptor androgénico otorga una defensa en contra la acumulación local de grasa corporal.

Bloqueadores androgénicos convencionales usados en la terapia del carcinoma de próstata causan también ginecomastia (en monoterapia causan ginecomastia en aproximadamente 49% de los pacientes, mientras que en combinación con agonistas de la GnRH esta cifra baja a 20%). Los agonistas de la GnRH por sí mismos han causado ginecomastia en 9% de los pacientes. Esto indica que niveles aumentados de testosterona como en fisicoculturistas junto con LH aumentado causan ginecomastia ya que LH estimula la producción local de estrógenos. Aparentemente los agonistas de la GnRH causan ginecomastia por sí mismos ya que ni la testosterona ni la LH han aumentado. El sustrato para esta producción local de testosterona es más probablemente DHEA. Los receptores de la LH están presentes en muchos tejidos tales como la piel y el pecho. Los receptores de la GnRH también están presentes en el pecho (Harrison et al., Endocr Relat Cancer. 11(4): 725-748 (2004)). Convencionalmente se ha tratado la ginecomastia también sistémicamente ya sea con el inhibidor no esteroide de la aromatasa letrozol o ya sea con el modulador del receptor estrogénico selectivo tamoxifeno. Solamente el tratamiento con modulación / bloqueamiento del receptor estrogénico ha demostrado cierto éxito. Esto indica que el potencial de inactivación de la aromatasa que es inherente p. ej. a 4-hidroxitestosterona no sería de mayor importancia para el tratamiento de ginecomastia en pacientes sometidos a un tratamiento de cáncer de próstata.

Ya que los compuestos usados de acuerdo con la presente invención han demostrado actividades anabólicas sin ser androgénicos ellos mismos, resulta razonable que los efectos de alivio de la ginecomastia en pacientes sometidos a un tratamiento de cáncer de próstata con medicamentos que bloquean el RA, provienen de un control de la

retroalimentación negativa de la secreción de gonadotropina por la glándula pituitaria y de este modo, eventualmente reduce los niveles de la LH sistémicamente y de los estrógenos localmente. Esto aplica particularmente para 4-hidroxitestosterona y sus sales y ésteres reivindicados.

5 La presente invención se ilustra adicionalmente con la descripción de los siguientes ejemplos que tienen propósitos ilustrativos.

**Ejemplo 1**

El compuesto de la presente invención puede ser sintetizado como sigue.

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

**Ejemplo 2**

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

	4-hidroxi-17 $\beta$ -acetil-androst-4-en-3-ona	4,5 g
	alcohol cetearílico	7,5 g
	cera de parafina	3,0 g
20	carbómero de sodio	2,5 g
	miristato isopropílico	6,0 g
	monoestearato de sorbitán	1,0 g
	polisorbato 20	3,0 g
	alcohol estearílico	2,0 g
25	dimetil isosorbitol (Arlasolve DMI)	5,0 g
	agua purificada hasta	100,0 g

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

**Ejemplo de referencia 3**

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

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

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

**Ejemplo de referencia 4**

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

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

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

4-hidroxi-17 $\beta$ -acetiloxi-androst-4-en-3-ona (éster 17-acético de 4-hidroxitestosterona) se puede usar en vez de 4-hidroxitestosterona en la cantidad indicada.

#### **Ejemplo 5**

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

4,17 $\beta$ -dihidroxiandrost-4-en-3-ona	250 g
lactosa	800 g
almidón de maíz	415 g
polvo de talco	30 g
15 estearato de magnesio	5 g

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

#### **Ejemplo de referencia 6**

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

4,17 $\beta$ -dihidroxiandrost-4-en-3-ona	10 g
lactosa	80 g
almidón de maíz	5 g
30 estearato de magnesio	5 g

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

#### **Ejemplo de referencia 7**

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

17 $\beta$ -hidroxi-6-metilenandrost-1,4-dieno	2,5 g
propilenglicol	25,0 g
miristato isopropílico	6,0 g
40 monoestearato de sorbitán	1,0 g
polisorbato 80	2,0 g
alcohol estearílico	2,0 g

ácido hialurónico	0,1 g
agua purificada hasta	100,0 g

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

**Ejemplo de referencia 8**

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

10	4-hidroxi-17 $\beta$ -propioniloxi-androst-1,4-dien-3-ona	2,5 g
	propilenglicol	20,0 g
	miristato isopropílico	7,5 g
	dimetil isosorbida (Arlasolve DMI)	10,0 g
	alcohol estearílico	5,0 g
	agua purificada hasta	100,0 g

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

**Ejemplo de referencia 9**

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

20	4,17 $\beta$ -dihidroxiandrost-4-en-3-ona	10,0 mg
	alcohol bencílico	5,0 mg
	polisorbato	25,0 mg
	cloruro de sodio	10,0 mg
	agua purificada y esterilizada hasta	1 ml

- 25 La composición preparada de esta manera se inyecta una vez a la semana cerca de los huesos osteoporóticos.

**Ejemplo 10**

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

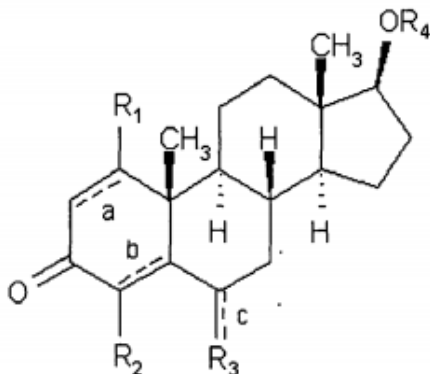
30	4-hidroxitestosterona	2,75 g
	finasterida	1,25 g
	glicerol gelatina	20 g
	PEG 400	11 g
	manteca de cacao	15 g

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

35

## REIVINDICACIONES

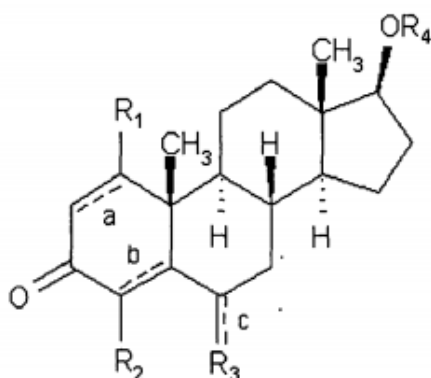
1. Un compuesto seleccionado de compuestos que tienen la siguiente fórmula:



donde

- 5 a, b y c respectivamente indican, independientemente uno del otro, un enlace simple o un enlace doble, a condición de que por lo menos uno de a, b y c representa un enlace doble, y a condición de que si a es un enlace simple y b es un enlace doble R<sub>2</sub> no es H;
- R<sub>1</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>;
- R<sub>2</sub> es OR<sub>5</sub>, donde R<sub>5</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> de cadena recta o ramificada;
- 10 R<sub>3</sub> es, en caso de que c sea un enlace simple, hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, o en caso de que c sea un enlace doble, CHR<sub>5</sub>, donde R<sub>5</sub> igual que se ha definido antes;
- 15 R<sub>4</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, fenilo no sustituido o sustituido por alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo acilo COR<sub>6</sub> (siendo R<sub>6</sub> hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> de cadena recta o ramificada, fenilo o benzilo respectivamente no sustituido o sustituido por alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>), o cualquier grupo que lleva a hidroxilo al ser metabolizado biológicamente o desprotegido químicamente; y sales de los mismos;
- para uso en la profilaxis y/o el tratamiento del carcinoma de próstata.
2. El compuesto para uso según la reivindicación 1, donde el compuesto se define por que a y c son un enlace simple, b es un enlace doble.
3. El compuesto para uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el compuesto se usa tópicamente.
- 20 4. El compuesto para uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde por el uso profiláctico y/o terapéutico se obtienen
- (i) un efecto bloqueador sobre el RA y
- (ii) una actividad anabólica aumentada.
- 25 5. El compuesto para uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde por el uso profiláctico y/o terapéutico se obtienen los siguientes efectos o propiedades, solos o combinados:
- (iii) el compuesto no es aromatizado por la aromatasa;
- (iv) el compuesto no es reducido por la 5-alfa reductasa;
- (v) el compuesto inhibe la 5-alfa reductasa;
- 30 (vi) en la forma de su metabolito oxidado C-17 el compuesto muestra una inhibición aumentada de la aromatasa.
6. El compuesto para uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el compuesto es 4-hidroxitestosterona o sus sales o ésteres de 4-hidroxitestosterona, en los que R<sub>4</sub> según la reivindicación 1 es un grupo acilo COR<sub>6</sub> como se define en la reivindicación 1.

7. El compuesto para uso según la reivindicación 6, donde dicho uso tiene como resultado una retroalimentación negativa sobre la secreción de gonadotropina.
8. El compuesto para uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el compuesto se usa antes de, simultáneamente con o después de un tratamiento para el cáncer de próstata con un medicamento seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de la 5-alfa reductasa diferentes de los compuestos de la reivindicación 1, y de antiandrógenos para controlar la ginecomastia asociada con dicho tratamiento de cáncer de próstata.
9. El compuesto para uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, combinado con un compuesto seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de la 5-alfa reductasa diferentes de los compuestos de la reivindicación 1, y de antiandrógenos.
10. Una composición farmacéutica para uso en la profilaxis y/o el tratamiento del carcinoma de próstata, comprendiendo la composición una combinación de dimetil isosorbida y un compuesto seleccionado de compuestos que tienen la siguiente fórmula:



- 15 donde
- a, b y c respectivamente indican, independientemente uno del otro, un enlace simple o un enlace doble, a condición de que por lo menos uno de a, b y c represente un enlace doble, y a condición de que si a es un enlace simple y b es un enlace doble,  $R_2$  no sea H;
- $R_1$  es hidrógeno o alquilo  $C_1$  a  $C_6$ ;
- 20  $R_2$  es  $OR_5$ , donde  $R_5$  es hidrógeno o alquilo  $C_1$  a  $C_6$  de cadena recta o ramificada;
- $R_3$  es, en caso de que c sea un enlace simple, hidrógeno o alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , o en caso de que c sea un enlace doble,  $CHR_5$ , donde  $R_5$  es igual que se ha definido arriba;
- 25  $R_4$  es hidrógeno, alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , fenilo no sustituido o sustituido por alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , un grupo acilo  $COR_6$  (siendo  $R_6$  hidrógeno, alquilo  $C_1$  a  $C_6$  de cadena recta o ramificada, fenilo o benzoilo respectivamente no sustituido o sustituido por alquilo  $C_1$  a  $C_6$ ), o cualquier grupo que lleve a hidroxilo al ser metabolizado biológicamente o desprotegido químicamente; y sales de los mismos.
11. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 10, en la que el compuesto es 4-hidroxitestosterona o sus sales o ésteres de 4-hidroxitestosterona, en los que  $R_4$  según la reivindicación 1 es un grupo acilo  $COR_6$  como se define en la reivindicación 1.
- 30 12. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 10 u 11 en forma de una formulación tópica.
13. La composición farmacéutica para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, comprendiendo además un compuesto seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de la 5-alfa reductasa diferentes de los compuestos de la reivindicación 1, y de antiandrógenos.