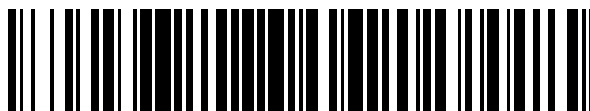


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 462**

51 Int. Cl.:  
**C07C 251/44** (2006.01)  
**C07C 49/513** (2006.01)  
**A61K 31/15** (2006.01)  
**A61K 31/122** (2006.01)  
**A61P 25/28** (2006.01)

12

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05798253 .0**  
96 Fecha de presentación: **19.08.2005**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1786759**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.05.2007**

54 Título: **Nuevos derivados de 3,5-seco-4-nor-colestano y sus usos**

30 Prioridad:  
**07.09.2004 FR 0409436**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**13.11.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**13.11.2012**

73 Titular/es:  
**TROPHOS (100.0%)  
PARC SCIENTIFIQUE LUMINY, LUMINY BIOTECH  
ENTREPRISES CASE 931  
13288 MARSEILLE CEDEX , FR**

72 Inventor/es:  
**BORDET, THIERRY y  
DROUOT, CYRILLE**

74 Agente/Representante:  
**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 390 462 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**

Nuevos derivados de 3,5-seco-4-nor-colestano y sus usos

5 La presente invención se refiere a la aplicación como medicamentos de derivados de 3,5-seco-4-nor-colestano, especialmente como neuroprotectores, por ejemplo en las patologías y los traumatismos relacionados con la degeneración o muerte de las neuronas motoras, a las composiciones farmacéuticas que los contienen, a nuevos derivados y a procedimientos para su preparación.

10 Los procesos neurodegenerativos se distinguen por la disfunción y muerte de neuronas, lo que implica la pérdida de las funciones neurológicas controladas por el cerebro (sistema nervioso central, SNC), la médula espinal y el sistema nervioso periférico (SNP). Dichos procesos pueden ser el resultado, entre otras, de situaciones patológicas que se agrupan bajo la denominación de enfermedades o afecciones neurodegenerativas, de traumatismos o de la exposición a toxinas.

Las patologías más importantes que se distinguen por un proceso degenerativo son:

- 15 – enfermedades neurodegenerativas crónicas, hereditarias o esporádicas, en especial la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica, las amiotrofias espinales, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, la esclerosis en placas, la adrenoleucodistrofia, la epilepsia, las demencias, la esquizofrenia y los síndromes neurológicos asociados al SIDA;
- lesiones neuronales relacionadas con el envejecimiento;
- 20 – neuropatías periféricas hereditarias o lesionales tales como las enfermedades de Fabry, Charcot-Marie-Tooth, Krabbe, las leucodistrofias, las neuropatías diabéticas y las provocadas por los tratamientos anticancerosos;
- traumatismos cerebrales, de los nervios periféricos o de la médula espinal;
- isquemias del cerebro o de la médula espinal como consecuencia de un accidente cerebrovascular, o provocadas por un déficit de riego sanguíneo;
- 25 – degeneraciones hereditarias, lesionales o relacionadas con el envejecimiento de las neuronas sensoriales de la visión tales como la degeneración macular, las retinitis pigmentarias o la degeneración del nervio óptico inducida por glaucomas;
- degeneraciones hereditarias, lesionales o relacionadas con el envejecimiento de las neuronas sensoriales del oído, que implican la disminución o pérdida de la audición.

30 Una parte de las vías de señalización afectadas en estas patologías es común a un gran número de enfermedades neurodegenerativas. La enfermedad de Alzheimer es la demencia más frecuente. Determina la aparición de una atrofia del cerebro, una pérdida neuronal predominante en el hipocampo y afecta también a las neuronas colinérgicas. Otras patologías tales como las atrofia lobares (enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob), la demencia con cuerpos de Lewy, las demencias vasculares o la enfermedad de Parkinson, se asocian con una muerte neuronal importante como el origen de los síntomas de estas demencias.

35 En la actualidad, no existe ningún tratamiento eficaz para frenar las degeneraciones neuronales. Un abordaje terapéutico para proteger las neuronas contra la muerte consiste en el aporte de proteínas neurotróficas.

40 Estas proteínas, tales como BDNF (*brain-derived neurotrophic factor* / factor neurotrófico derivado del cerebro), CNTF (*ciliary neurotrophic factor* / factor neurotrófico ciliar), NGF (*nerve growth factor* / factor de crecimiento nervioso), GDNF (*glia-derived neurotrophic factor* / factor neurotrófico derivado de la glía), se sintetizan en el transcurso del desarrollo embrionario o tras una lesión en el adulto. Estos factores de crecimiento favorecen la supervivencia, la maduración y la diferenciación de células neuronales. Adicionalmente, inhiben los mecanismos apoptóticos, activan las múltiples vías de supervivencia y protegen un elevado número de poblaciones neuronales. Su utilización se propone en la mayoría de las degeneraciones neuronales.

45 Los compuestos capaces de activar la expresión de factores neurotróficos o de simular la acción de tales factores muestran un potencial terapéutico para el tratamiento de los síndromes neurodegenerativos.

De manera particular, la administración de moléculas neurotróficas para el tratamiento de la degeneración neuronal tiene tres objetivos:

- 50 – compensar una carencia potencial de factores neurotróficos, relacionada con un déficit de suministro por parte de las dianas periféricas o centrales de las neuronas, y/o un problema de transporte retrógrado de tales factores;
- intervenir de forma inespecífica sobre las vías bioquímicas implicadas en la cascada degenerativa;

- favorecer los fenómenos de compensación naturales de crecimiento dendrítico y de arborización de las terminaciones nerviosas.

Por lo tanto, estos compuestos exhibirían un efecto beneficioso en un elevado número de patologías, especialmente en aquellas que afectan a los sistemas nerviosos periférico y central.

- 5 Por otra parte, en el marco anterior, las neuronas motoras son neuronas presentes especialmente en la médula espinal y en el tronco encefálico. Su degeneración o muerte puede conducir a una progresiva debilidad de los músculos de los miembros y, más adelante, a una atrofia y, eventualmente, a una espasticidad (es decir, una contracción permanente) del músculo.

- 10 Las patologías más importantes que son consecuencia de la degeneración y muerte de las neuronas motoras y/o bulbares son la esclerosis lateral amiotrófica, conocida también como enfermedad de Charcot o también enfermedad de Lou Gehrig, y las amiotrofias espinales infantiles, conocidas también por los nombres de enfermedad de Werdnig-Hoffmann o enfermedad de Kugelberg-Welander.

Adicionalmente, se observa una degeneración de las neuronas motoras en casos de traumatismos con aplastamiento y/o sección de la médula espinal o de los nervios motores periféricos.

- 15 De manera más general, se habla de amiotrofias espinales en las enfermedades en las que intervienen la degeneración o la muerte de las neuronas motoras de la médula espinal.

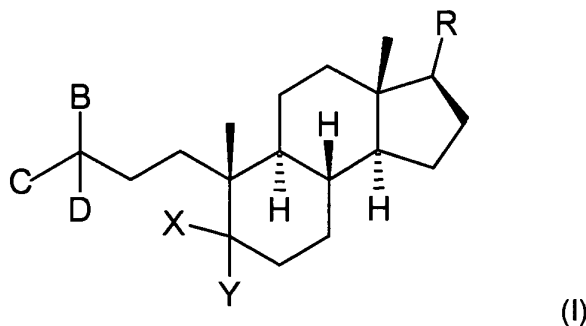
- 20 La esclerosis lateral amiotrófica (ELA o ALS, por *Amyotrophic Lateral Sclerosis*) es una enfermedad neurodegenerativa asociada a diferentes tipos de inclusiones tales como cuerpos de Lewy, y se distingue por una degeneración de las neuronas motoras espinales y corticales, cuyo desenlace fatal se asocia en ocasiones a una demencia frontal. En el transcurso del desarrollo de la ELA, los fenómenos degenerativos no solo se producen en el cerebro, sino también en la médula espinal y, por consiguiente, en el músculo, por falta de innervación.

- 25 En la técnica anterior se conoce la solicitud internacional WO97/02027, publicada el 23 de enero de 1997, que describe nuevos compuestos de poliamida, composiciones que los contienen y su uso en el tratamiento de traumatismos neurológicos tales como los accidentes cerebrovasculares. Esta solicitud internacional se refiere a derivados de la espermina, de la espermidina y de la putrescina, y derivados de guanidina de los anteriores, que conservan la actividad de la poliamina, pero exhiben menos efectos secundarios indeseables. Los compuestos descritos en esta solicitud internacional presentan estructuras muy diferentes de las de esta invención.

- 30 Igualmente, se conoce la solicitud internacional WO 03/007933, publicada el 30 de enero de 2003, que describe compuestos de tipo naftoquinona que pueden ser utilizados para inhibir la agregación de proteínas asociadas a enfermedades neurodegenerativas. Los compuestos descritos son del tipo vitamina K, que exhiben estructuras muy diferentes de las de la presente invención. Se investiga constantemente en busca de compuestos activos para luchar contra las enfermedades mencionadas anteriormente.

- 35 Ahora bien, la demandante ha encontrado que los derivados de 3,5-seco-4-nor-colestano y, en particular, 3,5-seco-4-nor-colestan-5-ona oxima-3-ol están dotados de destacadas propiedades neuroprotectoras, en particular en lo que respecta a las neuronas motoras, las neuronas del sistema nervioso central, de los nervios motores y periféricos y, por lo tanto, podrían ser útiles como medicamentos.

Por este motivo, la presente invención tiene por objeto los compuestos de la fórmula I



en la que

- 40 - X significa, junto con Y, una función ceto, o X significa un grupo hidroxilo e Y es un átomo de hidrógeno, o X e Y significan conjuntamente un grupo oxima (=NOH), o un grupo metiloxima (=NOMe);
- B significa un grupo hidroxilo, y C y D significan un átomo de hidrógeno, o C y D significan restos alquilo lineales o ramificados de 1 a 4 átomos de carbono, o C significa un átomo de hidrógeno, y D es un resto alquilo lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono.

o B significa, junto con C, una función ceto, y D es un grupo metilo, hidroxilo o metilamina,

o B y C significan un átomo de hidrógeno, y D es un grupo metilamina,

o B y C significan, conjuntamente, un grupo oxima, y D es un resto metilo,

y R significa un resto alquilo lineal o ramificado de 1 a 10 átomos de carbono,

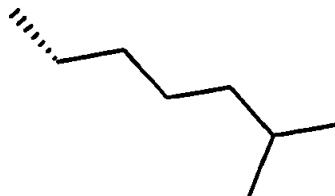
- 5 sus ésteres, así como sus sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables, para su uso en un método de tratamiento terapéutico del cuerpo humano o animal, es decir, como medicamentos.

Las sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables pueden ser, por ejemplo, las sales formadas con ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, acético, fórmico, propiónico, benzoico, maleico, fumárico, succínico, tartárico, cítrico, oxálico, glioxílico, aspártico, alcano-sulfónico tales como los ácidos metano o etano-sulfónicos, aril-sulfónicos tales como los ácidos benceno o paratolueno-sulfónicos, o carboxílicos.

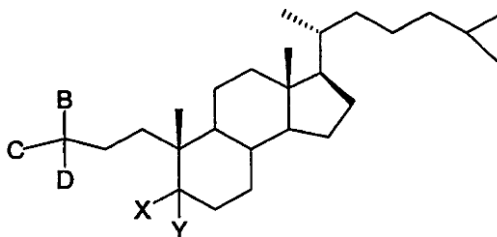
Tal como entenderá el experto en la técnica, un número determinado de compuestos de fórmula I que comprenden uno o múltiples grupos hidroxilo pueden ser esterificados. Estos ésteres, así como sus sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables, en general no son directamente activos por sí mismos, sino que representan los profármacos para los correspondientes análogos hidroxilados. Estos ésteres, que son metabolizados por el organismo humano, dan lugar a compuestos activos. Estos ésteres también son objeto de la presente invención. Se pueden citar los ésteres que introducen funcionalidades químicas tales como sulfatos, fosfatos, ácidos y las cadenas básicas que aumentan la solubilidad acuosa y la biodisponibilidad. Se prefieren los ésteres de compuestos portadores de una función básica tales como los análogos de dialquiliglicina con alquilos de 1 a 4 átomos de carbono y, de manera muy especial, dimetilglicina y dietilglicina, así como la metilpiperazina.

En la presente solicitud y en la descripción siguiente, la expresión "resto alquilo lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono" designa, por ejemplo, un resto metilo, etilo, propilo, isopropilo, preferentemente un resto metilo o etilo y, en particular, un resto metilo.

La expresión "resto alquilo lineal o ramificado con 1 a 10 átomos de carbono" designa, por ejemplo, un resto 2-metil-3-etil-heptano, 3-etil-heptano, 3-metil-heptano, preferentemente un resto 2-etil-heptano y, de manera particular, el resto 2-metil-heptano de colestano, que se representa a continuación:



Por consiguiente, se mencionan de forma más particular los compuestos de fórmula



en la cual B, C, D, X e Y tienen los significados indicados anteriormente.

Entre los compuestos de fórmula I descritos anteriormente, cabe citar en especial los compuestos de fórmula I en los que X significa, junto con Y, una función ceto, así como sus ésteres y sus sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables.

De manera más particular, cabe mencionar los compuestos anteriores, en los que

- B significa un resto hidroxilo, y C y D significan un átomo de hidrógeno, o C y D significan 2 restos alquilo lineales o ramificados, de 1 a 4 átomos de carbono;
- B significa, junto con C, una función ceto, y D significa un resto metilo,

así como sus ésteres y sus sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables.

Entre los compuestos de fórmula I descritos anteriormente, cabe mencionar en especial los compuestos de fórmula I en los que X e Y significan conjuntamente un grupo oxima, así como sus ésteres y sus sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables.

De forma más particular, cabe mencionar los compuestos anteriores en los que

- 5
- B significa, junto con C, una función ceto, y D significa un grupo metilo, hidroxilo, metilamina,
  - B significa un grupo hidroxilo, y C y D significan un átomo de hidrógeno, o C y D significan 2 restos alquilo lineales o ramificados de 1 a 4 átomos de carbono, o C significa un átomo de hidrógeno, y D significa un resto alquilo lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono,
  - B y C significan un átomo de hidrógeno, y D es un grupo metilamina,
- 10
- B, junto con C, significa un grupo oxima, y D significa un resto metilo,

así como sus ésteres y sus sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables.

De manera muy particular, cabe mencionar

- 3,5-seco-4-nor-colestan-5-ona oxima-3-ol;
  - 3,5-seco-4-nor-colestan-5-ona oxima-3-alcohol metílico;
- 15
- 3,5-seco-4-nor-colestan-5-ona oxima-3-alcohol dimetílico,

así como sus ésteres y sus sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables.

De este modo, se mencionan en particular las sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I, o familias de los compuestos anteriores, sus ésteres y las sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables de dichos ésteres.

- 20
- Los compuestos objeto de la presente invención poseen propiedades farmacológicas muy interesantes. En especial, están dotados de destacadas propiedades neuroprotectoras, sobre todo con respecto a las neuronas motoras.

En la sección experimental siguiente se ilustran estas propiedades. Justifican el uso de los compuestos anteriormente descritos, así como de sus sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables a modo de medicamentos.

- 25
- Los medicamentos según la presente invención encuentran su aplicación debido a sus propiedades neuroprotectoras, por ejemplo en el tratamiento o la prevención de afecciones neurodegenerativas tales como, por ejemplo, la enfermedad de Huntington, las enfermedades neurodegenerativas crónicas, hereditarias o esporádicas, las lesiones neuronales relacionadas con el envejecimiento, las neuropatías periféricas hereditarias o lesionales, la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, las neuropatías diabéticas o inducidas por tratamientos anticancerosos, traumatismos del cerebro, de los nervios periféricos o de la médula espinal, las isquemias de cerebro o de la médula espinal,
- 30
- degeneraciones hereditarias, lesionales o relacionadas con el envejecimiento de las neuronas sensoriales de la visión o las degeneraciones del nervio óptico, las degeneraciones hereditarias, traumáticas o relacionadas con el envejecimiento de las neuronas sensoriales del oído, las atrofas lobares y las demencias vasculares y, en particular, las amiotrofias espinales, la esclerosis lateral amiotrófica y las patologías provocadas por traumatismos de la médula espinal o de los nervios motores periféricos.

- 35
- En el marco de la invención, el término "tratamiento" designa el tratamiento preventivo, curativo o paliativo, así como el apoyo a los pacientes (reducción del sufrimiento, mejoría de la duración de la vida, enlentecimiento de la progresión de la enfermedad), etc. Además, el tratamiento se puede llevar a cabo en combinación con otros ingredientes o tratamientos tales como, en particular, otros compuestos activos para tratar las patologías o traumatismos especificados en la presente solicitud.

- 40
- Debido especialmente a sus propiedades neuroprotectoras con respecto a las neuronas motoras, encuentran aplicación en el tratamiento de las amiotrofias espinales, en particular de la esclerosis lateral amiotrófica o las amiotrofias espinales infantiles, y en el tratamiento de los traumatismos de la médula espinal o de los nervios motores periféricos, tal como se ha mencionado anteriormente.

- 45
- Por lo general, la dosis diaria del compuesto será la dosis mínima necesaria para obtener el efecto terapéutico. Esta dosis dependerá de los diversos factores citados con anterioridad. Las dosis de los compuestos descritos más arriba y, por ejemplo, de 3,5-seco-4-nor-colestan-5-ona oxima-3-ol, estarán comprendidas generalmente entre 0,001 y 100 mg por kilogramo al día para el hombre.

Si es necesario, la dosis diaria se puede administrar en dos, tres, cuatro, cinco, seis o más tomas a lo largo del día, o por medio de múltiples sub-dosis, administradas a intervalos apropiados durante la jornada.

La cantidad seleccionada dependerá de múltiples factores, en especial de la vía de administración, de la duración de la administración, del momento de la administración, de la velocidad de eliminación del compuesto, del o de los diferentes productos utilizados en combinación con el compuesto, de la edad, del peso y del estado físico del paciente, así como de sus antecedentes médicos y de cualquier otra información conocida en medicina.

- 5 La prescripción del médico responsable del tratamiento podrá comenzar con dosis menores a las usadas habitualmente; más adelante, estas dosis se aumentarán progresivamente con el fin de controlar mejor la aparición de eventuales efectos secundarios.

10 La invención tiene asimismo por objeto las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto citado anteriormente, o una de sus sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables, a modo de principio activo.

En estas composiciones, el principio activo se encuentra presente convenientemente a dosis fisiológicamente eficaces; las composiciones anteriormente citadas comprenden, en especial, una dosis neuroprotectora eficaz de al menos un principio activo anterior.

- 15 A modo de medicamentos, los compuestos responden a la fórmula I, sus ésteres, sus sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables, así como las sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables de los citados ésteres, y pueden ser incorporados a las composiciones farmacéuticas destinadas a la vía digestiva o parenteral.

20 Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden comprender, adicionalmente, al menos otro ingrediente terapéuticamente activo, para una utilización simultánea, separada o escalonada en el tiempo, especialmente en el contexto de un tratamiento de un sujeto afecto de una patología o de un traumatismo relacionado con la degeneración o la muerte de neuronas motoras, como se ha definido anteriormente.

25 Las composiciones farmacéuticas o medicamentos según la invención comprenden, convenientemente, uno o múltiples excipientes o vehículos inertes, es decir, farmacéuticamente inactivos y no tóxicos. Se pueden citar, por ejemplo, soluciones salinas, fisiológicas, isotónicas, tamponadas, etc., compatibles con el uso farmacéutico y conocidas por el experto en la técnica. Las composiciones pueden contener uno o múltiples agentes o vehículos seleccionados entre dispersantes, solubilizadores, estabilizadores, conservantes, etc. Los agentes o vehículos utilizables en las formulaciones (líquidas y/o inyectables y/o sólidas) son, en particular, la metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, carboximetilcelulosa, ciclodextrinas, polisorbato 80, manitol, gelatina, lactosa, aceites vegetales o animales, acacia, etc. Las composiciones pueden ser formuladas en forma de suspensiones inyectables, geles, aceites, comprimidos, supositorios, polvos, cápsulas de gelatina, cápsulas, etc., eventualmente por medio de formas galénicas o de dispositivos de dosificación que garantizan una liberación prolongada y/o retardada. Para este tipo de formulación, se utiliza convenientemente un agente tal como celulosa, carbonatos o almidones.

30 La administración se puede llevar a cabo por cualquier método conocido por el experto en la técnica, preferentemente por vía oral o por inyección, típicamente por vía intraperitoneal, intracerebral, intratecal, intravenosa, intraarterial o intramuscular. Es preferible la administración por vía oral. Al ser un tratamiento prolongado, la vía de administración preferida será sublingual, oral o transcutánea.

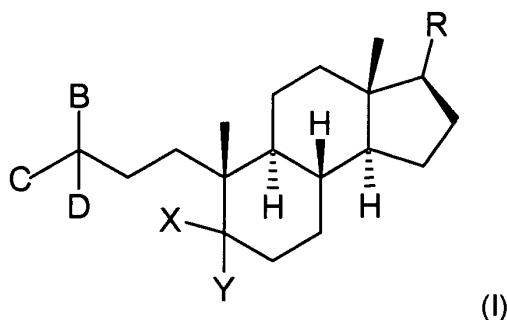
35 Para las inyecciones, los compuestos se acondicionan generalmente en forma de suspensiones líquidas, que pueden ser inyectadas, por ejemplo, mediante jeringas o infusiones. Se debe entender que el caudal y/o la dosis inyectada o, de manera general, la dosis que se debe administrar, pueden ser adaptados por el experto en la técnica en función del paciente, de la patología, del modo de administración, etc. Se entiende que es posible efectuar administraciones repetidas, eventualmente en combinación con otros ingredientes activos o cualquier vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico (soluciones de tampón, solución salina, isotónica, en presencia de agentes estabilizadores, etc.).

La invención es utilizable en mamíferos, especialmente en el ser humano.

45 La presente invención tiene también por objeto un procedimiento de preparación de una composición descrita anteriormente, caracterizado por que se mezclan, según métodos conocidos en sí mismos, el o los principios activos con los excipientes aceptables, en particular farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de fórmula I tal como se han definido anteriormente son conocidos o pueden prepararse según procedimientos descritos en la bibliografía. Algunos derivados de fórmula I son productos nuevos.

50 Esta es la razón por la que la presente solicitud tiene también por objeto compuestos nuevos que responden a la fórmula I

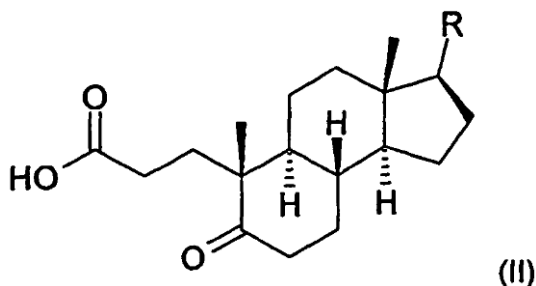


en la que

- X e Y significan conjuntamente un grupo oxima, B y C significan un átomo de hidrógeno, y D es un grupo metilamina,
- 5 - X significa, junto con Y, una función ceto, B significa un resto hidroxilo, y C y D significan restos metilo,
- X e Y significan conjuntamente un grupo oxima, B significa un resto hidroxilo, y C y D significan restos metilo,
- X e Y significan conjuntamente un grupo oxima, B significa un resto hidroxilo, C significa un átomo de hidrógeno, y D significa un resto metilo,
- 10 - X e Y significan conjuntamente el grupo metiloxima, B significa un resto hidroxilo, y C y D significan átomos de hidrógeno,

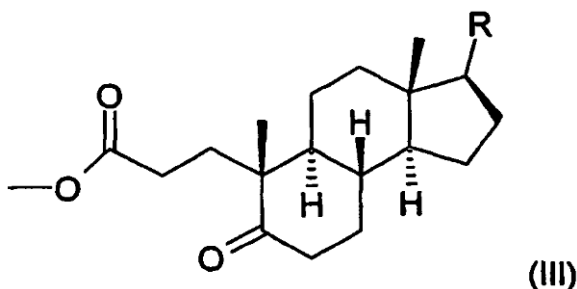
así como sus sales de adición con ácidos minerales u orgánicos.

La presente invención tiene asimismo por objeto un procedimiento de preparación de nuevos compuestos de fórmula I tales como se han definido anteriormente, así como de sus sales, caracterizado por que se hace reaccionar un compuesto de fórmula II

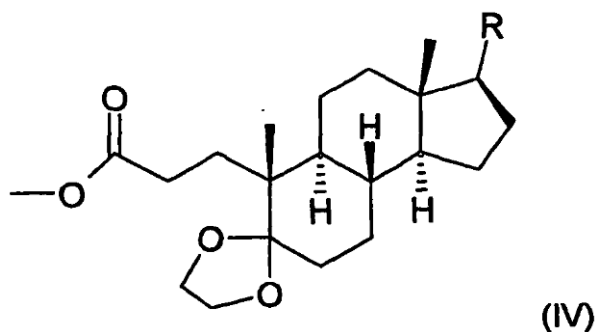


en la que R significa un resto alquilo lineal o ramificado de 1 a 10 átomos de carbono, que se somete

- a la acción de la metilamina y, seguidamente, de hidroxilamina para obtener un compuesto de fórmula I, en el que R tiene el significado anteriormente indicado, X e Y significan conjuntamente un grupo oxima, B significa, junto con C, una función ceto, y D es un grupo metilamina;
- o
- a una metilación para obtener un compuesto de fórmula III

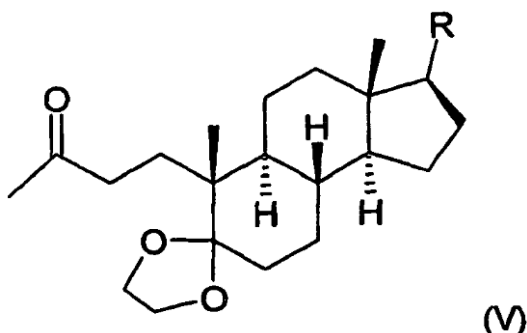


en la que R tiene el significado anteriormente indicado, que se somete a la acción de un agente de protección de la función cetona en posición 5, para obtener un compuesto de fórmula IV



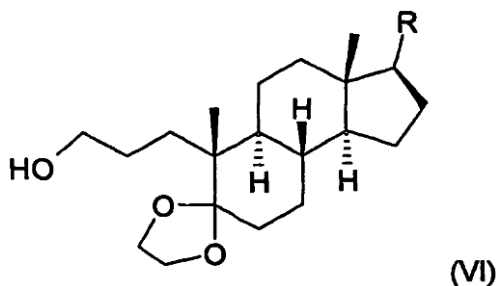
en la que R tiene el significado ya indicado, que

- 5     – se hace reaccionar con metil litio y, a continuación, se somete a la acción de un agente de desprotección de la función cetona en posición 5 y, seguidamente, se le hace reaccionar con hidroxilamina para obtener un compuesto de fórmula I, en la que R tiene el significado ya indicado, X e Y significan conjuntamente un grupo oxima, B significa un grupo hidroxilo, y C y D significan restos alquilo lineales o ramificados de 1 a 4 átomos de carbono,
- 10     o
- se le saponifica y, a continuación, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula  $H_3C-NH-OCH_3$ , y luego se hace reaccionar con metil litio, para obtener un compuesto de fórmula V



- 15     que se somete a una reducción de la función cetona y, a continuación, se somete a la acción de un agente de desprotección de la función cetona en posición 5, entonces se hace reaccionar con hidroxilamina para obtener un compuesto de fórmula I, en la que R tiene el significado ya indicado, X e Y significan conjuntamente un grupo oxima, B significa un grupo hidroxilo, y C significa un resto alquilo lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono, eventualmente sustituido, y D significa un átomo de hidrógeno,

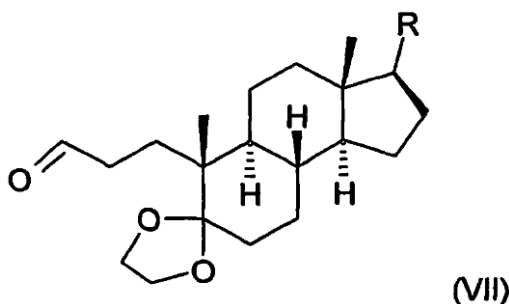
- o
- 20     se le reduce para obtener un compuesto de fórmula VI



en la que R tiene el significado ya indicado, B significa un grupo hidroxilo, y C y D significan un átomo de hidrógeno, y que

- se somete a la acción de un agente de oxidación para obtener un compuesto de fórmula VII





en la que R tiene el significado ya indicado, con el que se prepara una base de Schiff que se reduce posteriormente y, a continuación, se le somete a la acción de un agente de desprotección de la función cetona en posición 5, seguidamente se le hace reaccionar con hidroxilamina para obtener un compuesto de fórmula I, en la que R tiene el significado ya indicado, X e Y significan conjuntamente un grupo oxima, B significa un grupo metilamina, y C y D significan un átomo de hidrógeno,

– o

se le somete a la acción de un agente de desprotección de la función cetona en posición 5, a continuación se le hace reaccionar con una amina seleccionada entre hidroxilamina, metil-hidroxilamina y carboximetil-hidroxilamina, para obtener un compuesto de fórmula I en la que R tiene el significado ya indicado, X e Y significan conjunta y respectivamente un grupo oxima, metiloxima y carboximetiloxima, B significa un grupo hidroxilo, y C y D significan un átomo de hidrógeno

y los compuestos de fórmula I se aíslan y, si se desea, se salifican, o los compuestos de fórmula I entonces se esterifican, si así se desea.

15 Bajo las condiciones preferenciales de uso del procedimiento descrito anteriormente,

– La reacción del compuesto de fórmula II con metilamina se lleva a cabo en presencia de un agente de acoplamiento que activa la función ácida tal como BOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio), o TBTU (tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio), convenientemente en presencia de una base tal como N-metilmorfolina, especialmente en un disolvente adaptado tal como diclorometano o dimetilformamida. Preferentemente, se lleva a cabo en presencia de EDCI (1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)-carbodiimida), asociada a 4-dimetilaminopiridina en diclorometano, en donde la mezcla se somete a agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. A continuación, el producto se disuelve, preferentemente en piridina, y se agregan seguidamente 5 a 7 y, en particular, 6 equivalentes de hidrocloreuro de hidroxilamina.

25 – La metilación del compuesto de fórmula II se realiza por reacción con metanol en presencia de cloruro de tionilo, preferentemente solubilizando el ácido de fórmula II en un volumen adaptado de una mezcla de 70% de metanol y 30% de diclorometano. Se enfría a 0°C y se agregan, gota a gota, 3 equivalentes de cloruro de tionilo. A continuación, se agita durante 2 horas a temperatura ambiente.

30 Sobre este compuesto, la protección de la función cetona se efectúa preferentemente solubilizando el producto en un exceso, por ejemplo, 10 equivalentes de ortoformiato de trimetilo y un volumen suficiente de etilenglicol, y posterior adición de ácido p-toluenosulfónico anhidro.

– La reacción del compuesto de fórmula IV con metil litio se efectúa, preferentemente, en THF anhidro y posterior enfriamiento a aproximadamente -45°C y la adición, gota a gota, de un exceso de metil litio.

35 La desprotección de dioxolano que bloquea la función cetona en posición 5 se lleva a cabo en acetona, en presencia de ácido sulfúrico. Preferentemente, se realiza en dioxano, en presencia de una mezcla de agua/ácido acético 1/1. La oxima de la cetona se prepara convenientemente del modo que se ha indicado anteriormente.

– La saponificación del compuesto de fórmula IV se efectúa con sosa, preferentemente en dioxano. Se agregan, en especial, aproximadamente 2 equivalentes de una solución acuosa de sosa.

40 Este producto se hace reaccionar con un compuesto de fórmula H<sub>3</sub>C-NH-OCH<sub>3</sub>, por ejemplo en presencia de un agente de acoplamiento que activa la función ácida tal como BOP o TBTU, en presencia de una base tal como N-metilmorfolina en un disolvente adaptado tal como diclorometano o dimetilformamida. Preferentemente, se lleva a cabo en presencia de EDCI asociado a hidroxibenzotriazol con adición, gota a gota, de trietilamina al disolvente.

Este producto se hace reaccionar con metil litio bajo atmósfera de argón, según el protocolo anteriormente descrito, y seguidamente se reduce la función cetona en 3 mediante hidrobromuro sódico.

A continuación, el producto obtenido se somete a la desprotección de la función cetona en posición 5, y se hace reaccionar con hidroxilamina según el mismo protocolo descrito anteriormente.

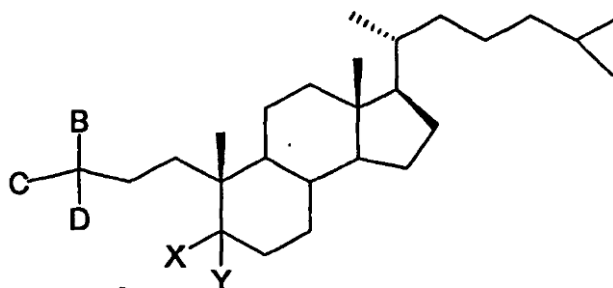
- 5
- La reducción del compuesto de fórmula IV para obtener el compuesto de fórmula VI se lleva a cabo, preferentemente, con hidruro de aluminio litio, especialmente suspendiéndolo en tetrahidrofurano. Se hidroliza con precaución mediante la adición de una solución de sulfato sódico.
  - La oxidación del compuesto de fórmula VI se realiza con ayuda de clorocromato de piridinio.

Sobre este producto se obtiene la base de Schiff, que se reduce de forma instantánea, especialmente por solubilización bajo argón, preferentemente en etanol, en presencia de trietilamina, de hidrocloreto de metilamina y de tetraisopropóxido de titanio y posterior adición de borohidruro sódico.

- 10
- La desprotección de la función cetona en posición 5, así como la reacción con hidroxilamina, se lleva a cabo bajo las condiciones descritas anteriormente.

Los compuestos de fórmula II son derivados conocidos, descritos en la bibliografía, y se hallan disponibles en el comercio.

La invención tiene también por objeto el uso de un compuesto de fórmula I



(I)

- 15
- en la que

- X significa conjuntamente con Y una función ceto, o X significa un grupo hidroxilo e Y es un átomo de hidrógeno, o X e Y significan conjuntamente un grupo oxima (=NOH) o un grupo metiloxima (=NOMe),
- B significa un grupo hidroxilo, y C y D significan un átomo de hidrógeno, o C y D significan 2 restos alquilo lineales o ramificados de 1 a 4 átomos de carbono, o C significa un átomo de hidrógeno y D es un resto alquilo lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono,

- 20
- o B significa, junto con C, una función ceto, y D es un grupo metilo, hidroxilo, o metilamina;
- o B y C significan un átomo de hidrógeno, y D es un grupo metilamina;
- o B y C significan conjuntamente un grupo oxima, y D es un resto metilo,
- 25
- o de uno de sus ésteres o de una de sus sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables, o de una de las sales de adición de uno de sus ésteres con ácidos farmacéuticamente aceptables, para la obtención de un medicamento neuroprotector, especialmente destinado al tratamiento de enfermedades neurodegenerativas tales como, por ejemplo, la enfermedad de Huntington, las enfermedades neurodegenerativas crónicas, hereditarias o esporádicas, las lesiones neuronales relacionadas con el envejecimiento, las neuropatías periféricas hereditarias o lesionales, la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, las neuropatías diabéticas o inducidas por tratamientos anticancerosos, los traumatismos del cerebro, de los nervios periféricos o de la médula espinal, las isquemias del cerebro o de la médula espinal, las degeneraciones hereditarias, lesionales o relacionadas con el envejecimiento de las neuronas sensoriales de la visión, o las degeneraciones del nervio óptico, las degeneraciones hereditarias, traumáticas o relacionadas con el envejecimiento de las neuronas sensoriales del oído, las atrofas lobares y las demencias vasculares, las enfermedades y traumatismos relacionados con la degeneración de las neuronas motoras y, de forma más particular, las amiotrofias espinales, en especial infantiles, la esclerosis lateral amiotrófica, la esclerosis en placas y los traumatismos de la médula espinal o de los nervios motores periféricos.

- 30
- 35
- La invención tiene por objeto, de manera particular, el uso de un compuesto de la fórmula anterior, las sales o los ésteres para la obtención de un medicamento neuroprotector, destinado especialmente al tratamiento de patologías o traumatismos relacionados con la degeneración o la muerte de las neuronas en mamíferos (en general, en pacientes) afectados por tales patologías o traumatismos.
- 40

De manera más particular, la invención tiene por objeto el uso de un compuesto de fórmula I o de una de sus sales o ésteres para la obtención de un medicamento destinado al tratamiento de las amiotrofias espinales infantiles y de la esclerosis lateral amiotrófica.

5 El empleo de estos medicamentos comprende habitualmente la administración a estos mamíferos de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o de uno de sus ésteres y, en especial, de 3,5-seco-4-nor-colestan-5-ona oxima-3-ol, en particular para aumentar la supervivencia de las neuronas o favorecer el crecimiento axonal. Asimismo, la invención tiene por objeto un método de tratamiento de las enfermedades, en especial neurodegenerativas, citadas anteriormente y, de forma particular, un método de tratamiento de las patologías o traumatismos relacionados con la degeneración o la muerte de las neuronas en mamíferos (en general, en pacientes) afectados de tales patologías o traumatismos, que comprende la administración a estos mamíferos de una cantidad terapéuticamente eficaz de 3,5-seco-4-nor-colestan-5-ona oxima-3-ol, sobre todo para aumentar la supervivencia de las neuronas o favorecer el crecimiento axonal.

15 Adicionalmente, la invención tiene por objeto el uso de un compuesto de fórmula I o de una de sus sales o ésteres para obtener un medicamento destinado al tratamiento de una de las afecciones descritas más arriba y, en particular de las patologías o traumatismos relacionados con la degeneración o la muerte de las neuronas motoras en mamíferos (en general, en pacientes) afectados por tales patologías o traumatismos, que comprende la administración a estos mamíferos de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o de una de sus sales o ésteres, especialmente para aumentar la supervivencia de las neuronas. Más específicamente, las patologías relacionadas con la degeneración o la muerte de las neuronas motoras son la esclerosis lateral amiotrófica o las amiotrofias espinales infantiles.

20 Adicionalmente, la invención tiene por objeto poner a disposición nuevos derivados de 4-colesten-3-ona, así como de otros derivados de 4-colesten-3-ona diferentes de los que han sido descritos en el estado de la técnica. Por lo tanto, están excluidos los que han sido descritos en la bibliografía.

25 Las condiciones preferenciales descritas anteriormente para el uso de medicamentos de fórmula I son aplicables también a otros objetos de la invención indicados más arriba, en especial a las composiciones, nuevos derivados, usos y métodos de tratamiento, y viceversa.

Los ejemplos siguientes ilustran la presente solicitud.

Los tiempos de retención indicados a continuación se expresan en minutos y centésimas de minuto.

El método de cromatografía líquida utilizado para el conjunto de los productos es el siguiente:

30 Columna: Macherey-Nagel-Nucleosil® 300-6 C4 – 150 x 4,6 cm

Gradiente: agua (+ 0,05% de ácido trifluoroacético) / acetonitrilo (+ 0,05% de ácido trifluoroacético)

t = 0 min: 60% de acetonitrilo, 40% de H<sub>2</sub>O

t = 6 min: 100% de acetonitrilo, 0% de H<sub>2</sub>O

t = 11 min: 100% de acetonitrilo, 0% de H<sub>2</sub>O

35 t = 13 min: 60% de acetonitrilo, 40% de H<sub>2</sub>O

t = 15 min: 60% de acetonitrilo, 40% de H<sub>2</sub>O

Las condiciones de ionización para el espectrómetro de masa son:

Temperatura de la fuente: 250°C

Tensión de cono: 50 V

40 Voltaje del capilar: 3 kV

Lente de Rf: 0,3 V.

#### **Ejemplo 1: 3,5-seco-4-nor-colestan-5-ona, oxima-3-metilamida**

Etapa A:

45 En un primer momento, se introducen en un matraz balón 250 mg de ácido 3,5-seco-4-nor-colestan-5-ona-oxim-3-oico, 38 mg de hidrocloreto de metilamina, 250 mg de EDCI, 100 mg de DMAP y 2,5 ml de diclorometano. La solución se agita durante 24 horas a temperatura ambiente y, a continuación, se diluye la mezcla de reacción por adición de diclorometano, y se lava con una solución al 10% de bicarbonato sódico. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía instantánea

(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5). Se recuperan 176 mg de 3,5-seco-4-nor-colestan-5-ona-3-metilamida, con un rendimiento de 68%.

Análisis

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): conforme

5 Tiempo de retención: 4 min 42 centésimas

Picos detectados en la espectrometría de masa: [M+H]<sup>+</sup> = 418; [2M+H]<sup>+</sup> = 835

Etapa B:

10 A continuación, en un matraz balón se introdujeron 50 mg de 3,5-seco-4-nor-colestan-5-ona-3-metilamida, 50 mg de hidrocloreuro de hidroxilamina en 1 ml de piridina. Se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente y, seguidamente, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida. El residuo obtenido se recogió en una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O; la fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se recuperan 40,6 mg de 3,5-seco-4-nor-colestan-5-ona, oxima-3-metilamida, con un rendimiento de 78%.

Análisis

15 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): conforme

Tiempo de retención: 3 min 70 centésimas

Picos detectados en la espectrometría de masa: [M+H]<sup>+</sup> = 433; [2M+H]<sup>+</sup> = 865

#### **Ejemplo 2: 3,5-seco-4-nor-colestan-5-ona-3-alcohol dimetilico**

Etapa A:

20 En un matraz balón, se solubilizan 10,5 g de ácido 3,5-seco-4-nor-colestan-5-ona-3-oico en 378 ml de metanol y 146 ml de diclorometano. Se enfría a 0°C y se agregan, gota a gota, 5,7 ml de cloruro de tionilo. Se agita entonces durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida, se co-evapora en tolueno y, seguidamente, en diclorometano. Se obtienen 10,3 g de 3,5-seco-4-nor-colestan-5-ona-3-éster metílico con un rendimiento de 94%. El producto se continúa usando sin purificación.

25 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): conforme

Tiempo de retención: 4 min 69 centésimas

Picos detectados en la espectrometría de masa: {M+H}<sup>+</sup> = 419; [2M+H]<sup>+</sup> = 785

Etapa B: 3,5-seco-4-nor-colestan-5,5(etilen-dioxi)-3-éster metílico

30 En un matraz balón, se produce una solución de 3,5-seco-4-nor-colestan-5-ona-3-éster metílico en 25 ml de ortofor-miato de trimetilo y 53 ml de etilenglicol. Se agregan entonces 400 mg (2,3 mmol) de ácido p-toluenosulfónico anhidro, y se agita durante una noche a temperatura ambiente. Se agrega a la mezcla de reacción acetato etílico. Se lleva a cabo un lavado con una solución al 10% de hidrógeno-carbonato sódico. Se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentra bajo presión reducida. Se obtienen 9,95 g de 3,5-seco-4-nor-colestan-5,5(etilen-dioxi)-3-éster metílico, con un rendimiento de 93%. El producto se continúa usando sin purifica-ción.

35 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): conforme

Tiempo de retención: 5 min 76 centésimas

Pico detectado en la espectrometría de masa: {M+H}<sup>+</sup> = 463

Etapa C:

40 En un matraz balón, se solubilizan 300 mg de 3,5-seco-4-nor-colestan-5,5(etilen-dioxi)-3-éster metílico en 5 ml de THF anhidro. La mezcla de reacción se enfría a -45°C y se agregan, gota a gota, 1,36 ml de una solución de metil litio 1,6M en éter. Después de 30 minutos de agitación a -45°C, se agregan algunas gotas de metanol a la mezcla de reacción y se vuelve a la temperatura ambiente. Se recoge en 20 ml de éter dietílico y se lava con una solución saturada de bicarbonato sódico y, luego, con una solución saturada de cloruro sódico. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo presión reducida. Se obtienen 295 mg de 3,5-seco-4-nor-colestan-5,5(etilen-dioxi)-3-alcohol dimetilico (PM = 462), con un rendimiento de 98%.

45

Tiempo de retención: 5 min 56 centésimas

Picos detectados en la espectrometría de masa:  $[M-(CH_2OH-CH_2OH + H_2O)+H]^+ = 401$

Etapa D:

5 En un matraz balón, se agregan 6 ml de una mezcla de agua/ácido acético 1/1 y 295 mg de 3,5-seco-4-nor-colestan-5,5(etilen-dioxi)-3-alcohol dimetílico; se calienta a reflujo durante 1 h 30 min. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluye con acetato etílico, se lava con una solución saturada de cloruro sódico y, a continuación, con una solución saturada de bicarbonato sódico. El producto bruto obtenido se purifica por cromatografía instantánea (éter de petróleo/acetato etílico 8/2). Se obtienen 180 mg de 3,5-seco-4-nor-colestan-ona-3-alcohol dimetílico, con un rendimiento de 68%.

10 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): conforme

Tiempo de retención: 5 min 08 centésimas

Picos detectados en la espectrometría de masa:  $[M+H]^+ = 419$ ;  $[M-H_2O+H]^+ = 401$ ;  $[2M+H]^+ = 837$

### Ejemplo 3: 3,5-seco-4-nor-colestan-5-ona, oxima-3-alcohol dimetílico

15 En un matraz balón, se introducen 1 g del compuesto del Ejemplo 2, 2,1 g de hidrocloreto de hidroxilamina en 53 ml de piridina, y algunos ml de diclorometano para solubilizar la cetona. Se agita durante 16 horas a temperatura ambiente y, entonces, se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida. El residuo obtenido se recoge en una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O; se separa la fase orgánica, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro, y se concentra bajo presión reducida. Se recuperan 814 mg de 3,5-seco-4-nor-colestan-5-ona, oxima-3-alcohol dimetílico, con un rendimiento de 78%.

20 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): conforme

Tiempo de retención: 5 min 09 centésimas

Picos detectados en la espectrometría de masa:  $[M+H]^+ = 434$ ;  $[2M+H]^+ = 867$

### Ejemplo 4: 3,5-seco-4-nor-colestan-5-ona, oxima-3-alcohol metílico

Etapa A:

25 En un matraz balón, se depositan 2 g de 3,5-seco-4-nor-colestan-5,5(etilen-dioxi)-3-éster metílico en 26 ml de dioxano. Se agregan 8,6 ml de una solución de sosa 1N. Se calienta la mezcla de reacción a reflujo durante 1 h 30 min y se evapora el dioxano bajo presión reducida. La solución obtenida se acidifica por adición de una solución de ácido clorhídrico 1N hasta pH=1, y se extrae 2 veces con tolueno. Se reúnen las fases orgánicas, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentran bajo presión reducida. Se recuperan 1,92 g de ácido 3,5-seco-4-nor-colestan-5,5(etilen-dioxi)-3-oico, con un rendimiento de 99%, que se utiliza sin ningún tratamiento adicional en la etapa siguiente.

Etapa B:

35 En un matraz balón, se depositan 1,9 g de ácido 3,5-seco-4-nor-colestan-5,5(etilen-dioxi)-3-oico en 30 ml de diclorometano. A esta solución se agregan 1,06 g de EDCl, 743 mg de HOBT, 537 mg de hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina y, luego, 1,37 ml de trietilamina, gota a gota. Se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agrega a la mezcla de reacción una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O y se extrae 3 veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentran bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía instantánea (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetato etílico 8/2). Se recuperan 1,46 g de 3,5-seco-4-nor-colestan-5,5(etilen-dioxi)-3-(N,N-metoxi-metil)-amida, con un rendimiento de 70%.

40 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): conforme

Tiempo de retención: 5 min 31 centésimas

Pico detectado en la espectrometría de masa:  $[M+H]^+ = 492$

Etapa C:

45 En un matraz balón bajo argón, se introducen 1,4 g de 3,5-seco-4-nor-colestan-5,5(etilen-dioxi)-3-(N,N-metoxi-metil)-amida en 20 ml de tetrahidrofurano anhidro, y se enfría a 0°C. Se agregan entonces, gota a gota, 3,38 ml de una solución de metil litio 1,6M en éter. Se agita la mezcla de reacción durante 3 h 40 min a 0°C y se agrega entonces, gota a gota, una solución de 0,72 ml de ácido clorhídrico concentrado en 7,28 ml de agua. El tetrahidrofurano se evapora bajo presión reducida; la solución acuosa obtenida se basifica por adición de sosa 1N hasta pH=10. Se extrae con éter dietílico; se reúnen las fases orgánicas, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concen-

tran bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía instantánea (éter de petróleo/acetato etílico 9/1). Se recuperan 930 mg de 3,5-seco-4-nor-colestan-5,5(etilen-dioxi)-3-metilcetona, con un rendimiento de 73%.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): conforme

5 Tiempo de retención: 5 min 65 centésimas

Pico detectado en la espectrometría de masa: [M+H]<sup>+</sup> = 403

Etapa D:

10 En un matraz balón, se depositan 119 mg de 3,5-seco-4-nor-colestan-5,5(etilen-dioxi)-3-metilcetona de la etapa C en 1,5 ml de metanol. Se enfría a 0°C y se agregan 10 mg de borohidruro sódico. La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 1 h y se concentra bajo presión reducida. El residuo se recoge en agua y se extrae con diclorometano. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo presión reducida. Se recuperan 94 mg de 3,5-seco-4-nor-colestan-5,5(etilen-dioxi)-3-alcohol metílico, con un rendimiento de 78%. Este producto se utiliza tal cual.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): conforme

Tiempo de retención: 5 min 22 centésimas

15 Pico detectado en la espectrometría de masa: [M+H]<sup>+</sup> = 387

Etapa E:

Se opera como en la Etapa D del Ejemplo 2 para desproteger la cetona en 5.

Etapa F:

20 En un matraz balón, se introducen 121 mg de 3,5-seco-4-nor-colestan-5-ona-3-alcohol metílico, 1,5 ml de piridina y 121 mg de hidrocloreuro de hidroxilamina. Se agita la solución durante dos días a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida, se recoge en agua, y se extrae con diclorometano. Seguidamente, la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo presión reducida. El producto obtenido de esta forma se purifica por cromatografía instantánea (éter de petróleo/acetato etílico 9/1). Se obtienen 66 mg de 3,5-seco-4-nor-colestan-5-ona, oxima-3-alcohol metílico, con un rendimiento de 53%.

25 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): conforme

Tiempo de retención: 4 min 91 centésimas

Pico detectado en la espectrometría de masa: [M+H]<sup>+</sup> = 420

#### **Ejemplo 5: 3,5-seco-4-nor-colestan-5-ona, oxima-3-metilamina**

Etapa A:

30 En un matraz balón, se depositan en suspensión 615 mg de LiAlH<sub>4</sub> en 57 ml de THF. Se enfría a 0°C y se agrega, gota a gota, una solución de 3,0 g de 3,5-seco-4-nor-colestan-5,5(etilen-dioxi)-3-éster metílico en 57 ml de tetrahidrofurano. Se agita entonces a 0°C durante 5 h. Se hidroliza con precaución por adición de una solución de sulfato sódico; la solución blanca obtenida se agita durante 30 minutos y se filtra. Se concentra el filtrado bajo presión reducida y se recoge con agua, y se extrae con acetato etílico. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se  
35 concentra bajo presión reducida. Se obtienen 2,55 g de 3,5-seco-4-nor-colestan-5,5(etilen-dioxi)-3-ol, con un rendimiento de 85%; este producto se utiliza tal cual.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): conforme

Tiempo de retención: 4 min 82 centésimas

Picos detectados en la espectrometría de masa: [M-(CH<sub>2</sub>OH-CH<sub>2</sub>OH + H<sub>2</sub>O)+H]<sup>+</sup> = 373

40 Etapa B:

45 En un matraz balón bajo argón, se solubilizan 476 mg de 3,5-seco-4-nor-colestan-5,5(etilen-dioxi)-3-ol en 7 ml de diclorometano; a continuación, se agregan 189 mg de alúmina neutra y 399 mg de clorocromato de piridinio; se agita a temperatura ambiente durante 3 h 30 min. La mezcla de reacción se filtra sobre Celite®; el filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía instantánea (tolueno/acetato etílico 9/1 y, después, 8/2). Se obtienen 328 mg de 3,5-seco-4-nor-colestan-5,5(etilen-dioxi)-3-al, con un rendimiento de 69%.

Tiempo de retención: 5 min 57 centésimas

Picos detectados en la espectrometría de masa:  $[M+H]^+ = 433$

Etapa C:

5 En un matraz balón bajo argón, se solubilizan 323 mg de 3,5-seco-4-nor-colestan-5,5(etilen-dioxi)-3-al en 3 ml de etanol, se agregan 209  $\mu$ l de trietilamina, 100 mg de hidrocloreto de metilamina, y 444  $\mu$ l de tetraisopropóxido de titanio. La mezcla de reacción se agita durante 6 h a temperatura ambiente, se agregan 42,5 mg de borohidruro sódico. Se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra y se lava con diclorometano. El filtrado se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía instantánea (diclorometano/metanol 9/1 a 5/5). Se obtienen 84 mg de 3,5-seco-4-nor-colestan-5,5(etilen-dioxi), oxima-3-metilamina, con un rendimiento de 25%.

10 RMN- $^1$ H (CDCl<sub>3</sub>): conforme

Tiempo de retención: 3 min 93 centésimas

Pico detectado en la espectrometría de masa:  $[M+H]^+ = 448$

Etapa D:

15 En un matraz balón, se introducen 50 mg de 3,5-seco-4-nor-colestan-5,5(etilen-dioxi)-3-metilamina y 976  $\mu$ l de una mezcla de agua/ácido acético 1/1. La mezcla se lleva a reflujo durante 6 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluye con acetato etílico y se lava con una solución saturada de cloruro sódico y, después, con una solución de bicarbonato sódico al 5%. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo presión reducida. El producto obtenido se purifica por cromatografía instantánea (diclorometano/metanol 95/5). Se obtienen 5 mg de 3,5-seco-4-nor-colestan-5-ona-3-metilamina, con un rendimiento de 11%.

20 RMN- $^1$ H (CDCl<sub>3</sub>): conforme

Tiempo de retención: 3 min 68 centésimas

Pico detectado en la espectrometría de masa:  $[M+H]^+ = 404$

Etapa E:

25 En un matraz balón, se introducen 5 mg de 3,5-seco-4-nor-colestan-5-ona-3-metilamina, 5 mg de hidrocloreto de hidroxilamina, y 287  $\mu$ l de piridina. La mezcla se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. A continuación, se recoge en diclorometano y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra bajo presión reducida. Se obtienen 5 mg de 3,5-seco-4-nor-colestan-5-ona, oxima-3-metilamina, con un rendimiento de 91%.

Tiempo de retención: 3 min 66 centésimas

30 Picos detectados en la espectrometría de masa:  $[M+H]^+ = 419$ .

#### **Ejemplo 6: 3,5-seco-4-nor-colestan-5-ona, metiloxima-3-ol**

35 En un matraz balón, se introducen 20 mg de 3,5-seco-4-nor-colestan-5-ona-3-ol, 20 mg de hidrocloreto de O-metil-hidroxilamina en 1 ml de piridina. Se agita durante 36 horas a temperatura ambiente y se agregan 10 mg de hidrocloreto de O-metil-hidroxilamina. Se agita nuevamente durante 16 horas a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se recoge en una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O; se separa la fase orgánica, se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentra bajo presión reducida. Se obtienen 18 mg de un aceite amarillo que se purifica por cromatografía instantánea (éter de petróleo/acetato etílico 9/1). Se recuperan 5,8 mg de 3,5-seco-4-nor-colestan-5-ona, metiloxima-3-ol, con un rendimiento de 27%.

40 Análisis

RMN- $^1$ H (CDCl<sub>3</sub>): conforme

Tiempo de retención: 5 min 50 centésimas

Pico detectado en la espectrometría de masa:  $[M+H]^+ = 420$

#### **Ejemplo 7: 3,5-seco-4-nor-colestan-5-ona carboximetiloxima-3-ol**

45 En un matraz balón, se introducen 52 mg de cetona, 25 mg de hemi-hidrocloreto de carboximetiloxilamina en 0,5 ml de piridina. Se agita durante 2 días a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se recoge en una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O; se separa la fase orgánica, se lava con agua y, luego, con una solución de ácido clorhídrico al 2%, se seca sobre sulfato sódico anhidro, y se con-

centra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía instantánea (éter de petróleo/acetato etílico 8/2). Se obtienen 24 mg de la carboximetiloxima, con un rendimiento de 39%.

Análisis

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): conforme

5 Tiempo de retención: 4 min 40 centésimas

Picos detectados en la espectrometría de masa: [M+H]<sup>+</sup> = 464; [2M+H]<sup>+</sup> = 927

### Ejemplo 8

Se preparó una suspensión con la fórmula siguiente:

10 3,5-seco-4-nor-colestan-5-ona oxima-3-ol                      20 mg por ml  
Excipiente:    Emulsión oleosa

### Ejemplo 9:

Se preparó una forma seca, con la fórmula siguiente:

15 Hidrocloruro de 3,5-seco-4-nor-colestan-5-ona,  
oxima-3-N,N-éster dimetilglicina                      250 mg  
Excipiente:    750 mg

### Ejemplo 10: Profármaco de 3,5-seco-4-nor-colestan-5-ona oxima-3-ol; 3,5-seco-4-nor-colestan-5-ona oxima-3-N,N-éster dimetilglicina

20 En un matraz balón, se depositan 509 mg de 3,5-seco-4-nor-colestan-5-ona oxima-3-ol, 182 mg de hidrocloreuro de N,N-dimetil-glicina, 275 mg de EDCI, y 207 mg de DMAP en 10 a 15 ml de diclorometano. Se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agrega a la mezcla de reacción una solución de bicarbonato sódico al 5% y se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato sódico anhidro, y se concentran bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía instantánea (tolueno/acetato etílico 8/2). Se recuperan 488 mg, con un rendimiento de 78%.

Análisis

25 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): conforme

Tiempo de retención: 3 min 77 centésimas

Pico detectado en la espectrometría de masa: [M+H]<sup>+</sup> = 476

A continuación, el producto se incorpora a la reacción siguiente:

30 En un matraz balón, se introducen 488 mg del producto obtenido y 488 mg de hidrocloreuro de hidroxilamina en 23 ml de piridina. Se agita durante 16 horas a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se recoge en una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O; se separa la fase orgánica, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro, y se concentra bajo presión reducida. Se recuperan 378 mg de la oxima, con un rendimiento de 75%. A continuación, el producto se salifica en presencia de una solución de éter, acidificada por una solución de HCl, para obtener el producto en forma de hidrocloreuro.

35 Análisis

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): conforme

Tiempo de retención: 3 min 43 centésimas

Pico detectado en la espectrometría de masa: [M+H]<sup>+</sup> = 491

### Ejemplo 11: Profármaco de 3,5-seco-4-nor-colestan-5-ona oxima-3-ol; 3,5-seco-4-nor-colestan-5-ona, oxima-3-(4-metil-1-piperazina) éster propanoato

45 En un matraz balón, se depositan 264 mg de 3,5-seco-4-nor-colestan-5-ona oxima-3-ol, 121 mg de ácido 4-metil-1-piperazin-propanoico en forma de la sal de litio, 1425 mg de EDCI y 106 mg de DMAP en 2 a 3 ml de diclorometano. Se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se agrega agua a la mezcla de reacción y se extrae con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se concentran bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía instantánea (tolueno/acetato etílico 98/2). Se recuperan 54 mg del producto deseado, con un rendimiento de 15%.



## Análisis

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): conforme

Tiempo de retención: 3 min 66 centésimas

Pico detectado en la espectrometría de masa: [M+H]<sup>+</sup> = 545

- 5 A continuación, el producto se incorpora en la reacción siguiente:

En un matraz balón, se introducen 30 mg del producto obtenido y 30 mg de hidrocloreuro de hidroxilamina en 1,2 ml de piridina. Se agita durante 5 h 30 min a temperatura ambiente y, entonces, la mezcla de reacción se recoge en una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O; se separa la fase orgánica, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro, y se concentra bajo presión reducida. Se recuperan 19 mg de la oxima, con un rendimiento de 13%.

- 10 Análisis

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): conforme

Tiempo de retención: 3 min 62 centésimas

Pico detectado en la espectrometría de masa: [M+H]<sup>+</sup> = 560

- 15 A continuación, el producto se salifica en presencia de una solución de éter, acidificada con una solución acuosa de ácido clorhídrico, para obtener el producto en forma de dihidrocloreuro.

Compuesto nº	
1	Compuesto del Ejemplo 1
2	Compuesto del Ejemplo 4
3	Compuesto del Ejemplo 3
4	Compuesto del Ejemplo 4
5	Compuesto del Ejemplo 5
6	Compuesto del Ejemplo 6
7	Compuesto del Ejemplo 7
8	Ácido 3,5-seco-4-nor-colestan-5-ona, oxima-3-oico, descrito en Azasteroidal alkalosis. Synthesis of A-nor-B-homo-5-azacholestane. Rodewald, W.J.; Wicha, J. Univ. Warsaw; Boletín de la Academia Polaca de Ciencias, Serie de Ciencias Químicas (1963), 11(8), 437-41
9	3,5-seco-4-nor-colestan-3,5-diol, descrito en el documento USA 2.883.424
10	3,5-seco-4-nor-colestan-5-ona-3-ol, descrito en Azasteroidal alkalosis. Synthesis of A-nor-B-homo-5-azacholestane. Rodewald, W.J.; Wicha, J. Univ. Warsaw; Boletín de la Academia Polaca de Ciencias, Serie de Ciencias Químicas (1963), 11(8), 437-41.
11	3,5-seco-4-nor-colestan-5-ona, oxima-3-ol, descrito en Azasteroidal alkalosis. Synthesis of A-nor-B-homo-5-azacholestane. Rodewald, W.J.; Wicha, J. Univ. Warsaw; Boletín de la Academia Polaca de Ciencias, Serie de Ciencias Químicas (1963), 11(8), 437-41.
12	3,5-seco-4-nor-colestan-5-ona, oxima-3-ona, oxima descrita en Unusual reactions of steroidal and non-steroidal 1,5-dioximes. Stereochemistry and mechanism of formation of N-hydroxypiperidine analogs. Pradhan, Suresh K.; Akamanchi, Krishnacharya G.; Divakaran, PulukkunattP.; Pradhan, Prakash M. Dep. Chem. Technol., Universidad de Mumbai, Mumbai, India. <i>Heterocycles</i> (1989), 28(2), 813-39
13	3,5-seco-4-nor-colestan-5-ona-3-metilcetona, descrita en Oxidation of cyclic hemiacetals into diketones: final steps in the conversion of a triterpenoid ring A into a steroidal enone by a new short route. Uusvuori, Raimo; Hase, Tapio A Dep. Chem, Helsinki Univ. Technol. Espoo, Finlandia. <i>Synthetic Communications</i> (1982), 12(14), 1081-8.
14	Ácido 3,5-seco-4-nor-colestan-5-ona-3-oico, descrito en Azasteroidal alkalosis. Synthesis of A-nor-B-homo-5-azacholestane. Rodewald, W.J.; Wicha, J. Univ. Warsaw; Boletín de la Academia Polaca de Ciencias, Serie de Ciencias Químicas (1963), 11(8) 437-41

### 1. Efecto de los compuestos de fórmula I sobre la supervivencia de las neuronas motoras

Para demostrar la acción neuroprotectora de los compuestos de fórmula I, la demandante ha estudiado su actividad en un modelo *in vitro* de privación trófica de neuronas motoras de rata. Será conveniente hacer referencia a la solici-

tud de patente WO 0142784 de la demandante en lo que respecta al cultivo de neuronas motoras de la médula espinal.

5 Se disecciona la médula espinal de embriones E14 de rata, y se disocia la parte ventral por trituración posterior a tripsinización. Se separan las neuronas motoras de las otras células espinales por un método conocido (Camu et al., 1993, Purification of spinal motoneurons from chicken and rat embryos by immunospanning. En "Immunoselection Strategies for Neural Cell Culture", *Neuroprotocols: A companion to Methods in Neurosciences* 2, 191-199; Henderson et al. 1993, Neurophins promote motor neuron survival and are present in embryonic limb bud. *Nature* 363 (6426) :266-70). Las células se centrifugan sobre un gradiente de densidad. Las neuronas motoras se enriquecen en la fracción de grandes células (las menos densas). Las células de esta fracción se incuban con un anticuerpo anti-p75, un antígeno de superficie presente en las neuronas motoras. Se agregan anticuerpos secundarios acoplados con perlas magnéticas y la mezcla de células se hace pasar a través de una columna en un imán (Arce et al., 1999). Se produce retención solamente de las neuronas motoras; su pureza es del orden de 90%.

15 Las neuronas motoras se siembran a baja densidad en placas de cultivo, sobre un sustrato de poliornitina-laminina en un medio neurobasal suplementado según Raoul et al., 1999, Programmed cell death of embryonic motoneurons triggered through the Fas death receptor. *J Cell Biol* 147(5) :1049-62. En cada serie se incluyen controles negativos (ausencia de factores tróficos) y positivos (en presencia de BDNF (siglas en inglés de Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro) a 1 ng/ml, GDNF (siglas en inglés de Factor Neurotrófico Derivado del Tejido Glial) a 1 ng/ml, y CNTF (siglas en inglés de Factor Neurotrófico Ciliar) a 10 ng/ml, comercializados por la compañía norteamericana PE-PROTECH, Inc. y la compañía Sigma-Aldrich.

20 Los compuestos a investigar se agregan 60 minutos después de la siembra, y los cultivos se mantienen a 37°C bajo 5% de CO<sub>2</sub> durante 3 días.

25 Las neuronas motoras exhiben una tendencia espontánea a morir en ausencia de factores neurotróficos (Pettmann y Henderson, 1998, Neuronal cell death. *Neuron* 20(4):633-74). Después de 3 días, se evalúa la supervivencia por medición de la fluorescencia posterior a la incubación de las células en presencia de calceína, que es fluorescente en las células vivas.

Después de 3 días en cultivo a 37°C, bajo 5% de CO<sub>2</sub> y en condiciones de humedad saturada, sobrevive hasta 50% de las neuronas motoras sembradas inicialmente en el medio suplementado con factores neurotróficos, en tanto que menos de 15% sobrevive entre las neuronas motoras cultivadas en medio basal solo.

30 La actividad de los compuestos analizados se evaluó en función de su capacidad para prevenir la muerte de las neuronas motoras cuando se incluyen en el medio neurobasal, en comparación con la supervivencia de las neuronas motoras en el medio suplementado con factores neurotróficos.

35 Los compuestos de fórmula I según la invención han mostrado actividad a una concentración capaz de permitir un mayor índice de supervivencia de las neuronas motoras en el medio basal. Este índice de supervivencia se expresa por una cifra que representa el ratio. Si el ratio es mayor que 0, el efecto de los compuestos es positivo sobre la supervivencia de las neuronas motoras.

Los resultados obtenidos son los siguientes:

Compuesto nº	Concentración en µM	Ratio
1	3	0,4
2	3	0,5
3	3	0,7
4	3	0,5
5	3	0,3
6	3	0,4
7	3	0,4
8	3	0,4
9	1	0,4
10	3	0,6
11	3	0,8
12	3	0,7
13	3	0,7
14	10	0,4

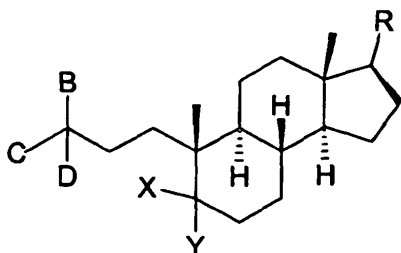
40 De acuerdo con su efecto trófico sobre las neuronas motoras espinales, los compuestos de fórmula I según la invención se revelan útiles como medicamentos, en particular en el tratamiento de las amiotrofias, especialmente en el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica o las amiotrofias espinales infantiles, así como en el tratamiento de traumatismos de la médula espinal.

## 2. Efectos de los compuestos de fórmula I sobre la neuroprotección

- 5 En ratones recién nacidos, de 2 a 3 días de edad, se practicó una axotomía del nervio facial. Cuatro horas antes de la sección unilateral del nervio, así como diariamente durante 5 días, los animales recibieron los compuestos nº 11, 3 y 4 por vía subcutánea. Siete días después de la sección del nervio, los animales fueron anestesiados y, a continuación, fueron fijados por infusión intracardiaca de paraformaldehído. Seguidamente, se extrajo el cerebro, que se incluyó en parafina. El análisis histológico de cortes seriados de 7  $\mu\text{m}$  del núcleo facial, teñido con violeta de cresilo, permitió contar el número de neuronas motoras tanto en el lado intacto como en el lado del nervio seccionado (Casanovas et al., Prevention by lamotrigine, MK-801 and N omega-nitro-L-arginine methyl ester of motoneuron cell death after neonatal axotomy, *Neuroscience*, 1996, 71, 313-325).
- 10 Los resultados obtenidos fueron los siguientes:
- La supervivencia de neuronas motoras del núcleo facial en ratas recién nacidas sometidas a axotomía, y tratadas por vía oral con los compuestos nº 11, 3 y 4, ofrecen, respectivamente, un incremento de hasta 40% a una dosis comprendida entre 3 y 30 mg/kg, comparado con el nervio no seccionado, un incremento de hasta 25% a una dosis de 10 mg/kg, y un incremento de hasta 30% a una dosis de 30 mg/kg.
- 15 **Estudio toxicológico**
- La administración en el ratón, en especial de los compuestos nº 11, 3 y 4, por vía intraperitoneal, a una dosis de 30 mg/kg/día en tratamientos diarios de hasta 14 días de duración, no mostró una toxicología significativa.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I



(I)

en la que

- 5
- X significa, junto con Y, una función ceto, o X significa un grupo hidroxilo e Y es un átomo de hidrógeno, o X e Y significan conjuntamente un grupo oxima (=NOH) o un grupo metiloxima (=NOMe),
  - B significa un grupo hidroxilo, y C y D significan un átomo de hidrógeno, o C y D significan restos alquilo lineales o ramificados de 1 a 4 átomos de carbono, o C significa un átomo de hidrógeno, y D es un resto alquilo lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono,
- 10
- o B significa, junto con C, una función ceto, y D es un grupo metilo, hidroxilo o metilamina,
  - o B y C significan un átomo de hidrógeno, y D es un grupo metilamina,
  - o B y C significan conjuntamente un grupo oxima, y D es un resto metilo,
  - y R significa un resto alquilo lineal o ramificado de 1 a 10 átomos de carbono,
- 15
- o una de sus sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables, o uno de sus ésteres, o una de las sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables de dicho ésteres, para su uso como medicamento.
2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por que en la fórmula I R significa el resto anterior de colestano



- 20
- o una de sus sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables, o uno de sus ésteres, o una de las sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables de dichos ésteres.
3. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por que en la fórmula I X significa, junto con Y, una función ceto, o una de sus sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables, o uno de sus ésteres, o una de las sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables de dichos ésteres.
- 25
4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3, caracterizado por que en la fórmula I B significa un resto hidroxilo, y C y D significan un átomo de hidrógeno, o C y D significan 2 restos alquilo lineales o ramificados de 1 a 4 átomos de carbono, o una de sus sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables, o uno de sus ésteres, o una de las sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables de dichos ésteres.
- 30
5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3, caracterizado por que en la fórmula I B significa, junto con C, una función ceto, y D significa un resto metilo, o una de sus sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables, o uno de sus ésteres, o una de las sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables de dichos ésteres.
6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por que en la fórmula I X e Y significan conjuntamente un grupo oxima, o una de sus sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables, o uno de sus ésteres, o una de las sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables de dichos ésteres.
- 35
7. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado entre:

- 3,5-seco-4-nor-colestan-5-ona-oxima-3-ol,
- 3,5-seco-4-nor-colestan-5-ona oxima-3-alcohol metílico,
- 3,5-seco-4-nor-colestan-5-ona oxima-3-alcohol dimetílico,

5 o una de sus sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables, o uno de sus ésteres, o una de las sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables de dichos ésteres.

8. Uso de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, o de una de sus sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables, o de uno de sus ésteres, o de una de las sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables de dichos ésteres, para obtener un medicamento neuroprotector.

10 9. Uso según la reivindicación 8, caracterizado por que el medicamento neuroprotector está destinado al tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa.

15 10. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 8 o 9, caracterizado por que el medicamento neuroprotector está destinado al tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa seleccionada entre la enfermedad de Huntington, las enfermedades neurodegenerativas crónicas, hereditarias o esporádicas, las lesiones neuronales relacionadas con el envejecimiento, las neuropatías periféricas hereditarias o lesionales, la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, las neuropatías diabéticas o inducidas por tratamientos anticancerosos, los traumatismos del cerebro, de los nervios periféricos o de la médula espinal, las isquemias del cerebro o de la médula espinal, las degeneraciones hereditarias, lesionales o relacionadas con el envejecimiento de las neuronas sensoriales de la visión, o las degeneraciones del nervio óptico, las degeneraciones hereditarias, traumáticas o relacionadas con el envejecimiento de las neuronas sensoriales de la audición, las atrofi-  
20 as lobares y las demencias vasculares, las enfermedades y traumatismos relacionados con las degeneraciones de las neuronas motoras y, más particularmente, las amiotrofias espinales, sobre todo infantiles, la esclerosis lateral amiotrófica, la esclerosis en placas, y los traumatismos de la médula espinal o de los nervios motores periféricos.

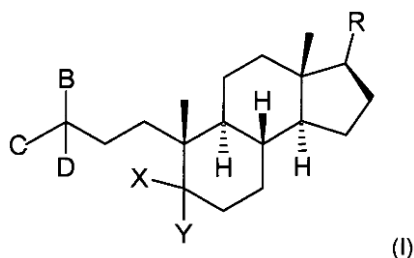
25 11. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, caracterizado por que el medicamento neuroprotector está destinado al tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa seleccionada entre las patologías o traumatismos relacionados con la degeneración o la muerte de neuronas, en mamíferos afectados por tales patologías o traumatismos.

12. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, caracterizado por que el medicamento neuroprotector está destinado al tratamiento de las amiotrofias espinales infantiles.

30 13. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, caracterizado por que el medicamento neuroprotector está destinado al tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica.

14. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13, caracterizado por que el compuesto de fórmula I es 3,5-seco-4-nor-colestan-5-ona oxima-3-ol, o de una de sus sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables, o de uno de sus ésteres, o de una de las sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables de dichos ésteres.

35 15. Compuesto de fórmula I



en la que

- X e Y significan conjuntamente un grupo oxima, B y C significan un átomo de hidrógeno, y D es un grupo metilamina,
- 40 - X significa, junto con Y, una función ceto, B significa un resto hidroxilo, y C y D significan restos metilo,
- X e Y significan conjuntamente un grupo oxima, B significa un resto hidroxilo, y C y D significan restos metilo,

- X e Y significan conjuntamente un grupo oxima, B significa un resto hidroxilo, C significa un átomo de hidrógeno, y D significa un resto metilo,
  - X e Y significan conjuntamente el grupo metiloxima, B significa un resto hidroxilo, y C y D significan átomos de hidrógeno,
- 5 y R significa un resto alquilo lineal o ramificado de 1 a 10 átomos de carbono,
- o de una de sus sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables, o de uno de sus ésteres, o de una de las sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables de dichos ésteres.
16. Composición farmacéutica, caracterizada por que contiene, como principio activo, al menos uno de los medicamentos tales como los definidos en la reivindicación 1, así como un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 10 17. Composición farmacéutica, caracterizada por que contiene, como principio activo, al menos uno de los medicamentos tales como los definidos en la reivindicación 2, así como un excipiente farmacéuticamente aceptable.
18. Composición farmacéutica, caracterizada por que contiene, como principio activo, al menos uno de los medicamentos tales como los definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, así como un excipiente farmacéuticamente aceptable.