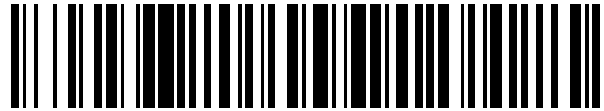


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 841**

51 Int. Cl.:

C07J 7/00 (2006.01)
A61K 31/568 (2006.01)
A61K 31/5685 (2006.01)
A61K 31/57 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/10 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
C07J 1/00 (2006.01)
C07J 41/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.11.2007 E 07835459 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2015 EP 2097437**

54 Título: **El uso de los esteroides pregnano y androstano en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos del SNC**

30 Prioridad:

21.11.2006 US 860658 P

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

24.08.2015

73 Titular/es:

**UMECRINE COGNITION AB (100.0%)
Fogdevreten 2
17165, Soina, SE**

72 Inventor/es:

**BÄCKSTRÖM, TORBJÖRN y
RAGAGNIN, GIANNA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 543 841 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

El uso de los esteroides pregnano y androstano en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos del SNC

Campo de la invención

- 5 La presente divulgación se refiere a compuestos esteroides novedosos que actúan sobre el complejo del receptor del ácido gamma aminobutírico - ionóforo de cloruro (GABA_A-R), y que se pueden usar en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central (SNC) relacionados con GABA y esteroides de GABA y/o inducidos por esteroides.

Antecedente de la invención

- 10 Los metabolitos de progesterona, desoxicorticoesterona, testosterona, androstenodiona, cortisona y cortisol conocidos como androstanolonas y pregnanolonas han sido el sujeto de diversos estudios, que han elucidado al menos parcialmente su papel en el sistema de señalización neurológica en mamíferos. La nomenclatura difiere en el campo y, por tanto, se utilizará la nomenclatura de la IUPAC a lo largo de la presente solicitud. Todos esteroides que inducen síntomas y trastornos en el SNC de interés en la presente solicitud comprenden como característica común
- 15 que comprenden un grupo 3 α -hidroxi, un cuerpo de esteroides de tipo 5 α o 5 β pregnano, y una cetona en la posición 20. Se proporcionan ejemplos de dichos esteroides en la tabla 1:

Tabla 1. Nomenclatura del grupo de las pregnalolonas

Nomenclatura - IUPAC	Número CAS
3 α -hidroxi-5 α -pregnan-20-ona	516-54-1
3 α -hidroxi-5 β -pregnan-20-ona	128-20-1
3 α ,21-dihidroxi-5 α -pregnan-20-ona	567-02-2
3 α ,21-dihidroxi-5 β -pregnan-20-ona	567-03-3
3 α ,11 β ,17 α ,21 -tetrahidroxi-5 β -pregnan-20-ona	53-02-1
3 α -11 β ,17 α ,21-tetrahidroxi-5 α -pregnan-20-ona	302-91-0
3 α -17 α ,21-trihidroxi-5 α -pregnan-11,20-diona	547-77-3
3 α -17 α ,21-trihidroxi-5 β -pregnan-11,20-diona	53-05-4

- 20 Según el mejor conocimiento de los inventores, todos los compuestos descritos como novedosos en la memoria descriptiva y en los ejemplos no se habían descrito anteriormente. Se habían descrito, sin embargo, otros esteroides para el tratamiento del SNC, por ejemplo, en los siguientes documentos:

- 25 El documento US 5.232.917 (Bolger y *col.*) y los documentos US 5.925.630; 5.939.545; 6.143.736; 6.277.838, (Upasani y *col.*) describen numerosos esteroides de tipo 3 α -hidroxi y algunos esteroides de tipo 3 β . Las citadas patentes se refieren a la modulación agonística del receptor GABA-A. En otras palabras, las patentes se centran en los esteroides de tipo 3 α -hidroxi y en su efecto de tipo benzodiazepina. Todos los esteroides que son moduladores del receptor GABA-A tienen la característica común de una estructura 3 α -hidroxi.

El documento WO 99/45931 (Backstrom y Wang) describe el efecto antagonista de un esteroide, concretamente de la 3 β -OH-5 α -pregnan-20-ona, pero no dice nada acerca de los esteroides descritos en la presente solicitud.

El documento WO 03/059357 (Backstrom y *col.*) describe varios esteroides de tipo 3-beta-hidroxi y su efecto antagonista sobre el receptor GABA-A pero no dice nada acerca de los esteroides descritos en la presente solicitud.

- 30 El documento WO94/27608 describe derivados de esteroides que interactúan con el complejo del receptor GABA_A.

- 35 Se han descrito los efectos antagonistas de 3 β -OH-5 α -pregnan-20-ona y otros esteroides de tipo 3 β -OH-5 α / β pregnano en Wang y *col.* (Wang M.D., Backstrom T. y Landgren S. (2000) The inhibitory effects of allopregnanolone and pregnanolone on the population spike, evoked in the rat hippocampal CA1 stratum pyramidale in vitro, can be blocked selectively by epiallo-pregnanolone, *Acta Physiol Scand* 169, 333-341 y en Wang M, He Y, Eisenman LN, Fields C, Zeng CM, Mathews J y *col.*, 3 β -hydroxypregnane steroids are pregnenolone sulfate-like GABA(A) receptor antagonists, *J Neurosci* 2002;22(9):3366-75). En esos artículos se describe el efecto antagonista dependiente de la dosis de los esteroides de tipo 3 β -OH-5 α / β -pregnano y de los esteroides sulfatados. Sin embargo, no se mencionan los compuestos de la presente invención.

- 40 La presente divulgación se refiere al campo de la química médica y está prevista para producir compuestos y composiciones útiles para la modulación de la excitabilidad del cerebro de mamífero mediante el complejo del receptor del ácido gamma aminobutírico - ionóforo de cloruro (GABA_A-R) y otros sistemas neurotransmisores que están correlacionados, directa o indirectamente, con el complejo de GABA_A-R. Se ha mostrado que una variedad de moléculas esteroideas son eficaces en la modulación y estimulación de la señalización de GABA, presentando una variedad de efectos. Los esteroides que comprenden los componentes 3 α -hidroxi-5 α / β -pregnan-20-ona han
- 45 mostrado ser potenciadores específicos del receptor GABA-A {ácido gamma-aminobutírico (A)}. Debido a estas

propiedades, estos esteroides del estrés y el sexo que se producen naturalmente tienen también efectos adversos y producen determinados trastornos. Los efectos adversos de los esteroides de tipo 3 α -hidroxi-pregnan-20-ona son la base de los efectos negativos sobre el SNC inducidos por estos esteroides. Los ejemplos de los compuestos adversos son los esteroides de tipo 3 α -hidroxi-5 α / β -pregnanolona relacionados en la tabla 1. Algunos de estos esteroides son muy potentes y han mostrado tener, por ejemplo, capacidad para inducir anestesia a una dosis farmacológica alta.

Como los esteroides de tipo 3 α -hidroxi-pregnano se producen de forma endógena y son metabolitos de las hormonas esteroides esenciales para la vida, su producción no se puede interrumpir fácilmente. Estos esteroides se producen en elevadas cantidades durante varios días a semanas durante el estrés agudo y crónico, la fase lútea del ciclo menstrual y durante el embarazo. Se producen también en el cerebro. Son por tanto necesarios bloqueantes específicos como tratamiento.

Se había demostrado inicialmente que determinados esteroides de tipo 3 β -hidroxi-pregnanolona pueden bloquear el efecto negativo en el cerebro de los esteroides aversivos del estrés y el sexo. Un problema con los compuestos descubiertos inicialmente es que se metabolizan fácilmente en el organismo en la posición 3 crítica y que eran difíciles de disolver en una solución acuosa.

El mecanismo directo en el sitio del receptor no se ha elucidado todavía completamente debido a la complejidad estructural del complejo GABA_A-R. La familia del receptor GABA incluye algunas composiciones subunitarias, de las cuales se conocen algunas que están relacionadas con funciones y trastornos específicos del SNC. Un objetivo de la presente invención es, por tanto, encontrar nuevos compuestos que sean útiles en el tratamiento de las anomalías en la excitabilidad de los receptores GABA u otros neurotransmisores relacionados con los receptores de GABA de una manera que puede ser general o específica para algunas composiciones y funciones subunitarias. Los trastornos que están producidos por la acción de los esteroides de tipo 3 α -hidroxi-5 α producidos endógenamente o esteroides de tipo 3 α -hidroxi-5 β sobre el receptor GABA-A están bien caracterizados y comprendidos. Se sabe también que los esteroides de tipo 3 α -hidroxi-5 α / β pueden inducir tolerancia hacia sí mismos y otras sustancias similares tras exposición, y que se producen efectos de abstinencia al retirar los esteroides de tipo 3 α -hidroxi-5 α / β . Esto se elucidará adicionalmente en lo sucesivo:

Enfermedades ocasionadas por esteroides de tipo 3 α -hidroxi-pregna(e)no

a) Acción directa

Se ha establecido que los esteroides de tipo 3 α -hidroxi-5 α / β pueden producir directamente la inhibición de funciones del SNC. Los ejemplos de trastornos y síntomas producidos por la acción directa de los esteroides de tipo 3 α -hidroxi-5 α / β son trastorno disfórico premenstrual, síndrome premenstrual, demencia, enfermedad de Alzheimer, sedación, cansancio, síndrome de fatiga crónica, trastornos de la memoria, trastornos conductuales, trastornos de la función motora, fracturas, torpeza, aumento del apetito y antojos de comida, obesidad, humor negativo en forma de tensión, irritabilidad, depresión, disminución de la audición y de la agudeza visual, empeoramiento de la epilepsia de tipo *Petit Mal*, síndrome del *quemado*.

b) Tolerancia

La exposición continua y prolongada a los esteroides de tipo 3 α -hidroxi-5 α / β produce un funcionamiento incorrecto del sistema receptor. Se desarrolla una tolerancia y esta tolerancia es la etapa inicial en un procedimiento que conduce en última instancia a sensibilidad al estrés, dificultades de concentración, y pérdida del control y de la depresión de impulsos. Se ha descubierto que la acción de los esteroides de tipo 3 α -hidroxi-5 α / β es un factor que refuerza la dependencia al fármaco. Esto ha sido el centro de una amplia investigación.

c) Abstinencia

Una exposición continua pero más corta a los esteroides de tipo 3 α -hidroxi-5 α / β da como resultado un efecto de abstinencia cuando finaliza la exposición. Este fenómeno se produce, *es decir*, durante la menstruación, cuando se interrumpe la producción de esteroides de tipo 3 α -hidroxi-5 α / β por el cuerpo lúteo del ovario. Este fenómeno de abstinencia se produce también tras el parto (*post partum*) cuando se interrumpe la producción del esteroide de tipo 3 α -hidroxi-5 α / β por la placenta. Se notifica también el mismo fenómeno cuando finaliza un periodo de estrés. Como respuesta al estrés, las glándulas suprarrenales han producido esteroides de tipo 3 α -hidroxi-5 α / β . Cuando se interrumpe esta producción, se pueden producir síntomas de abstinencia. Los ejemplos de dolencias que se ven afectadas por este fenómeno de retirada / abstinencia son la epilepsia parcial, donde el paciente tiene un centro epiléptico en la corteza cerebral en el que se produce un empeoramiento en el periodo de abstinencia durante la menstruación. Este fenómeno se denomina "epilepsia catamenial". Otros ejemplos son migrañas relacionadas con trastornos menstruales y migrañas relacionadas con el estrés, cambios en el estado de ánimo *post partum* y dolores de cabeza de fin de semana. La abstinencia es un signo de una tolerancia desarrollada inicialmente.

A la vista de lo anterior, resulta evidente que los esteroides son importantes candidatos a fármacos. Los esteroides que se producen naturalmente están sujetos sin embargo a un intenso metabolismo y por tanto, no suelen ser adecuados para su administración por vía oral. También, en otras rutas de administración, el metabolismo es

elevado y hace imposible usar los compuestos como medicación y tratamiento ya que las partes activas de los compuestos se destruyen en primer lugar por el metabolismo.

Un segundo problema con los compuestos esteroideos es que son difíciles de solubilizar en soluciones acuosas y por tanto son difíciles de administrar *in vivo*.

- 5 Estos y otros problemas se resuelven mediante los compuestos de acuerdo con la presente divulgación.

Sumario de la invención

Los presentes inventores han sintetizado nuevos compuestos que están protegidos frente al metabolismo en la posición 3 del esteroide. Sorprendentemente, estos compuestos tienen también una mayor solubilidad en agua debido a sus características estructurales modificadas. Los inventores no pretenden quedar vinculados por teoría alguna, pero suponen que las propiedades ventajosas de los compuestos novedosos se deben a la presencia de un doble enlace en el núcleo esteroide, y la sustitución de un grupo ceto por un grupo oxima en las posiciones 20, 21 o 17 respectivamente en las estructuras de la serie de pregnano, pregneno, androstano y androsteno mencionadas.

En resumen, se sabe que los esteroideos de tipo 3α -hidroxi- Δ 4-5, $5\alpha/\beta$ producen trastornos en el SNC a través de los tres posibles mecanismos mencionados anteriormente: a) acción directa, b) inducción de la tolerancia, y c) efecto de abstinencia. Los compuestos que se han puesto a disposición mediante las realizaciones de la presente invención pertenecen a la serie del pregnano, pregneno, androstano, androsteno, con la adición de las funcionalidades adecuadas. Los compuestos se pueden usar en solitario o como profármacos y/o junto con formulaciones y otras composiciones a fin de potenciar y modular los efectos sobre el SNC. Las composiciones comprendidas en el alcance de la presente invención incluyen todas las composiciones en las que estén incluidos los compuestos de la presente invención en una cantidad que sea eficaz para conseguir los fines previstos.

Según el mejor conocimiento de los presentes inventores, esta es la primera vez que se describen compuestos esteroideos con una mayor resistencia frente al metabolismo y mayor solubilidad en agua. Además, se sugieren estas sustancias para la fabricación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de muchos trastornos del SNC específicos inducidos por esteroideos o relacionados con esteroideos y para su uso en procedimientos de tratamiento, de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas que se incorporan en el presente documento por referencia.

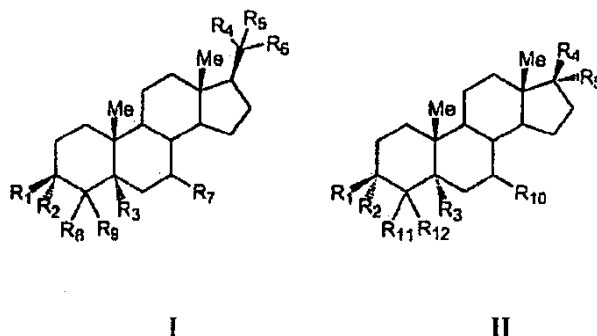
Descripción detallada de la invención

El alcance de la invención se define mediante las reivindicaciones adjuntas.

La divulgación se refiere a nuevos compuestos, con protección frente al metabolismo y con mayor solubilidad en agua, y a los procedimientos para producir dichos compuestos con efectos antagonistas y bloqueantes de los trastornos del SNC inducidos por esteroideos de tipo 3α -hidroxi-pregna(e)no. La presente invención se basa en el descubrimiento de que los esteroideos representados por las fórmulas I o II tienen efecto como moduladores de la señalización del receptor GABA como agonistas, antagonistas o agonistas inversos.

Los inventores han mostrado que la presencia de un resto de alcohol terciario en la posición 3 prolonga la vida media de un compuesto esteroideo en el organismo mediante la prevención de las oxidaciones metabólicas o la degradación en el organismo. La presencia de un grupo aceptor/donante hidrógeno-enlace unido al anillo D de una molécula esteroidea afecta la capacidad del esteroide para modular la señalización del receptor GABA.

La presente divulgación se refiere a esteroideos novedosos representados por las fórmulas I o II, y sus sales farmacéuticamente aceptables:



40 en las que

R_1 se selecciona entre un etinilo, etenilo, etilo, u otros grupos alquilo saturados o insaturados; hidroxilo, en su forma libre o combinado con restos de ácido carboxílico, azúcares, grupos alquilo para formar ésteres o éteres

de compuestos glicosilados; flúor u otros halógenos; un protón;

R₂ se selecciona entre un etinilo, etenilo, etilo, u otros grupos alquilo saturados o insaturados; hidroxilo, en su forma libre o combinado con restos de ácido carboxílico, azúcares, grupos alquilo para formar ésteres o éteres de compuestos glicosilados; flúor u otros halógenos; un protón;

5 R₃ es 5 α - o 5 β -H

R₄ es un nitro, hidroxilo, libre o unido con un éster, éter, azúcar; y

R₅ es un protón.

De acuerdo con una realización de la divulgación, los compuestos son esteroides representados por las fórmulas I o II anteriores, y una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en las que

10 R₄, R₅ es = O o N como oxima =NOH, o un homociclo o heterociclo;

R₆ es un grupo metilo, alquilo o -CH₂OR donde R es H, un resto de ácido carboxílico, un grupo alquilo o un azúcar; -CH₂X en el que X es flúor u otro halógeno;

R₇, R₁₀ es OH, CH₃ o H en la posición siete.

R₈, R₉, o R₁₁, R₁₂ representan dos grupos Me, o Me y H, respectivamente, o dos H.

15 De acuerdo con una realización, R₇, R₁₀ es OH o CH₃ en la posición siete.

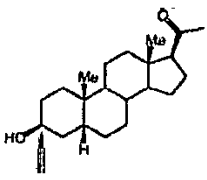
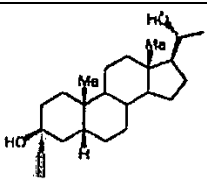
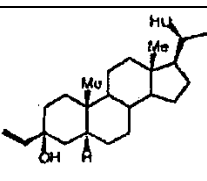
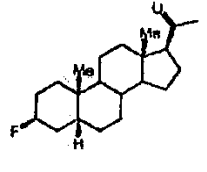
De acuerdo con una realización de la divulgación, los compuestos son esteroides representados por las fórmula II anterior, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que R₁ es un grupo etinilo o hidroxilo; R₂ es un grupo etinilo o hidroxilo; R₃ es 5 α - o 5 β -H; R₄ y R₅ conjuntamente es O o N como oxima =NOH; R₁₀ es H; y R₁₁ = R₁₂ = H.

20 Los compuestos de fórmula I y II pueden existir como isómeros ópticos; por consiguiente, la divulgación incluye todos los isómeros individuales que se pueden separar mediante técnicas cromatográficas comunes así como otros procedimientos de separación conocidos por los expertos en la materia.

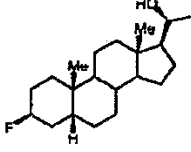
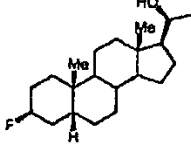
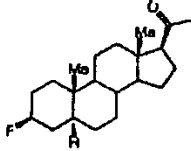
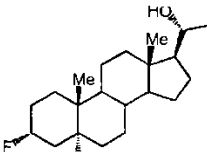
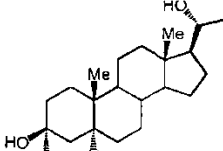
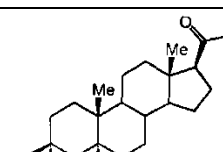
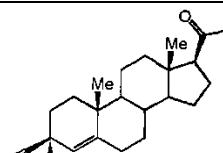
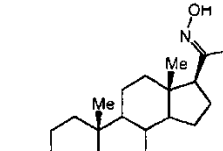
Las tablas 2 y 3 muestran ejemplos de la estructura de una serie de compuestos de acuerdo con la divulgación, en el que la posición 3-hidroxi de la estructura de los esteroides pregnano, pregneno, androstano o androsteno está protegida frente al metabolismo en la posición 3 con una estructura de etinilo, etenilo o acetato añadida a la molécula del esteroide o al grupo hidroxilo sustituido con un átomo de flúor.

25

Tabla 2: Nuevos compuestos con protección del metabolismo basados en la fórmula I

UC2005		3 α -etinil, 3 β -hidroxil, 5 β -pregnan-20-ona
UC2007		3 α -etinil, 5 β -pregnan-3 β ,20(R)-diol
UC2009		3 β -etenilo, 5 α -pregnan-3 α , 20(R)-diol
UC2012		3 β -flúor, 5 β -pregnan-20-ona

(continuación)

UC2013		3β-flúor, 5β-pregnan-20-(R)-ol
UC2014		3β-flúor, 5β-pregnan-20-(S)-ol
UC2016		3β-flúor, 5α-pregnan-20-ona
UC2017		3α-flúor, 5α-pregnan-20-(R)-ol
UC2018		3α-etinil, 5α-pregnan-3β,20(R)-diol
UC2019		3β-etinil, 3α-acetilo, 5α-pregnan-20-ona
UC2024		3β-etinil, 3α-hidroxil, Δ4-pregnen-20-ona
UC2026		3β-etinil, 3α-hidroxil, óxido de 5α-pregnan-20-ona

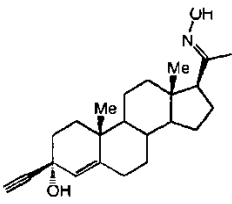
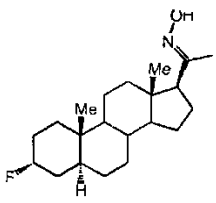
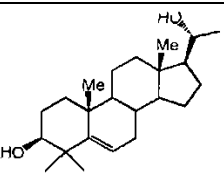
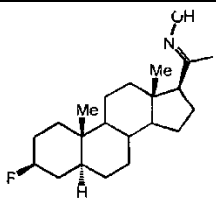
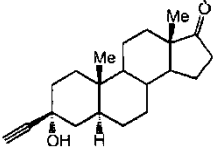
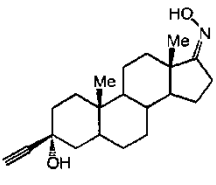
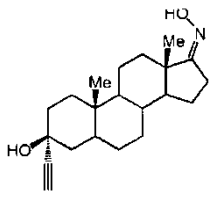
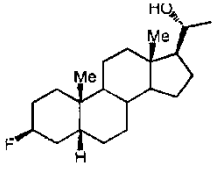
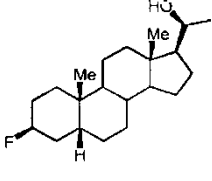
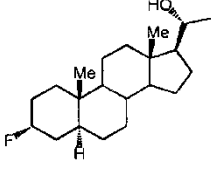
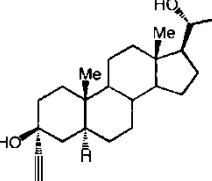
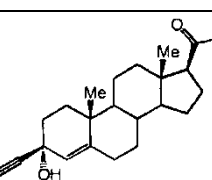
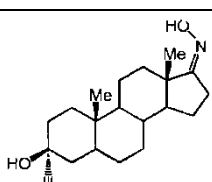
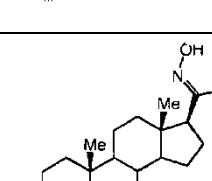
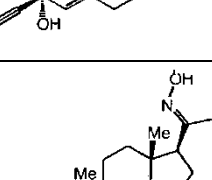
UC2029		3β-etinil, 3α-hidroxi, Δ4-pregnen-20-ona oxima
UC2030		3α-flúor, 5α-pregnan-20-ona oxima
UC2032		3-dimetilo, Δ5-pregnen-3β,20(R)-diol
UC2034		3β-flúor, 5α-pregnan-20-ona oxima

Tabla 3: Nuevos compuestos con protección del metabolismo basados en la fórmula II

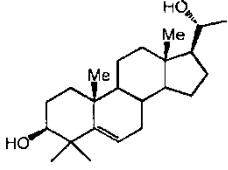
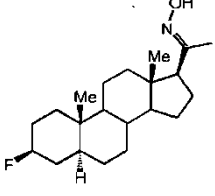
UC2021		3β-etinil, 3α-hidroxi, androstan-17-ona
UC2025		3β-etinil, 3α-hidroxi, androstan-17-ona oxima
UC2027		3α-etinil, 3β-hidroxi, androstan-17-ona oxima

5 En la Tabla 4 se muestran ejemplos de estructuras de una serie de compuestos en los que está aumentada la solubilidad en agua con respecto al compuesto saturado en la posición 5 (UC2024) y en el que la solubilidad en agua aumenta añadiendo un grupo oxima con respecto a un grupo ceto o a un grupo hidroxil sencillo (UC2027, UC2029).

Tabla 4. Ejemplos de nuevos compuestos con mayor solubilidad en agua

UC2013		3β-flúor, 5β-pregnan-20-(R)-ol
UC2014		3β-flúor, 5β-pregnan-20-(S)-ol
UC2017		3α-flúor, 5α-pregnan-20-(R)-ol
UC2018		3α-etinil, 5α-pregnan-3β,20(R)-diol
UC2024		3β-etinil, 3α-hidroxil, Δ4-pregnen-20 -ona
UC2027		3α-etinil, 3β-hidroxil, androstan-17-oxima
UC2029		3β-etinil, 3α-hidroxil, Δ4-pregnen-20-oxima
UC2030		3α-flúor, 5α-pregnan-20-oxima

(continuación)

UC2032		3-dimetilo, Δ5-pregnen-3β,20(R)-diol
UC2034		3β-flúor, 5α-pregnan-20-ona oxima

Tiempos de retención HPLC [min] para los compuestos de acuerdo con la invención

Condiciones de HPLC:

- 5 Sistema HPLC (Waters) Column Symmetry® C₁₈ 3,5 μm 4,6 x 75 mm (Waters); T: 45 °C; caudal 1,0 ml/min; condiciones isocráticas del eluyente 40:60 v/v H₂O:MeOH. Volumen de inyección: 100 μl.

Los disolventes utilizados para el eluyente son de calidad HPLC, agua filtrada a través de un equipo Millipore; todos los disolventes se filtraron a través de un filtro Millipore de 0,45 μm y se desgasificaron mediante una corriente de N₂ antes de su uso.

- 10 Como los análisis se han llevado a cabo en fase inversa, los tiempos de retención más cortos corresponden a una mayor hidrofiliidad.

Tabla 5

Sustancias de referencia:	tiempo de retención [min]
3beta-hidroxi-5beta-pregnan-20-ona	24,4
3beta-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona	30,0

Tabla 6

Compuestos:	tiempo de retención [min]
UC 2021	7,8
UC 2024	14,0
UC 2025	13,9
UC 2026	16,9

- 15 Como se observa anteriormente en las tablas 5 y 6, los tiempos de retención de los compuestos inventivos son más cortos que para los compuestos de referencia, indicando que el primero tiene una mayor hidrofiliidad que el último.

La síntesis, la separación y la identificación de los compuestos de la presente invención se pueden llevar usando etapas del procedimiento conocidas por los expertos en la materia.

- 20 Los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que la reacción del reactivo Grignard de etinilo con los esteroides de tipo 3, 20/17 dicetona es, en la mayoría de los casos, selectiva para la posición 3 y no se requiere protección/desprotección de las diferentes funcionalidades cetona. Se forman los dos isómeros α y β, que se pueden separar mediante procedimientos cromatográficos y recristalización.

- 25 Los materiales de partida de los compuestos descritos en la presente invención son los esteroides correspondientes con el sustituyente 3-hidroxilo y un grupo ceto en las posiciones 20 o 17. Estos se pueden convertir en las dionas

respectivas por oxidación con el reactivo IBX. La reacción tiene lugar de forma suave y con una conversión completa. Se pueden emplear otros esteroides adecuados como material de partida cuando se requiera.

5 Las reacciones se llevan a cabo en un disolvente adecuado tal como metanol, etanol, agua, THF, éter dietílico, diclorometano u otros disolventes o mezcla de disolventes que un experto en la materia puede reconocer como adecuados.

Los reactivos se seleccionan a fin de evitar, cuando sea posible, el uso de reactivos, tales como metales pesados, que sean tóxicos incluso en trazas o sean difíciles de eliminar completamente en el procedimiento de elaboración.

10 Las reacciones que implican aire o reactivos o productos sensibles a la humedad se llevan a cabo en atmósfera inerte, tal como gas nitrógeno o argón, en presencia de disolventes secos. Se secaron éter dietílico y tetrahidrofurano con Na en presencia de benzofenona. Se han usado jeringuillas purgadas con gas inerte para la transferencia de reactivos y disolventes secos. Se han determinado condiciones de reacción optimizadas, tales como tiempo y temperatura, vigilando la formación de productos y la pérdida del material de partida utilizando una técnica cromatográfica adecuada tal como TLC o CG/EM.

15 Se han llevado a cabo las purificaciones utilizando técnicas cromatográficas tales como cromatografía ultrarrápida en gel de sílice o cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento (HPLC) utilizando un equipo de HPLC. Los expertos en la materia pueden reconocer que se pueden emplear procedimientos de purificación alternativos, y que técnicas cromatográficas de laboratorio se pueden adaptar a escala industrial utilizando columnas cromatográficas para preparaciones escaladas.

20 la identificación de los productos se ha llevado a cabo utilizando técnicas analíticas adecuadas tales como RMN-1H, RMN-13C, espectrometría de masas, espectroscopía de IR y cualquier otro ensayo que un experto en la materia reconocería como adecuado para la identificación estructural y la determinación de la pureza de los compuestos de la presente invención.

25 Los compuestos de acuerdo con la invención tienen, entre otros, la ventaja de estar protegidos frente al metabolismo, y de ser más fácilmente solubles en agua. El procedimiento de síntesis tiene la ventaja de consistir en etapas conocidas como tales, y es comparativamente fácil - una vez descrito el uso.

Se proporcionan los siguientes ejemplos de esteroides en la presente divulgación. Los ejemplos son ilustrativos, pero no limitantes, de los procedimientos y composiciones de la presente invención. Un experto en la materia reconocerá que se pueden usar reactivos disolventes, condiciones y parámetros similares en las reacciones, dependiendo del sustrato. Los datos de RMN se han registrado con un espectrómetro Bruker de 400 MHz.

30 Ejemplos

Ejemplos basados en la fórmula I

Ejemplo de referencia 1: UC2016 - 3β-flúor, 5α-pregnan-20-ona

35 Se disolvió 3α-OH 5α-pregnan-20-ona (3 mmol), en 20 ml de diclorometano seco en atmósfera de N₂. Se añadió gota a gota DAST (700 mg, 4,33 mmol) a temperatura ambiente (ta) y la solución resultante de color amarillento se mantuvo en agitación a ta durante 1 h. La reacción se siguió mediante TLC. La solución se inactivó rápidamente mediante adición lenta de una solución de NaHCO₃ al 5 % (60 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml), las fases orgánicas recogidas se secaron con MgSO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida, dando como resultado un aceite de color amarillento que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice (pentano:acetato de etilo 9:1). Los productos son, en su orden: eliminación de H₂O en las posiciones 2,3 (rendimiento: 67 %); fluoración en 3-OH con una inversión de la configuración del 30 % (UC2016); fluoración en 3-OH con retención de la configuración (3 % - trazas). RMN 1H (400 MHz, CDCl₃-d₆): δ 4,57-4,37 (dm, 1H); 2,51 (t, 1H); 2,12 (m, 1H); 2,11 (s, 3H); 2,02-1,99 (m, 2H); 0,83 (s, 3H); 0,67 (m, 1H); 0,61 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 2: UC2018 - 3α-etinil, 5α-pregnan-3β,20(R')-diol

45 Se disolvieron 3α-etinil, 3β-hidroxi, 5α-pregnan-20-ona (0,3 mmol) en una solución de 2 ml de diclorometano y 5 ml de MeOH a ta, en un matraz con salida de aire. Se añadió en una porción NaBH₄ (2,1 equiv.) y la suspensión se dejó en agitación durante 3 h a ta. La solución incolora se evaporó al vacío, dando como resultado un residuo de color blanco que se extrajo con 20 + 20 ml H₂O éter dietílico. La fase acuosa se extrajo con 30 ml de diclorometano:éter dietílico 1:1, las fases orgánicas se recogieron, se secaron con MgSO₄ y los disolventes se eliminaron a vacío. El sólido de color blanco resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice (1:4 de éter dietílico:diclorometano), Rendimiento global cuantitativo. El producto con la configuración (R) en 20-C es el producto principal (90 %), como se ha determinado por las medidas de RMN. RMN 1H (400 MHz, CDCl₃-d₆): δ 3,72 (m, 1H); 2,49 (s, 1H); 2,02 (m, 1H); 1,86 (2m, 2H); 1,12 (d, 3H); 0,80 (s, 3H); 0,74 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 3: UC2019 - 3 α -acetato de 3 α -etinil, 5 α -pregnan-20-ona

Se disolvieron 3 β -etinil, 3 α -hidroxi, 5 α -pregnan-20-ona (0,25 mmol) y piridina (2 equiv.) en diclorometano seco, seguido de la adición gota a gota de anhídrido acético (4 equiv.) a ta en una atmósfera de nitrógeno.

5 La mezcla se mantuvo en agitación a 40 °C durante tres días. La mezcla de color oscuro se inactivó rápidamente mediante la adición de 50 ml de HCl al 10 %, después se lavó con una solución acuosa de NaHCO₃ al 10 % (2 x 30 ml) hasta pH = 7. La fase orgánica se recogió, se secó con MgSO₄ y se concentró. El residuo amarillento se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice (éter dietílico: diclorometano 1:4) para dar como resultado el éster con un rendimiento del 87 %.

10 RMN 1H (400 MHz, CDCl₃-d₆): δ 2,60 (s, 1H); 2,51 (t, 1H); 2,43 (m, 1H); 2,11 (s, 3H); 2,03 (s, 3H); 0,82 (s, 3H); 0,60 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 4: UC2024 - 3 β -etinil, 3 α -hidroxil, Δ -4-pregnen-20-ona

Se disolvió progesterona (1 mmol) en 25 ml de THF seco a ta en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió bromuro de etinilmagnesio (1,1 equiv.) gota a gota a ta con agitación, y la solución se dejó en agitación durante la noche a ta en una atmósfera de nitrógeno. La solución de color amarillento se inactivó a continuación con una solución acuosa saturada de NH₄Cl(ac) y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Las fases orgánicas recogidas se evaporaron a presión reducida, el aceite resultante de color amarillo se disolvió en diclorometano, se lavó con salmuera y se secó con MgSO₄. La solución se redujo al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de sílice (éter dietílico: diclorometano 1:4), rendimiento típico 30 %.

15 RMN 1H (400 MHz, CDCl₃-d₆): δ 5,32 (s, 1H); 2,51 (m, 2H); 2,14 (m, 2H); 2,11 (s, 3H); 1,05 (s, 3H); 0,64 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 5: UC2026 - 3 β -etinil, 3 α -hidroxil, 5 α -pregnan-20-ona oxima**3 β -etinil, 3 α -hidroxil, 5 α -pregnan-20-ona**

Se disolvió 3,20-5 α -pregnandiona (1,580 g, 5,0 mmol) en 50 ml de THF seco a ta en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió bromuro de etinilmagnesio (1,1 equiv.) gota a gota a ta con agitación, y la solución se dejó en agitación durante la noche a ta bajo flujo de nitrógeno. La solución de color amarillento se inactivó a continuación con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (ac) y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Las fases orgánicas recogidas se evaporaron a presión reducida, el aceite resultante de color amarillo se disolvió en diclorometano, se lavó con salmuera y se secó con MgSO₄. La solución se redujo al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de sílice (éter dietílico: diclorometano 1:4), rendimiento típico 13 %.

25 Las posibles trazas de subproductos se pueden eliminar mediante recristalización adicional en éter dietílico.
30 RMN 1H (400 MHz, CDCl₃-d₆): δ 2,51 (t, 1H); 2,43 (s, 3H); 2,14 (m, 1H); 2,11 (s, 3H); 0,81 (s, 1H); 0,60 (s, 3H).

3 α -etinil, 3 β -hidroxil, 5 α -pregnan-20-ona

Se obtuvo como subproducto de la reacción anteriormente descrita y se separó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de sílice. Rendimiento típico 72 %.

35 RMN 1H (400 MHz, CDCl₃-d₆): δ 2,52 (t, 1H); 2,47 (s, 1H); 2,11 (s, 3H); 0,80 (s, 3H); 0,60 (s, 3H).

3 β -etinil, 3 α -hidroxil, 5 α -pregnan-20-ona oxima

Se disolvió 3 β -etinil, 3 α -hidroxil, 5 α -pregnan-20-ona (10 mmol) en 5 ml de diclorometano y 50 ml de etanol a ta y aire ambiental, en un matraz de fondo redondo de 250 ml. Se disolvieron 4 equiv. de clorhidrato de NH₂OH y 4 equiv. de acetato sódico en 5 ml de H₂O y después se añadió a la solución del esteroide. Se añadieron 20 ml de etanol y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante la noche. Después, la mezcla se enfrió y el disolvente se eliminó a presión reducida. Después, el residuo de color blanco se trató con 50 ml de H₂O y 50 ml de diclorometano, la fase acuosa se extrajo con 3 x 30 ml de diclorometano. Después, las fases orgánicas recogidas se secaron con MgSO₄, se filtraron, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo final se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice, 4:1 de diclorometano:éter dietílico, rendimientos típicos 95-100 %.

40 RMN 1H (400 MHz, CDCl₃-d₆) δ 2,43 (s, 1H); 2,22 (t, 1H); 2,05 (m, 1H); 1,88 (s, 3H); 1,86 (m, 1H); 0,81 (s, 3H); 0,62 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 6: UC2029 - 3 β -etinil, 3 α -hidroxil, Δ -4-pregnen-20-ona oxima

Se disolvió 3 β -etinil, 3 α -hidroxil, Δ -4-pregnen-20-ona (10 mmol) en 5 ml de diclorometano y 50 ml de etanol a ta y aire ambiental, en un matraz de fondo redondo de 250 ml. Se disolvieron 4 equiv. de clorhidrato de NH₂OH y 4 equiv. de acetato sódico en 5 ml de H₂O y después se añadió a la solución del esteroide. Se añadieron 20 ml de etanol y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante la noche. Después, la mezcla se enfrió y el disolvente se eliminó a presión reducida. Después, el residuo de color blanco se trató con 50 ml de H₂O y 50 ml de diclorometano, la fase acuosa se extrajo con 3 x 30 ml de diclorometano. Después, las fases orgánicas recogidas se secaron con MgSO₄, se filtraron, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo final se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice 4:1 diclorometano:éter dietílico, rendimiento típico 85 %.

55 RMN 1H (400 MHz, CDCl₃-d₆): δ 5,32 (s, 1H); 2,51 (s, 1H); 2,19 (m, 2H); 2,06 (m, 1H); 1,88 (s, 3H); 2,03 (s, 3H); 1,05 (s, 3H); 0,65 (s,

3H).

Ejemplo de referencia 7: UC2030 - 3 α -flúor, 5 α -pregnan-20-ona oxima

3 α -flúor, 5 α -pregnan-20-ona

5 Se disolvió 3 α -OH 5 α -pregnan-20-ona (3 mmol) en 20 ml de diclorometano seco en una atmósfera de N₂. Se añadió lentamente gota a gota DAST (700 mg, 4,33 mmol) a -78 °C y la solución resultante de color amarillento se mantuvo en agitación a ta durante 1 h. La reacción se siguió mediante TLC. La solución se inactivó rápidamente mediante adición cuidadosa de una solución de NaHCO₃ al 5 % (60 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml), las fases orgánicas recogidas se secaron con MgSO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida, dando como resultado un aceite de color amarillento que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice (9:1 pentano:acetato de etilo). Los productos son, en su orden: eliminación de H₂O en las posiciones 2,3 (rendimiento: 67 %); fluoración en 3-OH con una inversión de la configuración del 30 %; fluoración en 3-OH con retención de la configuración (3 % - trazas). RMN 1H (400 MHz, CDCl₃-d₆): δ 4,87-4,75 (d, 1H); 2,53 (t, 1H); 2,11 (s, 3H); 2,00 (m, 1H); 0,95 (m, 1H); 0,80 (m, 1H); 0,78 (s, 3H); 0,60 (s, 3H).

3 α -flúor, 5 α -pregnan-20-ona oxima

15 Se disolvió 3 α -flúor, 5 α -pregnan-20-ona (10 mmol) en 5 ml de diclorometano y 50 ml de etanol a ta y aire ambiental, en un matraz de fondo redondo de 250 ml. Se disolvieron 4 equiv. de clorhidrato de NH₂OH y 4 equiv. de acetato sódico en 5 ml de H₂O y después se añadió a la solución del esteroide. Se añadieron 20 ml de etanol, y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante la noche. Después, la mezcla se enfrió, y el disolvente se eliminó a presión reducida. Después, el residuo de color blanco se trató con 50 ml de H₂O y 50 ml de diclorometano, la fase acuosa se extrajo con 3 x 30 ml de diclorometano. Después, las fases orgánicas recogidas se secaron con MgSO₄, se filtraron, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo final se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice (4:1 diclorometano : éter dietílico). Rendimiento cuantitativo. RMN 1H (400 MHz, CDCl₃-d₆): δ 4,90-4,78 (d, 1H); 2,26 (t, 1H); 2,10 (m, 1H); 1,90 (s, 3H); 0,98 (m, 1H); 0,82 (s, 3H); 0,65 (s, 3H).

25 **Ejemplo de referencia 8: UC2034 - 3 β -flúor, 5 α -pregnan-20-ona oxima**

Se obtuvo con el mismo protocolo sintético del Ejemplo 7 para UC2030 partiendo del correspondiente isómero de 3 β -flúor,5 α -pregnan-20-ona.

Ejemplo de referencia 9: UC2032 - 3-dimetil, Δ 5-pregnen-3 β ,20(R)-diol

3-dimetil, Δ 5-pregnen-3,20-diona

30 Se disolvieron 525 mg de progesterona en 10 ml de tolueno seco a ta. Se añadieron gota a gota 3,4 ml (2 equiv.) de una solución 1,0 M de t-butilato sódico en tolueno seco a la solución de progesterona en agitación y bajo atmósfera de N₂. La solución de color amarillento se dejó en agitación durante 20 min. A continuación se añadieron gota a gota 2 equiv. de MeI a la mezcla, que se agitó durante la noche a ta en una atmósfera de N₂.

35 La mezcla se inactivó con 10 ml de agua y 10 ml de diclorometano, la fase acuosa se extrajo con 2 x 30 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se recogieron, se secaron con MgSO₄, el disolvente se eliminó a vacío dando como resultado un residuo de color amarillento, que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice (1:4 de éter dietílico:diclorometano). Se realizó una purificación adicional de la fracción deseada mediante cromatografía en columna ultrarrápida de sílice (acetato de etilo : pentano 1:9). Rendimiento: 25 %. RMN 1H (400 MHz, CDCl₃-d₆): δ 5,56 (m, 1H); 2,54 (m, 3H); 2,13 (s, 3H); 1,23 (s, 6H); 0,86 (s, 3H); 0,64 (s, 3H).

40 **3-dimetil, Δ 5-pregnen-3 β ,20(R)-diol**

Se disolvieron 91 mg de 3-dimetil, 5 α -pregnen-3,20-diona en 3,0 ml de diclorometano y 15 ml de MeOH a ta, en un matraz con salida de aire. Se añadió en una porción NaBH₄ (2,1 equiv.) y la suspensión se dejó en agitación durante 6 h a ta. La solución incolora se evaporó al vacío, dando como resultado un residuo de color blanco que se extrajo con 20 + 20 ml H₂O éter dietílico. La fase acuosa se extrajo con 30 ml de diclorometano:éter dietílico 1:1, las fases orgánicas se recogieron, se secaron con MgSO₄, y los disolventes se eliminaron a vacío. El sólido de color blanco resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice (1:4 de éter dietílico:diclorometano), rendimiento del 95 %. RMN 1H (400 MHz, CDCl₃-d₆): δ 5,60 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 3,26 (m, 1H); 2,09-2,13 (m, 2H); 1,18 (s, 6H); 1,21 (s, 3H); 1,10 (s, 3H); 0,80 (s, 3H).

50 **Ejemplos basados en la fórmula II**

Ejemplo de referencia 10: UC2021 - 3 β -etinil, 3 α -hidroxil, androstan-17-ona

3 β -etinil, 3 α -hidroxil, androstan-17-ona

Se disolvió 3,17 androstandiona (5,0 mmol) en 50 ml de THF seco a ta en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota bromuro de etinilmagnesio (1,1 equiv.) a ta con agitación y la solución se dejó en agitación durante la noche a ta en un flujo de nitrógeno.

5 Después, la solución se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (ac) y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Las fases orgánicas recogidas se evaporaron a presión reducida, el aceite resultante de color amarillo se disolvió en diclorometano, se lavó con salmuera y se secó con MgSO_4 . La solución se redujo al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de sílice (1:4 de éter dietílico:diclorometano), rendimiento típico 8 %. Las posibles trazas de subproductos se pueden eliminar mediante

10 RMN 1H (400 MHz, CDCl_3 - d_6): δ 2,43 (s, 1H); 2,42 (m, 1H); 2,10-2,04 (m, 2H); 1,02 (m, 1H); 0,86 (s, 3H); 0,83 (s, 3H).

3 α -etinil, 3 β -hidroxil, androstano-17-ona

Se obtuvo como subproducto de la reacción anteriormente descrita y se separó mediante cromatografía HPLC preparativa. Rendimiento típico 65 %.

15 RMN 1H (400 MHz, CDCl_3 - d_6): δ 2,47 (s, 1H); 0,86 (s, 3H), 0,83 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 11: UC2025 - 36-etinil, 3 α -hidroxil, androstan-17-ona oxima

Se disolvió 3 β -etinil, 3 α -hidroxil, androstan-17-ona (10 mmol) en 5 ml de diclorometano y 50 ml de etanol a ta y aire ambiental, en un matraz de fondo redondo de 250 ml. Se disolvieron 4 equiv. de clorhidrato de NH_2OH y 4 equiv. de acetato sódico en 5 ml de H_2O y después se añadió a la solución del esteroide. Se añadieron 20 ml de etanol y la

20 mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante la noche. Después, la mezcla se enfrió y el disolvente se eliminó a presión reducida. Después, el residuo de color blanco se trató con 50 ml de H_2O y 50 ml de diclorometano, la fase acuosa se extrajo con 3 x 30 ml de diclorometano. Después, las fases orgánicas recogidas se secaron con MgSO_4 , se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo final se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice 4:1 diclorometano : éter dietílico, rendimientos típicos 95-100 % (cuantitativo).

25 RMN 1H (400 MHz, CDCl_3 - d_6): δ 2,56-2,41 (m, 2H); 2,43 (s, 1H); 1,87 (m, 2H); 1,00 (m, 1H); 0,80 (m, 1H); 0,90 (s, 3H), 0,83 (s, 3H).

Ejemplo 12: UC2027- 3 α -etinil, 3 β -hidroxil, androstan-17-ona oxima (de acuerdo con la invención)

El compuesto del título se obtuvo con el mismo procedimiento descrito para UC2025, partiendo de la 3 α -etinil, 3 β -hidroxil, androstan-17-ona correspondiente, que se obtuvo como subproducto de la reacción descrita para la síntesis de UC2021.

30 RMN 1H (400 MHz, CDCl_3 - d_6): δ 2,51-2,47 (m, 2H); 2,48 (s, 1H); 1,00 (m, 1H); 0,80 (m, 1H); 0,90 (s, 3H), 0,83 (s, 3H).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es 3 α -etnil, 3 β -hidroxi, androstan-17-ona oxima o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 5 2. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el alivio, prevención o tratamiento de un trastorno del SNC.