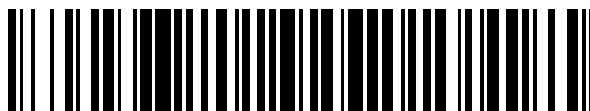


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 589 139**

51 Int. Cl.:

A61K 31/56 (2006.01)

A61P 25/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.06.2008 PCT/US2008/067059**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.12.2008 WO08157460**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.06.2008 E 08771137 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2016 EP 2155204**

54 Título: **Esteroides de androstano y pregnano con potentes propiedades de modulación alostérica del complejo receptor GABA/ionóforo cloruro**

30 Prioridad:

15.06.2007 US 944257 P

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

10.11.2016

73 Titular/es:

**RESEARCH TRIANGLE INSTITUTE (50.0%)
3040 Cornwallis Road
Research Triangle Park, NC 27709 , US y
THE UNITED STATES OF AMERICA AS
REPRESENTED BY THE SECRETARY,
DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN
SERVICES (50.0%)**

72 Inventor/es:

**RUNYON, SCOTT, P.;
ROGAWSKI, MICHAEL;
KEPLER, JOHN;
NAVARRO, HERNAN;
KAMINSKI, RAFAL;
ORR, MATTHEW y
COOK EDGAR**

74 Agente/Representante:

POLO FLORES, Carlos

ES 2 589 139 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Esteroides de androstano y pregnano con potentes propiedades de modulación alostérica del complejo receptor GABA/ionóforo cloruro.

5

ANTECEDENTES DE LA INVENCIONCampo de la invención

10 La presente invención se refiere a compuestos esteroideos de androstano y pregnano y a su uso como moduladores alostéricos del complejo receptor GABA/ionóforo cloruro y a su uso para aliviar el estrés, la ansiedad, los trastornos emocionales, las convulsiones, la depresión, para tratar el abuso de drogas y alcohol, los trastornos premenstruales y de memoria, así como los daños del sistema nervioso.

15 Discusión de los antecedentes

La presente invención abarca procedimientos y compuestos relacionados con los metabolitos endógenos de los esteroides androstano y pregnano. Algunos esteroides endógenos, que incluyen la alopregnanolona (3 α -hidroxi-5 α -pregnan-20-ona) y el metabolito de progesterona reducido en el anillo A, son potentes moduladores alostéricos positivos estereoselectivos de los receptores GABA (Belelli y Lambert, 2005). Al igual que otros agentes que potencian la actividad de los receptores GABA, estos neuroesteroides ejercen acciones ansiolíticas, hipnótico-sedantes, anticonvulsivas y anestésicas generales. La alopregnanolona y los neuroesteroides reducidos en el anillo A generalmente carecen de la clásica actividad hormonal mediada por receptores nucleares de hormonas. Debido a su actividad moduladora de los receptores GABA, los neuroesteroides naturales se podrían usar potencialmente en terapia (Gasior y col., 1999). Sin embargo, no presentan propiedades idóneas como sustancias farmacéuticas. Los neuroesteroides naturales se pueden convertir metabólicamente en sustancias con actividad hormonal (Rupprecht, 2003) y poseen una biodisponibilidad reducida. Por consiguiente, existe una demanda insatisfecha de análogos sintéticos con propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas mejoradas. Las modificaciones estructurales en la posición 3 inhiben el metabolismo del sustituyente 3-hidroxilo secundario pero permiten retener la actividad moduladora de los receptores GABA (Hogenkamp y col., 1997). Uno de tales análogos, la ganaxalona, el derivado 3 β -metilo de la alopregnanolona, se halla actualmente en desarrollo clínico para la epilepsia (Monaghan y col., 1999; Rogawski, 2006).

La sustitución en la posición 17 de la alopregnanolona con una diversidad de grupos funcionales permite retener la actividad moduladora de los receptores GABA. Por ejemplo, los neuroesteroides presentes en la naturaleza alotetrahidrodesoxicorticosterona (5 α ,3 α -THDOC), androstendiol y androsterona, que presentan sustituyentes O=CCH₂OH, alcohol y ceto en la posición 17, como también el prototipo alopregnanolona, que presenta un sustituyente acetilo en la posición 17, poseen una actividad moduladora de los receptores GABA. Además, el análogo sintético 17 β -carbonitrilo muestra una potencia y eficacia moduladoras de los receptores GABA similares a la alopregnanolona (Wittmer y col., 1996).

Curiosamente, la feromona natural 3 α -androstamol (insaturada en 16-17) carece de un sustituyente en la posición 17 pero retiene aún, aunque en menor medida, la actividad moduladora de los receptores GABA (Kaminski y col., 2006). En conjunto, estos datos apuntan a un papel crítico de los moduladores de GABA basados en el esqueleto esteroideo neuroactivo en el tratamiento de una diversidad de estados patológicos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La invención se apreciará mejor y muchas de las ventajas asociadas a la misma se desprenderán fácilmente a medida que ésta se entienda mejor por referencia a la descripción detallada siguiente en combinación con los dibujos adjuntos, en los que:

Las figs. 1A y 1B son representaciones gráficas de los resultados obtenidos en la evaluación de **A-2a** mediante el test del laberinto en cero elevado para la actividad ansiolítica. El porcentaje del tiempo pasado en los brazos abiertos del laberinto (fig. 1A), así como el número de entradas (fig. 1B), aumentaron significativamente con dosis terapéuticas de **A-2a** (con fines meramente ilustrativos).

La fig. 2 es una representación gráfica que muestra el porcentaje de protección brindado por **A-2a**, **A-2b** y **B-5** frente a convulsiones inducidas por pentilentetrazol (PTZ). Los compuestos mostraron una potente actividad anticonvulsiva

en el intervalo de la CE_{50} de 5 a 13 nM (con fines meramente ilustrativos).

La fig. 3 es una representación gráfica del estudio de **A-2a** en dos modelos de convulsiones diferentes que demuestra la capacidad de este esteroide neuroactivo sintético de reducir las convulsiones inducidas tanto química (PTZ) como eléctricamente (6 Hz) en ratones (con fines meramente ilustrativos).

La fig. 4 muestra un esquema de síntesis para la preparación de los compuestos **A1-A2** (con fines meramente ilustrativos).

10 La fig. 5 muestra un esquema de síntesis para la preparación de los compuestos **B1-B7** (con fines meramente ilustrativos).

La fig. 6 muestra un esquema de síntesis para la preparación de los compuestos **C1-C8**.

15 RESUMEN DE LA INVENCION

Por consiguiente, un objetivo de la presente invención es proporcionar nuevos esteroides de pregnano y androstano con actividad alostérica sobre GABA.

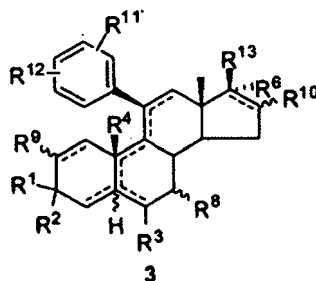
20 La invención se define mediante las reivindicaciones principales adjuntas.

Las realizaciones concretas de la invención se definen mediante las reivindicaciones dependientes adjuntas.

Asimismo se describen procedimientos para usar estos nuevos compuestos en el tratamiento de convulsiones, epilepsia, depresión, abuso de drogas y alcohol, ansiedad, problemas de memoria y daño del sistema nervioso en seres humanos o animales.

Estos y otros objetivos de la presente invención se han alcanzado, bien de forma aislada o bien en combinaciones de los mismos, mediante el descubrimiento de derivados esteroideos con la fórmula 3 siguiente:

30



DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

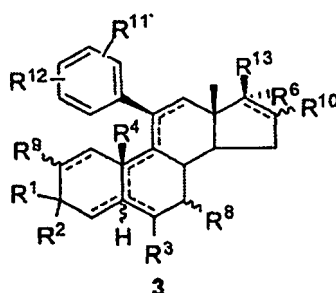
35 La presente invención desarrolla las características estructurales de los esteroides pregnano y androstano, que han sido asociados previamente con actividad alostérica sobre GABA. Proporciona, por lo tanto, una serie de compuestos a partir de los cuales se pueden obtener análogos adicionales con propiedades farmacológicas y farmacocinéticas mejoradas. La técnica anterior describe la utilidad del sustituyente 17 β -acetilo en 3 α -oles esteroideos para la actividad sobre GABA. En este trabajo mostramos que un grupo 17 β -nitro o un grupo 17-

40 tialquilo sirve como bioisómero de 17 β -acetilo y que, cuando se combina con 3 α -OH-5 α -H de los sistemas esteroideos de androstano y pregnano, se obtiene, en cuanto a la actividad sobre GABA, una actividad agonista y equipotencia completas con alopregnanolona en el ensayo de [3 H]-flunitrazepam. Estos derivados también son equipotentes con alopregnanolona en el ensayo de [35 S]TBPS para GABA.

45 El efecto de la potencia alostérica sobre GABA obtenido mediante la sustitución con grupos aromáticos en la posición 11 β no se ha examinado con anterioridad para los esteroides androstano y pregnano, que presentan 3 α -OH, 5 α -OH. En este trabajo demostramos ahora que la sustitución en la posición 11 β con un grupo aromático sustituido alternativamente proporciona, tanto en el ensayo de [35 S]TBPS para GABA como en el ensayo de [3 H]-

flunitrazepam, esteroides de androstano y pregnano con una mayor potencia alostérica sobre GABA en comparación con la alopregnanolona.

Las nuevas características estructurales descritas en esta solicitud incluyen el grupo 17 β -nitro, el grupo 17 β -tiometilo y el grupo 11 β -(4-dimetilaminofenilo). Estos grupos funcionales poseerán propiedades de solubilidad, metabólicas y farmacocinéticas distintas de los compuestos 17 β -acetilo y 11 β -H de las invenciones anteriores. Pueden contribuir a la formulación o la dosificación. Además, algunos de estos compuestos son productos intermedios excelentes para modificaciones adicionales. Tales compuestos pueden resultar útiles en la epilepsia, la depresión, la ansiedad, en el tratamiento del abuso de drogas y alcohol, los trastornos premenstruales y de memoria, los daños del sistema nervioso y en otras áreas potencialmente terapéuticas.



Los derivados esteroideos de esta invención son los abarcados por la fórmula estructural 3 antes mencionada.

Dentro del alcance de la presente invención, el término heteroátomo significa oxígeno, nitrógeno, azufre, silicio o boro. Halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo, y halo significa fluoro, cloro, bromo o yodo. Aralquilo, aralqueno o aralquinilo se refiere a un grupo alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄ o alquinilo C₂-C₄ que lleva un sustituyente arilo. Alquilo inferior se refiere a un grupo alquilo C₁-C₆. Heteroarilo se refiere a una unidad de 5 a 12 átomos distintos de hidrógeno formada por una o más estructuras cíclicas que pueden estar fusionadas o enlazadas, contienen entre 1 y 5 heteroátomos y son generalmente aceptadas por los expertos en la técnica como estructuras de carácter electrónico aromático.

Heteroaralquilo, heteroaralqueno o heteroaralquinilo se refiere a un grupo alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄ o alquinilo C₂-C₄ que lleva un sustituyente heteroarilo.

"Opcionalmente sustituido" significa no sustituido o sustituido con uno o más heteroátomos y/o halógenos y/o grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y/o grupos alqueno y/o alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono y/o grupos cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono y/o grupos arilo de 6 a 12 átomos de carbono y/o grupos heteroarilo, y en los que el grupo alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo puede estar sustituido además con uno o más heteroátomos y/o halógenos. La sustitución se puede efectuar directamente en los grupos CH₂ de los amino-heterociclos cíclicos. Siempre que su valencia lo permita, los heteroátomos se pueden sustituir dentro de la cadena carbonada o uniéndose a ella mediante enlaces sencillos o dobles. Esta definición incluye, por ejemplo, -CH₂CH₂C(=O)H, -CH₂(C=O)CH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂CH₂OH, CH₃CH₂CH₂O-, CH₂CH₂C(=O)NH₂, CH₃CH₂C(=O)NH-, CH₂CH₂COOCH₃, CH₃CH₂COO- y CF₃CC-.

En todos los casos en los que la valencia y las consideraciones estéricas lo permitan, los grupos alquilo, alqueno, alquinilo y cicloalquilo pueden contener enlaces dobles o triples adicionales y/o cadenas ramificadas.

R¹, tal y como aparece en la estructura 3, puede ser H o alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, alquinilo C₂₋₄, alqueno C₂₋₄, arilo C₆₋₁₀ (opcionalmente sustituido), etinilo sustituido con 2-arilo, alquilo C₁₋₄ sustituido con arilo, alqueno C₂₋₄ sustituido con arilo, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con arilo, heterociclo; etinilo sustituido con 2-heterociclo, alquilo C₁₋₄ sustituido con heterociclo, alqueno C₂₋₄ sustituido con heterociclo, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con heterociclo;

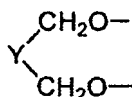
El grupo R² es OH u OR¹⁴, en el que R¹⁴ es HCO- o alquil-C₁₋₁₈-CO- (siempre que R¹⁴ no sea CH₃ cuando R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁸, R⁹ y R¹⁰ = H, R⁴ = CH₃ y no existan enlaces dobles), alqueno-C₂₋₁₈-CO-, alquinil-C₂₋₁₈-CO-, aril-C₆₋₁₀-CO- o heterociclo-CO- (opcionalmente sustituido); o R¹⁴ es alquil-C₁₋₁₈-X-CO-, alqueno-C₂₋₁₈-X-CO-, alquinil-C₂₋₁₈-X-CO-, aril-C₆₋₁₀-X-CO- o heterociclo-X-CO- (opcionalmente sustituido); o R¹⁴ es trimetilsililo o trietilsililo; o R¹⁴ es alquilo C₁.

4, cicloalquilo C₃₋₆, alquenilo C₂₋₄ o alquinilo C₂₋₄ (opcionalmente sustituido); o R¹⁴ es HO-SO₂- o una sal suya o R² es NR¹⁵R¹⁶, en el que R¹⁵ es H, OH o alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, alquinilo C₂₋₄, alquenilo C₂₋₄, arilo C₆₋₁₀, heterociclo (opcionalmente sustituido), o R¹⁵ es OR¹⁷, en el que R¹⁷ es alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, alquinilo C₂₋₄, alquenilo C₂₋₄, arilo C₆₋₁₀ o heterociclo, alquil-C₁₋₁₈-CO-, alquenil-C₂₋₁₈-CO-, alquinil-C₂₋₁₈-CO-, aril-C₆₋₁₀-CO- o heterociclo-CO-
 5 (opcionalmente sustituido); y en el que R¹⁶ es H o alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, alquinilo C₂₋₄, alquenilo C₂₋₄, arilo C₆₋₁₀ o heterociclo (opcionalmente sustituido), o R¹⁶ es H-CO o alquil-C₁₋₁₈-CO-, alquenil-C₂₋₁₈-CO-, alquinil-C₂₋₁₈-CO-, cicloalquil-C₃₋₆-CO-, aril-C₆₋₁₀-CO- o heterociclo-CO- (opcionalmente sustituido);

en el que X es O o NR¹⁰⁰, en el que R¹⁰⁰ es alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, arilo C₆₋₁₀ o
 10 heterociclo (opcionalmente sustituido); o

X es NOR¹¹⁰, en el que R¹¹⁰ es H o alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂ o heteroarilo, pudiendo estar cualquiera de ellos opcionalmente sustituido; o

15 X es (H, H), (H, OH), (H, OSi(alquilo C₁₋₆)₃) o (H, OCOR¹¹¹), en el que R¹¹¹ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₂, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heteroaralquenilo o heteroaralquinilo, pudiendo estar cualquiera de ellos opcionalmente sustituido; o
 X es



20

en la que Y es -(CH₂)_m-, en el que m es un número entero de 0 a 3, o Y es -(CH₂)_n-Z-(CH₂)_p-, en el que n es un número entero de 0 a 2, p es un número entero de 0 a 2 y Z es un heteroátomo (opcionalmente sustituido) o Z es un átomo de carbono sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₆;

25

R³ es H, halógeno, ciano, azido o alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, alquinilo C₂₋₄, alquenilo C₂₋₄, arilo C₆₋₁₀ o heterociclo (opcionalmente sustituido);

R⁴ es H o Me (opcionalmente sustituido);

30

R⁶ es H o alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₆, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, arilo C₆₋₁₀ o heterociclo (opcionalmente sustituido);

R⁸ es H, halógeno, azido, ciano, tiociano, =O, OH, OR¹⁶ (en el que R¹⁶ es como se ha definido anteriormente); o R⁵
 35 es NH₂ o NR¹⁵R¹⁶ (en el que R¹⁵ y R¹⁶ son como se han definido anteriormente); o R⁸ es alquilo C₁₋₁₈, cicloalquilo C₃₋₆, alquinilo C₂₋₁₈, alquenilo C₂₋₁₈, arilo C₆₋₁₀ o heterociclo (opcionalmente sustituido); o R⁸ es COOR¹⁸, en el que R¹⁸ es alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, arilo C₆₋₁₀ o heterociclo (opcionalmente sustituido); o R es S(O)_nR¹⁶, en el que R¹⁶ es como se ha definido anteriormente y n = 0, 1 o 2;

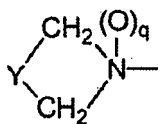
40 R⁹ es H, ciano, azido, halógeno, tiociano, OH, OR¹⁶, en el que R¹⁶ es como se ha descrito anteriormente, o R⁹ es alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, alquinilo C₂₋₄, alquenilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, (opcionalmente sustituido), etinilo sustituido con 2-arilo, alquilo C₁₋₄ sustituido con arilo, alquenilo C₂₋₄ sustituido con arilo, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con arilo, heterociclo; etinilo sustituido con 2-heterociclo, alquilo C₁₋₄ sustituido con heterociclo, alquenilo C₂₋₄ sustituido con heterociclo, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con heterociclo;

45

R¹⁰ es H, ceto, halógeno, ciano, tiociano, azido o NR¹⁵R¹⁶, en el que R¹⁵ y R¹⁶ son como se han descrito anteriormente; o R¹⁰ es alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, alquinilo C₂₋₄, alquenilo C₂₋₄, arilo C₆₋₁₀ o heterociclo (opcionalmente sustituido); o R¹⁰ es OR¹⁶, en el que R¹⁶ es como se ha descrito anteriormente o R¹⁶ es trimetilsililo o trietilsililo; o R¹⁶ es =CH₂ o =CHR¹⁹, en la que R¹⁹ es alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, alquinilo C₂₋₄, alquenilo C₂₋₄ o arilo
 50 C₆₋₁₀ (opcionalmente sustituido); o R¹⁰ es S(O)_nR¹⁶, en el que R¹⁶ es como se ha definido anteriormente y n = 0, 1 o 2;

en la que R¹¹ y R¹² son independientemente H; halógeno; (R⁷⁰R⁸⁰N(O)_r)-, en el que r es 0 o 1 y R⁷⁰ y R⁸⁰ son independientemente H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆, pudiendo estar cualquiera de ellos
 55 opcionalmente sustituido;

subestructura II

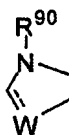


II

5

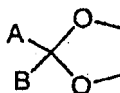
en la que q es 0 o 1, Y es $-(CH_2)_m$, en el que m es un número entero de 0 a 5, o Y es $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_p$, en el que n es un número entero de 0 a 2, p es un número entero de 0 a 2 y Z es un heteroátomo (opcionalmente sustituido) y en el que los grupos CH_2 pueden estar opcionalmente sustituidos; N-imidazolilo; N-pirrolilo-; HO-; CF_3SO_2O -; alquil- $C_{1-6}O$ -; perfluoroalquil- $C_{1-6}O$ -; alquil- $C_{1-6}S$ -; alquil- $C_{1-6}CH(OH)$ -; NC-; HCC-; C_6H_5CC -; 2'-furilo; 3'-furilo; 2'-tiofenilo; 3'-tiofenilo; 2'-piridilo; 3'-piridilo; 4'-piridilo; 2'-tiazolilo; 2'-N-metilimidazolilo; 5'-pirimidinilo; C_6H_5 -; $H_2C=CH$ -; alquilo C_{1-6} ; $MeC(=CH_2)$ -; alquil- $C_{1-6}CO$; HCO; alquilo C_{1-6} ; $C=NOR^{120}$ o $HC=NOR^{120}$, en el que R^{120} es H o alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-12} o heteroarilo, pudiendo estar cualquiera de ellos opcionalmente sustituidos; o R^{50} y R^{60} se combinan para formar un anillo

10



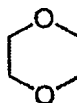
15

en el que W es CH_2 , CH, NH, N, O o S y R^{90} es H o alquilo C_{1-6} ; o R^{50} y R^{60} se combinan para formar un anillo



20

en el que A y B son independientemente H, F o alquilo C_{1-6} , o A y B se combinan para formar $=O$; o R^{50} y R^{60} se combinan para formar un anillo



25

en el que los grupos CH_2 pueden estar sustituidos opcional e independientemente; y R^{13} es uno de entre hidrógeno, tioalquilo C_{1-4} , tioalquenilo C_{2-4} , nitro, ciano, alc- $C_{1-4}oxi$, alc- $C_{1-4}oxi$ sustituido, alquenil- $C_{2-4}oxi$, aminocarbonilo, monoalquil- $C_{1-4}aminocarbonilo$, dialquil- $C_{1-4}aminocarbonilo$, sulfínilo, sulfonilo, tio, sulfonamido, alquinil- $C_{2-4}oxi$, aril- $C_{6-10}oxi$ opcionalmente sustituido, aril- $C_{6-10}alquil-C_{1-4}oxi$ opcionalmente sustituido, una 1,3-dioxolan-4-ona opcionalmente sustituida de un grupo acetilo, una 1,3-dioxan-4-ona opcionalmente sustituida de un grupo acetilo, una 1,3-oxatíolan-5-ona opcionalmente sustituida de un grupo acetilo, una 1,3-oxatíolan-5-ona opcionalmente sustituida de un grupo acetilo, $-O-C(O)-NR'R''$, $-C(O)-CH_2-J-G$, $-C(O)-CH_2-O-T$, $-C(O)-CH_2-O-E$, $-C(O)-CH_2-Q-G$, $-C(O)-CH_2-J'-Q-G$ o $-C(O)-CH_2-J'-Q-L$, en los que

30

35 R' y R'' representan independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, o junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros;

J es uno de entre S, SO o SO_2 ;

40 J' es uno de entre O, S, SO o SO_2 ;

Q es uno de entre alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄ o alquino C₂₋₄;

G es uno de entre heteroarilo C₅₋₁₀ unido a C, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, una sal amonio cuaternario de un grupo heteroarilo C₅₋₁₀ que contiene nitrógeno o una sal cuaternaria de un grupo arilo C₆₋₁₀ sustituido con amino;

T es heteroarilo C₅₋₁₀ unido a C o una sal amonio cuaternario de un grupo heteroarilo C₅₋₁₀ que contiene nitrógeno;

E es arilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o una sal amonio cuaternario de un grupo arilo C₆₋₁₀ sustituido con amino;

L es uno de entre amino, amido, ciano, tiociano, azido, nitro, hidroxilo, halo, carboxilo, alc-C₁₋₄-oxi, alc-C₁₋₄-oxicarbonilo, alcanoil-C₁₋₄-oxi, hidrógeno, sulfato, tiosulfato, sulfonato, alquil-C₁₋₄-tio, alquil-C₁₋₄-sulfonilo, alquil-C₁₋₄-sulfonilo o mercapto.

15 Ejemplos específicos no limitantes incluyen los compuestos:

11β-[4-N,N-Dimetilamino)fenil]-3α-hidroxi-3β-metil-17β-nitro-5α-estrano;

Los compuestos de la presente invención que lleven un grupo amino también pueden comprender una sal formada con la amina. Las sales adecuadas y farmacéuticamente aceptables son conocidas para los expertos normales en la técnica y comprenden carboxilatos, sulfatos, fosfatos y haluros.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar mediante diversos procedimientos. Así, aquellos productos de la invención que son activos por vía oral se pueden administrar en soluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, incluidos los comprimidos sublinguales e intrabucales, cápsulas de gelatina blanda, incluidas las soluciones usadas en las cápsulas de gelatina blanda, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, píldoras, pastillas para chupar, trociscos, comprimidos, jarabes o elixires y similares. Los productos de la invención que son activos por administración parenteral se pueden administrar mediante inyección de depósito, implantes, incluidos los implantes SilasticTM y biodegradables, parches cutáneos, cremas cutáneas o inyecciones intramusculares e intravenosas.

Las composiciones se pueden preparar de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la técnica para la producción de composiciones farmacéuticas, y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo formado por edulcorantes, aromas, colorantes y conservantes. Son aceptables los comprimidos que contienen el principio activo en mezcla con excipientes no tóxicos, farmacéuticamente aceptables y adecuados para la producción de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico, agentes de granulación y desintegrantes, tales como almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden permanecer sin recubrir o se pueden recubrir mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la adsorción en el tracto gastrointestinal, proporcionando de este modo una acción constante durante un periodo prolongado. Por ejemplo, se puede emplear un material retardante, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o junto con una cera.

Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar en forma de cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte como, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, o en forma de cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio oleoso, tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas de la invención contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la producción de suspensiones acuosas. Estos excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga, y agentes dispersantes o humectantes tales como un fosfátido presente en la naturaleza (por ejemplo lecitina), un producto de condensación de un óxido de alqueno con un ácido graso (por ejemplo estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo heptadecaetilen-oxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol (por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitol) o un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitán). La suspensión acuosa también puede contener uno o más

conservantes, como p-hidroxibenzoato de etilo o de n-propilo, uno o más colorantes, uno o más aromas y uno o más edulcorantes, tales como sacarosa, aspartamo o sacarina. Las formulaciones oftálmicas se ajustarán a la presión osmótica según se conoce en la técnica.

5 Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un espesante, tal como cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir edulcorantes para proporcionar un preparado oral de sabor agradable. Estas composiciones se pueden conservar añadiendo un antioxidante, tal como ácido ascórbico.

10

Los polvos y gránulos dispersables de la invención adecuados para la preparación de una suspensión acuosa por adición de agua se pueden formular a partir de los principios activos en mezcla con un agente dispersante, de suspensión y/o humectante y uno o más conservantes. Ejemplos de agentes dispersantes o humectantes y de agentes de suspensión adecuados son los descritos anteriormente. También pueden estar presentes excipientes

15 adicionales, por ejemplo edulcorantes, aromas y colorantes.

La composición farmacéutica de la invención también puede presentarse en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase acuosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete, un aceite mineral, como parafina líquida, o una mezcla de ellos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas presentes en la naturaleza, como goma arábiga y goma tragacanto, fosfátidos presentes en la naturaleza, como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, como monooleato de sorbitán, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, como monooleato de polioxietilensorbitán. La emulsión también puede contener edulcorantes y aromas.

20 25 Los jarabes y elixires se pueden formular con edulcorantes, tales como glicerol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservante, un aroma o un colorante.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden presentarse en forma de preparado inyectable estéril, tal como una suspensión estéril inyectable acuosa u oleaginosa. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. El preparado inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico y aceptable para la vía parenteral, tal como una solución de 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran el agua y la solución de Ringer, una solución isotónica de cloruro sódico. Como disolvente o medio de suspensión se pueden usar además aceites fijos estériles de forma convencional. Con este fin se puede usar cualquier aceite fijo suave, incluidos los mono- o diglicéridos sintéticos. Igualmente se pueden usar ácidos grasos, tales como ácido oleico, en la preparación de inyectables. La esterilización se puede efectuar mediante procedimientos convencionales conocidos para los expertos normales en la técnica, como, por ejemplo, mediante filtración aséptica o irradiación.

30 35 40 Las formulaciones acuosas (es decir, emulsiones de aceite en agua, jarabes, elixires y preparados inyectables) se pueden formular de forma que presenten el pH adecuado para una estabilidad óptima. La determinación del pH óptimo se puede realizar mediante procedimientos convencionales conocidos para los expertos normales en la técnica. Asimismo se pueden usar tampones adecuados para mantener el pH de la formulación.

45 Los compuestos de esta invención también se pueden administrar en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperaturas normales pero líquido a temperaturas rectales y que, por tanto, se funda en el recto para liberar el fármaco. Ejemplos no limitantes de tales materiales son la manteca de cacao y los polietilenglicoles.

50

También se pueden administrar por vía intranasal, intraocular, intravaginal e intrarrectal e incluyen formulaciones de supositorios, insuflación, polvos y aerosol.

Los productos de la invención que se administren preferentemente por vía tópica se pueden administrar en forma de 55 barras aplicadoras, soluciones, suspensiones, emulsiones, geles, cremas, pomadas, pastas, gelatinas, esmaltes, polvos y aerosoles.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden administrar a cualquier mamífero de sangre caliente, como seres humanos, animales domésticos y animales de granja. Los animales domésticos incluyen

perros, gatos, etc. Los animales de granja incluyen vacas, caballos, cerdos, ovejas, cabras, etc.

- La cantidad de principio activo que se puede combinar con un material portador para producir una forma farmacéutica de dosis única variará dependiendo de la enfermedad tratada, la especie de mamífero y el modo de administración concreto. La cantidad terapéuticamente eficaz se puede determinar mediante experimentos rutinarios y por analogía a partir de las cantidades usadas para tratar los mismos estados patológicos con compuestos esteroideos análogos. Por ejemplo, una dosis unitaria del esteroide puede contener con preferencia entre 0,1 miligramos y 1 gramo del principio activo. Una dosis unitaria más preferida se encuentra entre 0,001 y 0,5 gramos. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cada paciente concreto dependerá de diversos factores, incluidos la actividad del compuesto específico utilizado; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del individuo que se esté tratando, el periodo y la vía de administración; la velocidad de excreción; otros fármacos que se hayan administrado con anterioridad; y la gravedad de la enfermedad concreta sometida a tratamiento, como entenderán los expertos en la técnica.
- 15 Los compuestos descritos en la presente memoria se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos indicados en las figs. 4, 5 y 6.

- Los compuestos de tipo **A-2a,b** en los que R = H o CH₃ se pueden preparar a partir de la oxima correspondiente (J. Med. Chem. 2000, 3201-3204), los de tipo **A-1a,b** mediante el uso de N-bromosuccinimida en dioxano-agua seguido de borohidruro sódico de acuerdo con el procedimiento de Patchett y col. (Patchett, A.A., Hoffman, F., Giarrusso, F.F., Schwam, H. y Arth, G.E., 1962, The Synthesis of 17β-Amino-17α-(2'-carboxyethyl)androstane Lactams, J Org. Chem. 27, 3822). (Véase la fig. 4).
- 20

- Los compuestos de tipo **B-1** a **B-7** se prepararon tratando 3β-metil-3α-trifluoroacetoxi-5α-androstan-17-ona con benciltiol en ácido acético/ ácido toluenosulfónico, seguido de la escisión del éster con hidróxido de potasio en metanol de acuerdo con el procedimiento de Swann y col. (Swann, D.A.; Turnbull, J.H.; TETRAB; Tetrahedron; EN; 24; 1968; 1441-1444). El bisbenciltio **B-2** resultante se disocia en la tiona **B-3** usando sodio en amoniaco líquido. La reducción de la tiona **B-3** para obtener 17β-tio **B-4** se efectúa con hidruro de tri-terc.-butoxialuminio y litio. El tratamiento de **B-4** con yoduro de metilo completa la alquilación selectiva proporcionando **B-5**. La oxidación siguiente con ácido metacloroperbenzoico a 0°C en diclorometano proporcionó los sulfóxidos diastereoisoméricos **B-6** que se separaron en sus isómeros respectivos usando cromatografía en gel de sílice. La oxidación posterior con ácido metacloroperbenzoico proporcionó la sulfona **B-7**. (Véase la fig. 5).
- 25
- 30

- Los compuestos **C1** a **C8** se prepararon a partir de 11β-[4-(N,N-dimetilamino)fenil]-17β-hidroxi-5α-estr-4-en-3-ona (Cleve, Arwed; Scheidges, Cornelius; Neef, Guenter; Ottow, Eckhard; Elger, Walter; Beier, Sybille. Preparation of 11β-aryl-4-estrenes as antiestagens and antigluocorticoids, EP 404283). El compuesto **C-1** se trató con litio metálico en amoniaco líquido para proporcionar **C-2** con un rendimiento moderado. La adición estereoespecífica de yoduro de trimetilsulfoxonio y sodio a **C-2** proporcionó el epóxido **C-3** de acuerdo con el procedimiento de Cook y col. (Cook, C.E., R.C. Corley y M.E. Wall (1968). Steroids. LXXIX. Synthesis and reactions of oxiranes obtained from 3- and 17-keto steroids. J. Org. Chem. 33(7): 2789-2793). La apertura del anillo de **C-3** con hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano proporcionó **C-4** con un rendimiento excelente. La oxidación de **C-4** con perrutenato de tetrapropilamonio seguida del tratamiento con hidrocloreuro de hidroxilamina en piridina generó la oxima **C-6** con un rendimiento moderado. El grupo anilino en C-6 se protegió como N-óxido usando ácido metacloroperbenzoico en diclorometano. La oxidación final se realizó usando N-bromosuccinimida seguido de borohidruro de sodio en agua de acuerdo con el procedimiento de Patchett y col. (Patchett, A.A., Hoffman, F., Giarrusso, F.F., Schwam, H. y Arth, G.E., 1962, The Synthesis of 17β-Amino-17α-(2'-carboxyethyl)androstane Lactams, J Org. Chem. 27, 3822). La desprotección del N-óxido con sulfato férrico en agua proporcionó la molécula objetivo **C-8** con un rendimiento moderado. (Véase la fig. 6).
- 35
- 40
- 45

- 50 Habiendo descrito esta invención de un modo general, ésta se podrá comprender mejor por referencia a algunos ejemplos específicos que se proporcionan en la presente memoria con fines meramente ilustrativos y que no pretenden ser limitantes, a no ser que se especifique lo contrario.

EJEMPLOS

55

Procedimientos de síntesis

Salvo que se indique lo contrario, los agentes químicos de grado reactivo y los disolventes anhidros se obtuvieron de fuentes comerciales y se usaron sin purificación adicional. Todas las reacciones sensibles al aire y a la humedad y

las transferencias de reactivos se llevaron a cabo bajo nitrógeno o argón seco. La cromatografía en capa fina (TLC) se realizó en placas de gel de sílice 60F-254 recubiertas previamente, de EM Science. Los compuestos generalmente se visualizaron con luz UV (254 nm) o por pulverización de p-anisaldehído. Para la cromatografía preparativa en columna se usó gel de sílice, de EM Science, de 60 Å (malla 230-400). Las soluciones se concentraron mediante el uso de un rotavapor a presión de aspiración de agua y temperatura ambiente. Los puntos de fusión se tomaron mediante un Mel-Temp II y no se corrigieron. Salvo que se indique lo contrario, los espectros de RMN-¹H se obtuvieron a 300 MHz mediante un espectrómetro Bruker Avance 300 en CDCl₃ como disolvente y con tetrametilsilano (TMS) como patrón interno. Los desplazamientos químicos se expresan en unidades de ppm por debajo de TMS. Los espectros de masas normalmente se obtuvieron por impacto de electrones a 70 eV en un instrumento Hewlett Packard 5989A. Los análisis elementales fueron realizados por Atlantic Microlab Inc., Atlanta, Ga.

Ejemplo 1 (con fines ilustrativos)

15 Síntesis de 17β-nitro-5α-androstan-3α-ol

3α-(t-Butildimetilsiloxi)-5α-androstan-17-oxima:

Se añadió hidrocloreuro de hidroxilamina (2 g, 29 mmoles) a 3α-(t-butildimetilsiloxi)-5α-androstan-17-ona (aproximadamente 13 mmoles) en piridina anhidra (200 ml). La solución se dejó agitando durante 14 h a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se purificó en sílice por cromatografía en columna a presión media (hexano/ EtOAc, 7:3) y la 3α-(t-butildimetilsiloxi)-5α-androstan-17-oxima (4,85 g, 88%) se recogió y se aisló en forma de un sólido blanco brillante. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,01 (s, 6 H), 0,76 (s, 3 H), 0,87 (s, 9 H), 0,88 (s, 3 H), 1,89-1,16 (m, 22 H), 2,55-2,46 (m, 2 H), 3,94 (s, 1 H).

25

3α-(t-Butildimetilsiloxi)-17β-nitro-5α-androstano:

Se añadió una solución de KHCO₃ (5,8 g, 57 mmoles) en H₂O (60 ml) a una solución de NBS (5,1 g, 29 mmoles) en dioxano (50 ml). La suspensión se dejó agitando durante 0,25 h a temperatura ambiente y se añadió gota a gota 3α-(t-butildimetilsiloxi)-5α-androstan-17-oxima (4,0 g, 9,5 mmoles) en dioxano (150 ml). Rápidamente se tornó de color verde pálido y la reacción se dejó agitando durante 10 h a temperatura ambiente. La solución se enfrió a 0°C y se añadió NaBH₄ (2,66 g, 67 mmoles) en porciones. Se observó el desprendimiento de una gran cantidad de gas y la reacción se dejó agitando durante la noche, calentándose gradualmente a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado (50 ml) y se concentró a 1/4 de su volumen original. La suspensión resultante se repartió entre agua (100 ml) y EtOAc (200 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo después con EtOAc (3 x 100 ml) y los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. El aceite resultante se purificó en sílice por cromatografía en columna a presión media (hexano/ EtOAc, 6:4). El producto sólido (3,36 g, 84%) se recogió y se usó sin purificación adicional. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,01 (s, 6 H), 0,72 (s, 3 H), 0,82 (s, 3 H), 0,88 (s, 9 H), 2,03-0,89 (m, 23 H), 2,67-2,41 (m, 1 H), 3,94 (s a, 1 H), 4,35 (dd, J = 9, 9 Hz, 1 H).

40

17β-Nitro-5α-androstan-3α-ol

Se añadió HCl acuoso (1 M, 20 ml) a una suspensión de 3α-(t-butildimetilsiloxi)-17β-nitro-5α-androstano (2,89 g, 6,6 mmoles) en metanol (100 ml) y se dejó agitando durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se repartió entre EtOAc (100 ml) y salmuera (50 ml) y las fases se separaron. La fracción acuosa se extrajo después con EtOAc (2 x 50 ml) y los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. El semisólido resultante se purificó en sílice por cromatografía en columna a presión media (hexano/ EtOAc, 7:3) para proporcionar 17β-nitro-5α-androstan-3α-ol (1,05 g, 49%) en forma de un sólido amarillo pálido. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,73 (s, 3 H), 0,79 (s, 3 H), 2,05-0,86 (m, 23 H), 2,70-2,52 (m, 1 H), 4,05 (s a, 1 H), 4,37 (dd, J = 9, 9 Hz, 1 H).

55

Ejemplo 2 (con fines ilustrativos)

Síntesis de 3α-hidroxi-3β-metil-17β-nitro-5α-androstano

3α-Hidroxi-3β-metil-17β-nitro-5α-androstano

Se añadió KHCO_3 (0,55 g, 5,46 mmoles) en H_2O (20 ml) a una solución bien agitada de NBS (0,50 g, 2,73 mmoles) en dioxano (40 ml). La suspensión se dejó agitando durante 0,25 h a temperatura ambiente y se añadió una solución de 3 β -metil-3 α -hidroxi-5 α -androstan-17-oxima¹ (0,29 g, 0,91 mmoles) en dioxano (40 ml). La solución azul se dejó agitando durante 10 h a temperatura ambiente y después se enfrió a 0°C. A continuación se añadió con cuidado NaBH_4 (0,25 g, 6,83 mmoles). Al cabo de 3 h se añadió H_2O (100 ml) y la suspensión se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (MgSO_4) y se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido blanco. El sólido se purificó en sílice por cromatografía en columna a presión media (éter de petróleo/ acetona, 8,5:1,5). El sólido blanco resultante se recrystalizó en EtOAc/ hexano para proporcionar agujas blancas (0,10 g, 33%). p.f. 211-213°C. RMN-¹H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,72 (s, 3H), 0,76 (s, 3H), 0,79-1,75 (m, 25H), 2,03-2,08 (m, 2H), 2,48-2,58 (m, 1H), 4,34-4,40 (dd, J = 9, 9 Hz, 1H). Análisis elemental para $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{NO}_3$: Calc. C: 71,6, H: 9,91, N: 4,17. Encontr. C: 71,71, H: 9,97, N: 4,21.

Ref. para la oxima J. Med. Chem. 2000, 3201-3204.

15

Ejemplo 3 (con fines ilustrativos)

Síntesis de 3 α -hidroxi-17 β -tiometil-5 α -androstanol

20 17,17-Bisbenciltio-5 α -androstan-3 α -ol:

Se añadió ácido toluenosulfónico (0,27 g, 1,43 mmoles) a una solución bien agitada de bencilmercaptano (2,41 g, 19,4 mmoles) y 3 α -trifluoroacetoxi-5 α -androstan-17-ona (3,0 g, 7,76 mmoles) en AcOH glacial (30 ml). La reacción se dejó agitando durante 18 h a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se suspendió en EtOH al 95% (140 ml) y se añadió KOH 1 N (60 ml). La suspensión se calentó después a reflujo durante 4 h, se enfrió y se diluyó con H_2O (200 ml). La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 250 ml) y las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO_4) y se concentraron a presión reducida. El aceite resultante se purificó en sílice por cromatografía en columna a presión media (éter de petróleo/ acetona, 9:1) para proporcionar un sólido blanco. El sólido blanco se recrystalizó en EtOAc/ éter de petróleo para proporcionar agujas incoloras (3,76 g, 93%). p.f. 184-185°C. RMN-¹H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,78 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,98-2,07 (m, 25H), 3,85-4,02 (m, 5H), 7,23-7,35 (m, 10H). Ref.: Swann y col. Tetrahedron, vol. 24, 1441-1444, 1968.

3 α -Hidroxi-5 α -androstan-17-tiona:

35 Se añadió gota a gota 17,17-bisbenciltio-5 α -androstan-3 α -ol (3,76 g, 7,22 mmoles) en THF/Et₂O (40:100 ml) a una suspensión de Na (3,32 g, 144,4 mmoles) en NH_3 líquido a -78°C y bajo N_2 . La suspensión azul se dejó agitando durante 3 h a -78°C. A continuación se inactivó la reacción mediante la adición de NH_4Cl saturado (50 ml) y H_2O (150 ml). La mezcla bifásica resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 200 ml). Los extractos se combinaron, se secaron (MgSO_4) y se concentraron para proporcionar un semisólido naranja. El semisólido se purificó en sílice por cromatografía en columna a presión media (éter de petróleo/ acetona, 8:2). El sólido resultante se recrystalizó en EtOAc/ hexano para proporcionar un sólido color salmón (1,06 g, 48%). p.f. 172-173°C. RMN-¹H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,82 (s, 3H), 0,89 (s, 3H), 0,90-1,68 (m, 21H), 1,99-2,03 (m, 2H), 2,59-2,69 (ddd, J = 9,9, 21 Hz, 1H), 2,90-3,00 (dd, J = 9, 9 Hz, 1H), 4,06 (m, 1H). Análisis elemental para $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{OS}$: Calc. C: 74,45, H: 9,87, S: 10,46. Encontr. C: 74,33, H: 10,01, S: 10,47.

45

3 α -Hidroxi-5 α -androstan-17 β -tiol:

Se añadió gota a gota una solución 1,0 M de hidruro de tri-t-butoxialuminio y litio en THF (6,27 ml, 6,27 mmoles) a una solución de 3 α -hidroxi-5 α -androstan-17-tiona (0,64 g, 2,09 mmoles) en THF (60 ml) a 0°C y bajo N_2 . La solución se dejó agitando durante 24 h a 0°C y después durante otras 2 h a temperatura ambiente. Se añadió NaHCO_3 (75 ml) y la suspensión se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (MgSO_4) y se concentraron a presión reducida. El sólido blanco resultante se recrystalizó en heptano para proporcionar un polvo blanco (0,61 g, 95%). p.f. 169-170°C. RMN-¹H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,70 (s, 3H), 0,79 (s, 3H), 0,80-1,70 (m, 23H), 2,16-2,18 (m, 2H), 2,58-2,69 (dd, J = 9, 18 Hz, 1H), 2,90-3,00 (dd, J = 9, 9 Hz, 1H), 4,06 (m, 1H). Análisis elemental para $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{OS}$: Calc. C: 73,97, H: 10,45, S: 10,39. Encontr. C: 73,82, H: 10,73, S: 10,28.

55

3 α -Hidroxi-17 β -tiometil-5 α -androstanol:

Se añadió yoduro de metilo (0,35 g, 2,48 mmoles) a una suspensión bien agitada de 3 α -hidroxi-5 α -androstano-17 β -tiol (0,61 g, 1,98 mmoles) y K₂CO₃ (1,38 g, 10 mmoles) en DMF anhidra (50 ml). La suspensión se dejó agitando durante 4 h a temperatura ambiente y se añadió H₂O (100 ml). La mezcla bifásica se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 150 ml) y los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida. El sólido resultante se purificó en sílice por cromatografía en columna a presión media (éter de petróleo/ acetona, 9:1) para proporcionar un sólido blanco. El sólido se recrystalizó en heptano para proporcionar un polvo blanco (0,19 g, 30%). p.f. 151-153°C. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,74 (s, 3H), 0,79 (s, 3H), 0,80-1,55 (m, 23H), 1,63-1,69 (m, 1H), 2,11 (m, 4H), 2,51-2,57 (dd, J = 9, 9 Hz, 1H), 4,05 (m, 1H). Análisis elemental para C₂₀H₃₄O₂S: Calc. C: 74,47, H: 10,62, S: 9,94. Encontr. C: 74,26, H: 10,81, S: 9,89.

10

Ejemplo 4 (con fines ilustrativos)**Síntesis de (+) y (-) 3 α -hidroxi-5 α -androstano-17 β -metilsulfóxido****15 (+) y (-) 3 α -Hidroxi-5 α -androstano-17 β -metilsulfóxido:**

Se añadió MCPBA (0,16 g, 0,71 mmoles, 77%) a 0°C a una solución de 3 α -hidroxi-17 β -tiometil-5 α -androstano (0,91 g, 0,59 mmoles) en CH₂Cl₂ (100 ml). La solución se dejó agitando durante 0,5 h a 0°C y se añadió NaHCO₃ saturado (50 ml). La mezcla bifásica se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 100 ml) y los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida. El semisólido resultante se purificó en sílice por cromatografía en columna a presión media (Et₂O/ acetona, 9:1) para proporcionar aproximadamente 0,050 g de cada diaestereoisómero y aproximadamente 0,075 g de fracciones mixtas.

20

Mancha superior (11474-36t). El sólido se recrystalizó en EtOAc/ hexano para proporcionar 3 α -hidroxi-5 α -androstano-17 β -metilsulfóxido en forma de agujas incoloras (0,50 g, 50%). p.f. 245-247°C. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 0,79 (s, 3H), 0,87 (s, 3H), 0,80-1,95 (m, 24H), 2,30-2,33 (dd, J = 9, 9 Hz, 1H), 2,37-2,44 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 4,05 (m, 1H). Análisis elemental para C₂₀H₃₄O₂S: Calc. C: 70,96, H: 10,12, S: 9,47. Encontr. C: 70,86, H: 10,21, S: 9,44.

25

Mancha inferior: El sólido se recrystalizó en EtOAc/ hexano para proporcionar 3 α -hidroxi-5 α -androstano-17 β -metilsulfóxido en forma de agujas incoloras (0,50 g, 50%). p.f. 251-253°C. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 0,79 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,98-2,41 (m, 24H), 2,48 (s, 3H), 2,59-2,63 (dd, J = 9, 9 Hz, 1H), 4,05 (m, 1H). Análisis elemental para C₂₀H₃₄O₂S: Calc. C: 70,96, H: 10,12, S: 9,47. Encontr. C: 70,77, H: 10,01, S: 9,40.

30

Ejemplo 5 (con fines ilustrativos)

35

Síntesis de 3 α -hidroxi-5 α -androstano-17 β -metilsulfona**Síntesis de 3 α -hidroxi-5 α -androstano-17 β -metilsulfona**

Se añadió MCPBA (0,10 g, 0,44 mmoles) a una mezcla de diaestereoisómeros de 3 α -hidroxi-5 α -androstano-17 β -metilsulfóxido (0,075 g, 0,22 mmoles) en CH₂Cl₂ (50 ml). La solución se dejó agitando durante 2 h a temperatura ambiente, se añadió NaHCO₃ saturado (50 ml) y la mezcla bifásica se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida. El sólido resultante se purificó en sílice por cromatografía en columna a presión media (acetona/ éter de petróleo, 6:4). El producto se recogió y se recrystalizó en EtOAc/ heptano para proporcionar 3 α -hidroxi-5 α -androstano-17 β -metilsulfona en forma de un polvo blanco (0,061 g, 78%). p.f. 223-226°C. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,79 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,80-2,32 (m, 25H), 2,80 (s, 3H), 2,86-2,93 (dd, J = 9,6, 9,6 Hz, 1H), 4,13 (m, 1H). Análisis elemental para C₂₀H₃₄O₃S·0,25H₂O: Calc. C: 66,90, H: 9,68, S: 8,93. Encontr. C: 67,05, H: 9,62, S: 8,79.

45

50 Ejemplo 6**Síntesis de 11 β -[4-(N,N-dimetilamino)fenil]-3 α -hidroxi-3 β -metil-17 β -nitro-5 α -estrano****11 β -[4-(N,N-Dimetilamino)fenil]-5 α -17 β -hidroxi-estr-3-ona:**

55

Se añadió litio metálico (0,04 g, 6,35 mmoles) a NH₃ líquido (40 ml) a -78°C y se dejó agitando durante 15 min. Se añadió THF anhidro (25 ml) y después se añadió rápidamente una solución de THF anhidro (25 ml), t-butanol (0,30 ml) y 11 β -[4-(N,N-dimetilamino)fenil]-5 α -17 β -hidroxi-estr-4-en-3-ona (1,0 g, 2,54 mmoles). La solución azul se dejó

agitando durante 5 min a -78°C y después se inactivó con NH_4Cl sólido. A continuación se añadió NH_4Cl saturado (150 ml) y la mezcla bifásica se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (MgSO_4) y se concentraron a presión reducida. El semisólido resultante se purificó en sílice por cromatografía en columna a presión media (éter de petróleo/ acetona, 8,5:1,5) para proporcionar 11 β -[4-(N,N-dimetilamino)fenil]-5 α -17 β -hidroxi-estr-3-ona en forma de un semisólido incoloro (0,80 g, 80%). RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,52 (s, 3H), 0,93-2,25 (m, 24H), 2,93 (s, 6H), 3,15 (m, 1H), 3,52 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 6,41 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,23 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H).

11 β -[4-(N,N-Dimetilamino)fenil]-espiro-3 α -oxiranil-17 β -hidroxi-5 α -estrano:

10

Se añadió una dispersión de NaH al 60% en aceite mineral (0,16 g, 4,05 mmoles) a una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio (0,89 g, 4,05 mmoles) en DMSO anhidro (100 ml) bajo N_2 . La solución se dejó agitando durante 2 h a temperatura ambiente o hasta que cesó el desprendimiento de gas. A continuación se añadió gota a gota una solución de 11 β -[4-(N,N-dimetilamino)fenil]-5 α -17 β -hidroxi-estr-3-ona (0,80 g, 2,02 mmoles) en DMSO anhidro (15 ml). La suspensión se dejó agitando durante 8 h a temperatura ambiente y se añadió una solución saturada de NaCl (200 ml). La mezcla bifásica se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 150 ml) y los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (MgSO_4) y se concentraron a presión reducida. El aceite resultante se purificó en sílice por cromatografía en columna a presión media (éter de petróleo/ acetona, 8:2) para proporcionar 11 β -[4-(N,N-dimetilamino)fenil]-espiro-3 α -oxiranil-17 β -hidroxi-5 α -estrano en forma de aceite incoloro (0,40 g, 48%). RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,45 (s, 3H), 0,98-1,99 (m, 23H), 2,07 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 2,49 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 2,53 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 2,87 (s, 6H), 3,20 (m, 1H), 3,47 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,19 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H).

15

20

11 β -[4-(N,N-Dimetilamino)fenil]-3 α -hidroxi-3 β -metil-17 β -hidroxi-5 α -estrano:

25

Se añadió gota a gota una solución de 11 β -[4-(N,N-dimetilamino)fenil]-espiro-3 α -oxiranil-17 β -hidroxi-5 α -estrano (0,40 g, 0,98 mmoles) en THF (15 ml) a una suspensión bien agitada de LiAlH_4 (0,11 g, 2,94 mmoles) en THF anhidro (50 ml) a 0°C y bajo N_2 . La suspensión se dejó calentar a temperatura ambiente y se mantuvo a temperatura ambiente durante 8 h. Se añadió Celite (1,0 g), seguido de H_2O (0,15 ml) y NaOH al 10% (0,15 ml). La suspensión viscosa se filtró a través un embudo de vidrio sinterizado y la torta de filtro se lavó con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml). El filtrado resultante se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido blanco. El sólido se suspendió en MeOH (25 ml) y se añadió una solución de HCl 1,0 M en éter anhidro (1,0 ml). La solución se concentró a presión reducida y el sólido resultante se recristalizó en CH_3CN / éter de petróleo para proporcionar hidrocloreto de 11 β -[4-(N,N-dimetilamino)fenil]-3 α -hidroxi-3 β -metil-17 β -hidroxi-5 α -estrano en forma de un sólido blanco (0,43 g, 94%). p.f. $230-232^{\circ}\text{C}$ desc. RMN- ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 0,19 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 0,62-1,80 (m, 24H), 1,90-1,95 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,05 (s, 6H), 3,27-3,32 (dd, $J = 8,7, 8,7$ Hz, 1H), 7,23-7,26 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,43-7,46 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H). Análisis elemental para $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{ClNO}_2 \cdot 0,25 \text{H}_2\text{O}$. Calc. C: 71,65, H: 9,46, N: 3,09. Encontr. C: 71,90, H: 9,46, N: 3,25.

30

35

11 β -[4-(N,N-Dimetilamino)fenil]-3 α -hidroxi-3 β -metil-5 α -estr-17-ona:

40

Se añadió perrutenato de tetrapropilamonio (0,35 g, 0,10 mmoles) a una solución de 11 β -[4-(N,N-dimetilamino)fenil]-3 α -hidroxi-3 β -metil-17 β -hidroxi-5 α -estrano (0,38 g, 0,91 mmoles), N-óxido de 4-metilmorfolina (0,21 g, 1,82 mmoles) y tamices moleculares en polvo 4A (0,05 g) en CH_2Cl_2 anhidro (50 ml) a temperatura ambiente y bajo nitrógeno. La suspensión negra se dejó agitando durante 10 h y se volvió a añadir perrutenato de tetrapropilamonio (0,21 g, 0,60 mmoles). La suspensión negra se dejó agitando durante otras 3 h a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida y el aceite negro resultante se purificó en sílice por cromatografía en columna a presión media (éter de petróleo/ acetona, 8,5:1,5) para proporcionar hidrocloreto de 11 β -[4-(N,N-dimetilamino)fenil]-3 α -hidroxi-3 β -metil-5 α -estr-17-ona en forma de un sólido blanco (0,10 g, 28%). La sal hidrocloreto se preparó mediante la adición de 1,1 equiv. de HCl 1,0 M en Et_2O anhidro a la amina en EtOAc . El sólido resultante se filtró, se lavó con Et_2O y se secó. p.f. $222-225^{\circ}\text{C}$ desc. RMN- ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 0,67 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,01-1,74 (m, 18H), 1,97 (m, 1H), 2,00-2,21 (m, 4H), 2,46-2,57 (m, 1H), 3,36 (s, 6H), 3,57 (m, 1H), 7,54-7,57 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,70-7,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H). Análisis elemental para $\text{C}_{25}\text{H}_{44}\text{ClNO}_2 \cdot 0,25 \text{H}_2\text{O}$. Calc. C: 71,97, H: 9,05, N: 3,10. Encontr. C: 71,95, H: 9,90, N: 3,07.

45

50

11 β -[4-(N,N-Dimetilamino)fenil]-3 α -hidroxi-3 β -metil-5 α -estr-17-oxima:

55

Se añadió hidrocloreto de hidroxilamina (0,038 g, 0,54 mmoles) a una solución de 11 β -[4-(N,N-dimetilamino)fenil]-3 α -hidroxi-3 β -metil-5 α -estr-17-ona (0,10 g, 0,24 mmoles) en piridina anhidra (20 ml) a temperatura ambiente y bajo N_2 . La solución se dejó agitando durante 18 h a temperatura ambiente y se añadió NaHCO_3 saturado (100 ml). La

mezcla bifásica se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 100 ml) y los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (MgSO_4) y se concentraron a presión reducida para proporcionar 11 β -[4-(N,N-dimetilamino)fenil]-3 α -hidroxi-3 β -metil-5 α -estran-17-oxima en forma de un sólido blanco (0,10 g, 98%). El producto se usó sin purificación adicional. RMN- ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 0,55 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,98-1,36 (m, 18H), 1,76-1,88 (m, 4H), 2,09 (m, 1H), 2,32 (m, 2H), 2,77 (s, 6H), 3,20 (m, 1H), 6,58-6,61 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,15-7,18 (d, J = 8,7 Hz, 2H).

11 β -[4-(N,N-Dimetil-N-(oxi)amino)fenil]-3 α -hidroxi-3 β -metil-5 α -estran-17-oxima:

Se añadió gota a gota una solución de 11 β -[4-(N,N-dimetilamino)fenil]-3 α -hidroxi-3 β -metil-5 α -estran-17-oxima (0,10 g, 0,24 mmoles) en CH_2Cl_2 (5 ml) a una solución bien agitada de hexafluoroacetona (0,026 g, 0,12 mmoles) y H_2O_2 al 30% (0,053 ml, 0,47 mmoles) en CH_2Cl_2 (15 ml). La solución se dejó agitando vigorosamente durante 3 h a temperatura ambiente y se añadió H_2O (50 ml). La mezcla bifásica se extrajo con H_2O (3 x 50 ml) y los extractos acuosos se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 11 β -[4-(N,N-dimetil-N-(oxi)amino)fenil]-3 α -hidroxi-3 β -metil-5 α -estran-17-oxima en forma de un sólido blanco (0,10 g, 99%). El sólido se usó sin purificación adicional. RMN- ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 0,60 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 0,63-1,66 (m, 18H), 1,87-2,05 (m, 4H), 2,23-2,28 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 2,44 (m, 2H), 3,47 (m, 1H), 3,60 (s, 6H), 7,63-7,66 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,85-7,88 (d, J = 8,7 Hz, 2H).

11 β -[4-(N,N-Dimetilamino)fenil]-3 α -hidroxi-3 β -metil-17 β -nitro-5 α -estrano:

Se añadió KHCO_3 (0,20 g, 2,04 mmoles) en H_2O (2 ml) a una solución bien agitada de NBS (0,18 g, 1,02 mmoles) en dioxano (8 ml). La suspensión se dejó agitando durante 0,25 h a temperatura ambiente y se añadió una solución de 11 β -[4-(N,N-dimetil-N-(oxi)amino)fenil]-3 α -hidroxi-3 β -metil-5 α -estran-17-oxima (0,15 g, 0,34 mmoles) en dioxano (2 ml) y H_2O (2 ml). La solución de color verde pálido se dejó agitando durante 10 h a temperatura ambiente y se añadió una solución acuosa recién preparada de FeSO_4 saturado (50 ml). La suspensión parda se dejó agitando vigorosamente durante 0,25 h a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con FeSO_4 saturado (3 x 100 ml), se secaron (MgSO_4) y se concentraron a presión reducida. El aceite pardo resultante se suspendió en $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ (20:2, 22 ml) y se enfrió a 0°C . Se añadió NaBH_4 (0,09 g, 2,38 mmoles) y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla bifásica se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (MgSO_4) y se concentraron a presión reducida. El aceite resultante se purificó en sílice por cromatografía en columna a presión media (éter de petróleo/ acetona, 9:1) para proporcionar 11 β -[4-(N,N-dimetilamino)fenil]-3 α -hidroxi-3 β -metil-5 α -17 β -nitro-estrano en forma de un sólido blanco (0,010 g, 7%). RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 0,48 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 0,86-1,63 (m, 17H), 1,76-1,82 (m, 1H), 1,84-1,95 (m, 3H), 1,99-2,07 (m, 1H), 2,36-2,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 2,42-2,51 (m, 1H), 2,99 (s, 6H), 3,29 (m, 1H), 4,27 (dd, J = 5,4, 5,4 Hz, 1H), 6,60-6,62 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 7,19-7,21 (d, J = 5,1 Hz, 2H). RMN- ^{13}C (500 MHz, CDCl_3) δ 13,83, 23,49, 24,34, 25,20, 31,42, 31,89, 31,92, 33,11, 37,63, 38,28, 38,52, 38,78, 40,64, 42,16, 46,02, 46,21, 47,04, 50,89, 54,73, 69,61, 95,37, 112,07, 130,26, 132,18, 148,16. EMAR: $[\text{M}+\text{H}]^+$ para $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_3$ Calc. 441,3117, encontrado 441,3116.

La actividad biológica de los compuestos detallados en la presente memoria se evaluaron usando ensayos *in vitro* e *in vivo*.

Ensayos de unión a radioligando

Preparación del tejido. La homogeneización de la corteza cerebral de rata y los ensayos de unión se realizaron básicamente como se ha descrito (Carter y col., 1997). Brevemente, ratas Sprague-Dawley (Charles River Laboratories, Raleigh, NC) macho adultas se sacrificaron por asfixia por exceso de CO_2 , se decapitaron y su cerebro se extrajo rápidamente y se congeló en hielo seco antes de almacenarlo a -76°C . Las cortezas congeladas se introdujeron en 10 volúmenes de una solución helada de sacarosa 0,32 M y se homogeneizaron con un homogeneizador de Teflon-vidrio. El homogenado se centrifugó a $1500 \times g$ (10 min a 4°C). Se recogió el sobrenadante, y éste se centrifugó a $10.000 \times g$ (20 min a 4°C) proporcionando el precipitado P2. El precipitado P2 se resuspendió en un volumen igual de un tampón de fosfato Na^+/K^+ 50 mM que contenía NaCl 200 mM (pH 7,4) y se centrifugó a $10.000 \times g$ (10 min a 4°C). El precipitado se lavó dos veces más, se resuspendió en 1/10 de volumen de tampón y se almacenó a -76°C hasta el momento del ensayo.

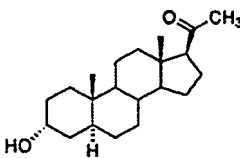
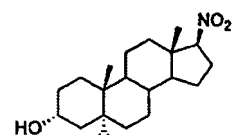
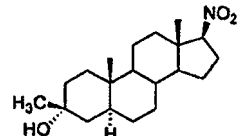
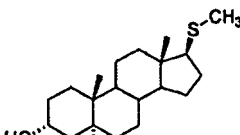
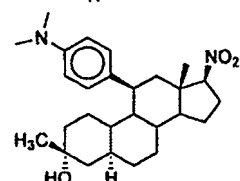
Ensayos de unión a [^{35}S]TBPS. Estos ensayos se llevaron a cabo en tubos de polipropileno de 1,4 ml (Matrix Technologies, Hudson, NH). En un volumen final de 0,5 ml, cada tubo contenía 100 μl de suspensión de membrana cortical (40 μg de proteína, añadida en último lugar), [^{35}S]TBPS 2 nM (64-165 Ci/mmol), GABA 6,25 μM y una de las

seis concentraciones diferentes del compuesto de ensayo añadido en forma de 5 µl en DMSO al 100% (concentración final de DMSO 1%). Los compuestos de ensayo se añadieron a los tubos de ensayo usando un manipulador de líquidos automatizado BiomekFX con cabezal de 96 pocillos (Beckman-Coulter, Fullerton, CA). La unión inespecífica se determinó en presencia de picrotoxina 200 µM. Los ensayos se incubaron durante 2 h a TA y se terminaron mediante filtración al vacío a través de placas filtrantes de vidrio GF/B de 96 pocillos usando un colector de 96 pocillos (Brandel Scientific, Gaithersburg, MD). Antes de la recogida, las placas filtrantes se remojaron previamente durante 20 min en un tampón que contenía ASB al 0,15% y PEI al 0,1%. La radiactividad retenida en el filtro se determinó mediante un contador de centelleo TopCount 12-detector (Packard Instruments, Meriden, CT) usando 20 µl de MicroScint20 (Packard Instruments) por pocillo y técnicas convencionales de recuento por centelleo líquido.

Ensayo de unión a [³H]flunitrazepam. Este ensayo se realizó como se ha descrito para el ensayo de [³⁵S]TBPS, excepto por que los ensayos contenían 20 µg de homogenado de tejido, GABA 1,0 µM y [³H]flunitrazepam 1,0 nM (74,1-85 Ci/mmol). Se usó clonazepam (1,0 µM) para determinar la unión inespecífica.

Análisis de datos. Los valores para CI₅₀ o CE₅₀ y E_{max} para la alopregnanolona y los compuestos de ensayo se calcularon a partir de una ecuación logística de tres parámetros ajustada a los datos de unión usando Prism (versión 3, GraphPad Software, San Diego, CA) y se muestran en la tabla 2 siguiente.

Tabla 2. Estructuras líderes: Esteroides neuroactivos altamente potentes y eficaces

Compuesto	Compuesto	[³ H]Flunitrazepam		[³⁵ S]TBPS
		CE ₅₀ (nM)	E _{max} (%)	CI ₅₀ (nM)
Alopregnanolona		26 ± 9,9	100%	12,6 ± 1,7
A2-A		24 ± 2,5	103%	13 ± 0,13
A2-B		33,5 ± 4,9	99,1%	17,9 ± 6,19
B-5		75,9 ± 12,4	131,7%	32 ± 5,19
C-8		39,5 ± 20,6	135%	9,79 ± 1,93

Los valores de E_{max} son para la pregnanolona, y los compuestos de ensayo se presentan en porcentaje del E_{max} determinado para la alopregnanolona. La potenciación media de [³H]flunitrazepam medida en presencia de alopregnanolona fue de aproximadamente el 60%. En los casos en los que se produjo una inhibición de [³⁵S]TBPS o potenciación de [³H]flunitrazepam limitada a la concentración máxima de 10.000 nM, los valores de CI₅₀ o EC₅₀ se expresan como > 10.000 nM. Los datos para los compuestos activos se indican como media ± DT de al menos tres

experimentos independientes.

Ensayos en modelos murinos

5 Se alojaron dos ratones suizos NIH macho (25-30 g) por jaula. Los animales se mantuvieron en un vivario (temperatura 22-26°C; humedad 40-50%) con un ciclo artificial de luz/oscuridad de 12 h y acceso libre a alimento y agua. Los animales se dejaron adaptarse al vivario durante al menos 5 días. Los experimentos se realizaron durante la fase de luz del ciclo de luz/oscuridad (entre las 9:30 am y las 3:30 pm) después de un periodo de adaptación al espacio de experimentación de al menos 30 min. Los animales se mantuvieron en instalaciones plenamente
10 acreditadas por la Asociación para la Evaluación y Acreditación del Cuidado de Animales de Laboratorio y los experimentos se realizaron según los protocolos aprobados por el Comité para el Cuidado y Uso de Animales del Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares cumpliendo estrictamente la Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio del Consejo Nacional de Investigación (National Academy Press, Washington, DC; <http://www.nap.edu/reading-room/books/labrats/>).

15

Las soluciones de los esteroides se prepararon diariamente en hidroxipropil- β -ciclodextrina al 40% en solución salina estéril al 0,9%. Las diluciones adicionales se prepararon usando solución salina estéril. Los esteroides se inyectaron por vía intraperitoneal. El agente convulsivo pentilentetrazol (PTZ; Sigma-Aldrich) se disolvió en solución salina justo antes del uso. Todas las soluciones de fármaco se administraron en un volumen igual a 0,01 ml/g de peso corporal
20 del animal.

El ensayo de inducción de convulsiones por PTZ se llevó a cabo como se ha descrito (Kokate y col., 1994). Brevemente, se inyectó a los ratones PTZ (80 mg/kg) por vía subcutánea 15 min después de la inyección del esteroide de ensayo y se observaron durante un periodo de 30 min. Se consideraron protegidos aquellos ratones
25 que no mostraron crisis convulsivas clónicas de más de 5 s de duración. Para la elaboración de las curvas dosis-respuesta los esteroides se ensayaron a varias dosis que abarcaban la dosis que producía una protección del 50% (DE₅₀). Cada dosis se ensayó en seis a ocho ratones. Los valores de DE₅₀ y el correspondiente límite de confianza del 95% se determinaron mediante un análisis log-probit.

30 El ensayo de estimulación a 6 Hz se llevó a cabo 15 min después de la inyección del esteroide de ensayo tal y como se ha descrito (Kaminski y col., 2004). Brevemente, se produjo una estimulación corneal de 3 s (duración 200 μ s, pulsos rectangulares monopolares de 32 mA a 6 Hz) mediante un dispositivo de corriente constante (ECT Unit 5780; Ugo Basile, Comerio, Italia). El anestésico ocular (tetracaína al 0,5%) se aplicó a las córneas 15 min antes de la estimulación. En respuesta a la estimulación los animales adoptaron una postura "aturdida" asociada a movimientos
35 encabritados y automáticos que duraron entre 60 y 120 s en los animales no tratados. Después de las convulsiones los animales regresaron a su comportamiento exploratorio normal. El criterio de valoración experimental fue la protección contra convulsiones. Un animal se consideró protegido si regresó a su comportamiento exploratorio normal en 10 s después de la estimulación. Las comparaciones estadísticas fueron las mismas que las descritas para el ensayo de PTZ.

40

La actividad ansiolítica se evaluó con el laberinto en cero elevado como se ha descrito (Kaminski y col., 2006). El laberinto (Hamilton-Kinder, Poway, CA) se colocó en el centro de una habitación bajo una luz tenue. Cada ratón se sacó individualmente de su jaula de alojamiento y se colocó dentro de un brazo cerrado. Se grabaron en vídeo sesiones de ensayo de cinco min con una videocámara montada en un trípode. El porcentaje del tiempo pasado en
45 áreas abiertas y el número de entradas en áreas abiertas se valoraron a partir de los registros grabados usando el software Observer 3.0 (Noldus, Wageningen, Holanda). Se consideró que un animal había entrado en un área abierta si las cuatro patas habían abandonado las áreas cerradas. El tiempo pasado en áreas abiertas se consideró concluido una vez que una pata retrocediera al área cerrada. Los incrementos en estas medidas reflejan la actividad ansiolítica. Los datos de dosis-respuesta se analizaron mediante un análisis de varianza de una vía. Las diferencias
50 con respecto a los valores de control (tratamiento con vehículo) para dosis individuales se identificaron mediante comparaciones post-hoc usando la prueba de Dunnett.

La serie de ligandos del receptor GABA_A descrita en la presente memoria muestran características de unión equivalentes a las del neuroesteroide endógeno alopregnanolona.

55

A la luz de las enseñanzas anteriores resultará ahora evidente para los expertos en la técnica que es posible realizar numerosas modificaciones y variaciones de la presente invención. Por lo tanto, se deberá entender que, dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas, la invención se puede poner en práctica de una manera distinta a la descrita específicamente en la presente memoria sin apartarse del espíritu y el alcance de la presente invención.

DOCUMENTOS DE PATENTE DE EE.UU.

1. Upasani, R.B.; Xia, H. Methods, Compositions and Compounds for Allosteric Modulation of the GABA Receptor by Members of the Androstane and Pregnane Series, patente de EE.UU. n° 6,143,736, 7 de noviembre de 2000.
2. Upasani, R.B.; Xia, H. Methods, Compositions and Compounds for Allosteric Modulation of the GABA Receptor by Members of the Androstane and Pregnane Series, patente de EE.UU. n° 5,939,545, 17 de agosto de 1999.
- 10 3. Upasani, R.B.; Fick, D.B.; Hogenkamp, D.J.; Lan, N.C. Neuroactive Steroid of the Androstane and Pregnane Series, patente de EE.UU. n° 5,925,630, 20 de julio de 1999.
4. Upasani, R.B.; Xia, H; Hogenkamp, D.J. Methods for Allosteric Modulation of the GABA Receptor by Members of the Androstane and Pregnane Series, patente de EE.UU. n° 6,277,838 B1, 21 de agosto de 2001.
- 15 5. Patchett, A.A.; Metuchen, G.E.; Arth, C.; Hoffman, F.G. Alkanoylthio and Pyrazolo Androstane Derivatives, patente de EE.UU.. n° 3,094,521, 18 de junio de 1963.

OTRAS PUBLICACIONES

- 20 1. Belelli, D., Lambert, J.J., 2005; Neurosteroids: endogenous regulators of the GABAA receptor. *Nat. Rev. Neurosci.* 6, 565-575.
2. Carter, R.B., Wood, P.L., Wieland, S., Hawkinson, J.E., Belelli, D., Lambert, J.J., White, H.S., Wolf, H.H.,
25 Mirsadeghi, S., Tahir, S.H., Bolger, M.B., Lan, N.C., Gee, K.W., 1997. Characterization of the anticonvulsant properties of ganaxolone (CCD 1042; 3 α -hydroxy-3 β -methyl-5 α -pregnan-20-one), a selective, high-affinity, steroid modulator of the γ -aminobutyric acid A receptor. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 280, 1284-1295.
3. Gasior, M., Carter, R.B., Witkin, J.M., 1999. Neuroactive steroids: potential therapeutic use in neurological and
30 psychiatric disorders. *Trends Pharmacol. Sci.* 20, 107-112.
4. Hogenkamp, D.J., Tahir, S.H., Hawkinson, J.E., Upasani, R.B., Alauddin, M, Kimbrough, C.L., Acosta-Burrueal, M.,
Whittemore, E.R., Woodward, R.M., Lan, N.C., Gee, K.W., Bolger, M.B., 1997. Synthesis and in vitro activity of 3 β -
35 substituted-3 α -hydroxypregnan-20-ones: allosteric modulators of the GABAA receptor. *J. Med. Chem.* 40, 61-72.
5. Kaminski, R.M., Livingood, M.R., Rogawski, M.A., 1994. Allopregnanolone analogs that positively modulate GABA
receptors protect against partial seizures induced by 6-Hz electrical stimulation in mice. *Epilepsia* 45, 864-867.
6. Kaminski, R.M., Marini, H., Ortinski, P.I., Vicini, S., Rogawski, M.A., 2006. The pheromone androstenol (5 α -
40 androst-16-en-3 α -ol) is a neurosteroid positive modulator of GABAA receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 317:694-703.
7. Kokate, T.G., Svensson, B.E., Rogawski, M.A., 1994. Anticonvulsant activity of neurosteroids: correlation with γ -
aminobutyric acid-evoked chloride current potentiation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 270, 1223-1229.
- 45 8. Monaghan, E.P., McAuley, J.W., Data, J.L., 1999. Ganaxolone: a novel positive allosteric modulator of the GABAA receptor complex for the treatment of epilepsy. *Expert Opin. Investig. Drugs* 8, 1663-1671.
9. Rogawski, M.A., 2006. Diverse mechanisms of antiepileptic drugs in the development pipeline. *Epilepsy Res.* 69,
50 273-294.
10. Rupprecht, R., 2003. Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological properties. *Psychoneuroendocrinology* 28, 139-168.
- 55 11. Wittmer, L.L., Hu, Y., Kalkbrenner, M., Evers, A.S., Zorumski, C.F., Covey, D.F., 1996. Enantioselectivity of steroid-induced γ -aminobutyric acidA receptor modulation and anesthesia. *Mol. Pharmacol.* 50, 1581-1586.
12. Patchett, A.A., Hoffman, F.G., Giarrusso, F.F., Schwam, H., Arth, G.E. The Synthesis of 17 β -Amino-17 α (2'-

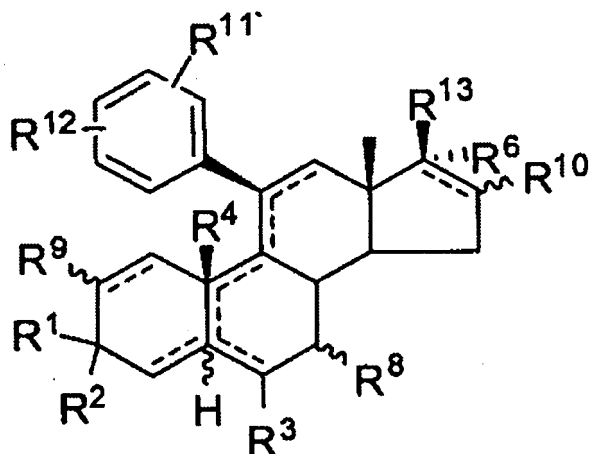
carboxyethyl)androstane Lactams. *J. Org. Chem.* 1962, 27, 3822.

13. Hamilton NM (2002). Interaction of steroids with the GABA(A) receptor. *Curr. Top Med Chem* 2:887-902.

5 14. Wang MD, He YJ, Eisenman LN, Fields C, Zeng CM, Mathews J, Benz A, Fu T, Zorumski E, Steinbach JH, Covery DF, Zorumski CF y Mennerick S (2002). 3 Beta-Hydroxypregnane Steroids Are Pregnenolone Sulfate-Like Gaba(a) Receptor Antagonists. *J. Neuroscience* 22:3366-3375.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto con la estructura 3:



3

5

en la que:

R^1 es H o alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , alquinilo C_{2-4} , alquenilo C_{2-4} , arilo C_{6-10} (opcionalmente sustituido), etinilo sustituido con 2-arilo, alquilo C_{1-4} sustituido con arilo, alquenilo C_{2-4} sustituido con arilo, cicloalquilo C_{3-6} sustituido con arilo, heterociclo, etinilo sustituido con 2-heterociclo, alquilo C_{1-4} sustituido con heterociclo, alquenilo C_{2-4} sustituido con heterociclo o cicloalquilo C_{3-6} sustituido con heterociclo;

el grupo R^2 es OH u OR^{14} , en el que R^{14} es HCO- o alquil- C_{1-18} -CO- (siempre que R^{14} no sea CH_3CO cuando R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^8 , R^9 y R^{10} = H, R^4 = CH_3 y no existan enlaces dobles), alquenil- C_{2-18} -CO-, alquinil- C_{2-18} -CO-, aril- C_{6-10} -CO- o heterociclo-CO- (opcionalmente sustituido); o R^{14} es alquil- C_{1-18} -X-CO-, alquenil- C_{2-18} -X-CO-, alquinil- C_{2-18} -X-CO-, aril- C_{6-10} -X-CO- o heterociclo-X-CO- (opcionalmente sustituido); o R^{14} es trimetilsililo o trietilsililo; o R^{14} es alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , alquenilo C_{2-4} o alquinilo C_{2-4} (opcionalmente sustituido); o R^{14} es HO-SO₂- o una sal suya; o R^2 es $NR^{15}R^{16}$, en el que R^{15} es H, OH o alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , alquinilo C_{2-4} , alquenilo C_{2-4} , arilo C_{6-10} , heterociclo (opcionalmente sustituido), o R^{15} es OR^{17} , en el que R^{17} es alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , alquinilo C_{2-4} , alquenilo C_{2-4} , arilo C_{6-10} o heterociclo alquil- C_{1-18} -CO-, alquenil- C_{2-18} -CO-, alquinil- C_{2-18} -CO-, aril- C_{6-10} -CO- o heterociclo-CO- (opcionalmente sustituido); y en el que R^{16} es H o alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , alquinilo C_{2-4} , alquenilo C_{2-4} , arilo C_{6-10} o heterociclo (opcionalmente sustituido), o R^{16} es H-CO o alquil- C_{1-18} -CO-, alquenil- C_{2-18} -CO-, alquinil- C_{2-18} -CO-, cicloalquil- C_{3-6} -CO-, aril- C_{6-10} -CO- o heterociclo-CO- (opcionalmente sustituido); en el que

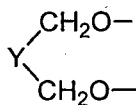
X es O o NR^{100} , en el que R^{100} es alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , arilo C_{6-10} o heterociclo (opcionalmente sustituido); o

X es NOR^{110} , en el que R^{110} es H o alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-12} o heteroarilo, pudiendo estar cualquiera de ellos opcionalmente sustituido; o

X es (H, H), (H, OH), (H, OSi(alquilo C_{1-6})₃) o (H, OCOR¹¹¹), en el que R^{111} es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-12} , aralquilo, aralquenilo, aralquinilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heteroaralquenilo o heteroaralquinilo, pudiendo estar cualquiera de ellos opcionalmente sustituido; o

35

X es X es



en la que Y es $-(CH_2)_m-$, en el que m es un número entero de 0 a 3, o Y es $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_p-$, en el que n es un número entero de 0 a 2, p es un número entero de 0 a 2 y Z es un heteroátomo (opcionalmente sustituido) o Z es un átomo de carbono sustituido con uno o dos grupos alquilo C_{1-6} ;

R^3 es H, halógeno, ciano, azido o alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , alquinilo C_{2-4} , alquenilo C_{2-4} , arilo C_{6-10} o heterociclo (opcionalmente sustituido);

10 R^4 es H o metilo (opcionalmente sustituido);

R^6 es H o alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-6} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , arilo C_{6-10} o heterociclo (opcionalmente sustituido);

15 R^8 es H, halógeno, azido, ciano, tiociano, =O, OH, OR^{16} (en el que R^{16} es como se ha definido anteriormente); o R^5 es NH_2 o $NR^{15}R^{16}$ (en el que R^{15} y R^{16} son como se han definido anteriormente); o R^8 es alquilo C_{1-18} , cicloalquilo C_{3-6} , alquinilo C_{2-18} , alquenilo C_{2-18} , arilo C_{6-10} o heterociclo (opcionalmente sustituido); o R^8 es $COOR^{18}$, en el que R^{18} es alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , arilo C_{6-10} o heterociclo (opcionalmente sustituido); o R^8 es $S(O)_nR^{16}$, en el que R^{16} es como se ha definido anteriormente y n = 0, 1 o 2;

20

R^9 es H, ciano, azido, halógeno, tiociano, OH, OR^{16} , en el que R^{16} es como se ha descrito anteriormente, o R^9 es alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , alquinilo C_{2-4} , alquenilo C_{1-4} , arilo C_{6-10} , (opcionalmente sustituido), etinilo sustituido con 2-arilo, alquilo C_{1-4} sustituido con arilo, alquenilo C_{2-4} sustituido con arilo, cicloalquilo C_{3-6} sustituido con arilo, heterociclo; etinilo sustituido con 2-heterociclo, alquilo C_{1-4} sustituido con heterociclo, alquenilo C_{2-4} sustituido con

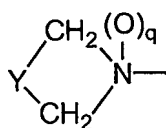
25 heterociclo, cicloalquilo C_{3-6} sustituido con heterociclo;

R^{10} es H, ceto, halógeno, ciano, tiociano, azido o $NR^{15}R^{16}$, en el que R^{15} y R^{16} son como se han descrito anteriormente; o R^{10} es alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , alquinilo C_{2-4} , alquenilo C_{2-4} , arilo C_{6-10} o heterociclo (opcionalmente sustituido); o R^{10} es OR^{16} , en el que R^{16} es como se ha descrito anteriormente o R^{16} es trimetilsililo o

30 trietilsililo; o R^{16} es $=CH_2$ o $=CHR^{19}$, en la que R^{19} es alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , alquinilo C_{2-4} , alquenilo C_{2-4} o arilo C_{6-10} (opcionalmente sustituido); o R^{10} es $S(O)_nR^{16}$, en el que R^{16} es como se ha definido anteriormente y n = 0, 1 o 2;

en la que R^{11} y R^{12} son independientemente H; halógeno; ($R^{70}R^{80}N(O)_r$), en el que r es 0 o 1 y R^{70} y R^{80} son independientemente H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6} , pudiendo estar cualquiera de ellos

35 opcionalmente sustituido; subestructura II

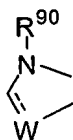


II

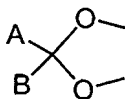
40 en la que q es 0 o 1, Y es $-(CH_2)_m$, en el que m es un número entero de 0 a 5, o Y es $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_p$, en el que n es un número entero de 0 a 2, p es un número entero de 0 a 2 y Z es un heteroátomo (opcionalmente sustituido) y en el que los grupos CH_2 pueden estar opcionalmente sustituidos; N-imidazolilo; -N-pirrolilo; HO-; CF_3SO_2O -; alquil- $C_{1-6}-O$ -; perfluoroalquil- $C_{1-6}-O$ -; alquil- $C_{1-6}-S$ -; alquil- $C_{1-6}-CH(OH)$ -; NC-; HCC-; C_6H_5CC -; 2'-furilo; 3'-furilo; 2'-tiofenilo; 3'-tiofenilo; 2'-piridilo; 3'-piridilo; 4'-piridilo; 2'-tiazolilo; 2'-N-metilimidazolilo; 5'-pirimidinilo; C_6H_5 -; $H_2C=CH$ -; alquilo C_{1-6} ;

45 6; metil- $C(=CH_2)$ -; alquil- $C_{1-6}-CO$; HCO; alquilo C_{1-6} ; $C=NOR^{120}$ o $HC=NOR^{120}$, en el que R^{120} es H o alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo C_{6-12} o heteroarilo, pudiendo estar cualquiera de ellos opcionalmente sustituidos; o R^{11} y

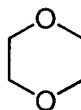
R¹² se combinan para formar un anillo



5 en el que W es CH₂, CH, NH, N, O o S y R⁹⁰ es H o alquilo C₁₋₆; o R¹¹ y R¹² se combinan para formar un anillo



10 en el que A y B son independientemente H, F o alquilo C₁₋₆, o A y B se combinan para formar =O; o R¹¹ y R¹² se combinan para formar un anillo



15 en el que los grupos CH₂ pueden estar sustituidos opcional e independientemente; y

R¹³ es uno de entre hidrógeno, tioalquilo C₁₋₄, tioalqueno C₂₋₄, nitro, ciano, alc-C₁₋₄-oxi, alc-C₁₋₄-oxi sustituido, alquenoil-C₂₋₄-oxi, aminocarbonilo, monoalquil-C₁₋₄-aminocarbonilo, dialquil-C₁₋₄-aminocarbonilo, sulfinilo, sulfonilo, tio, sulfonamido, alquinoil-C₂₋₄-oxi, aril-C₆₋₁₀-oxi opcionalmente sustituido, aril-C₆₋₁₀-alquil-C₁₋₄-oxi opcionalmente sustituido, 1,3-dioxolan-4-ona opcionalmente sustituida de un grupo acetilo, 1,3-dioxan-4-ona opcionalmente sustituida de un grupo acetilo, 1,3-oxatiolan-5-ona opcionalmente sustituida de un grupo acetilo, 1,3-oxatioan-5-ona opcionalmente sustituida de un grupo acetilo, -O-C(O)-NR'R", -C(O)-CH₂-J-G, -C(O)-CH₂-O-T, -C(O)-CH₂-O-E, -C(O)-CH₂-Q-G, -C(O)-CH₂-J'-Q-G o -C(O)-CH₂-J'-Q-L, en los que

25 R' y R" representan independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, o junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros;

J es uno de entre S, SO o SO₂;

J' es uno de entre O, S, SO o SO₂;

30 Q es uno de entre alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄ o alquino C₂₋₄;

G es uno de entre heteroarilo C₅₋₁₀ unido a C, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, una sal amonio cuaternario de un grupo heteroarilo C₅₋₁₀ que contiene nitrógeno o una sal cuaternaria de un grupo arilo C₆₋₁₀ sustituido con amino;

35 T es heteroarilo C₅₋₁₀ unido a C o una sal amonio cuaternario de un grupo heteroarilo C₅₋₁₀ que contiene nitrógeno;

E es arilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o una sal amonio cuaternario de un grupo arilo C₆₋₁₀ sustituido con amino;

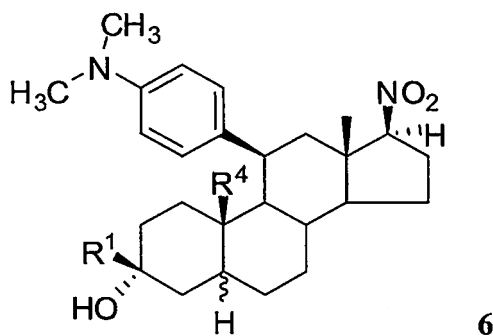
40 L es uno de entre amino, amido, ciano, tiociano, azido, nitro, hidroxilo, halo, carboxilo, alc-C₁₋₄-oxi, alc-C₁₋₄-oxicarbonilo, alcanoil-C₁₋₄-oxi, hidrógeno, sulfato, tiosulfato, sulfonato, alquil-C₁₋₄-tio, alquil-C₁₋₄-sulfinilo, alquil-C₁₋₄-sulfonilo o mercapto;

45 "opcionalmente sustituido" significa no sustituido o sustituido con uno o más heteroátomos y/o halógenos y/o grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y/o grupos alqueno y/o alquino de 2 a 4 átomos de carbono y/o grupos

cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono y/o grupos arilo de 6 a 12 átomos de carbono y/o grupos heteroarilo, y en los que el grupo alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo o heteroarilo puede estar sustituido además con uno o más heteroátomos y/o halógenos;

5 y estereoisómeros y composiciones farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que presenta la estructura 6:



10 en la que:

R¹ es H o alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, alquino C₂₋₄, alqueno C₂₋₄, arilo C₆₋₁₀ (opcionalmente sustituido), etinilo sustituido con 2-arilo, alquilo C₁₋₄ sustituido con arilo, alqueno C₂₋₄ sustituido con arilo, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con arilo, heterociclo; etinilo sustituido con 2-heterociclo, alquilo C₁₋₄ sustituido con heterociclo, alqueno C₂₋₄ sustituido con heterociclo o cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con heterociclo; y

R⁴ es H o metilo (opcionalmente sustituido);

20 y estereoisómeros y composiciones farmacéuticamente aceptables del mismo.

3. Compuesto según la reivindicación 1, que es:

11β-[4-(N,N-dimetilamino)fenil]-3α-hidroxi-3β-metil-17β-nitro-5α-estrano.

25 4. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 como producto intermedio para la síntesis de compuestos biológicamente activos.

5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para el uso en el tratamiento de convulsiones, epilepsia, depresión, abuso de drogas y alcohol, ansiedad, problemas de memoria y daño del sistema nervioso en seres humanos y animales.

6. Compuesto útil como producto intermedio para la síntesis del compuesto según la reivindicación 3, que se selecciona del grupo formado por:

11β-[4-(N,N-dimetilamino)fenil]-5α-17β-hidroxi-estr-3-ona;

11β-[4-(N,N-dimetilamino)fenil]-espiro-3α-oxiranil-17β-hidroxi-5α-estrano;

40 11β-[4-(N,N-dimetilamino)fenil]-3α-hidroxi-3β-metil-17β-hidroxi-5α-estrano;

11β-[4-(N,N-dimetilamino)fenil]-3α-hidroxi-3β-metil-5α-estrano-17-oxima; y

11β-[4-(N,N-dimetil-N-(oxi)amino)fenil]-3α-hidroxi-3β-metil-5α-estrano-17-oxima.

45

Porcentaje del tiempo pasado en los brazos abiertos

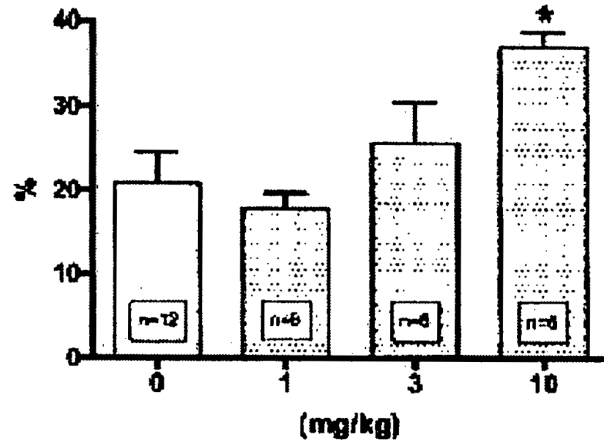


Fig. 1A

Número de entradas en los brazos abiertos

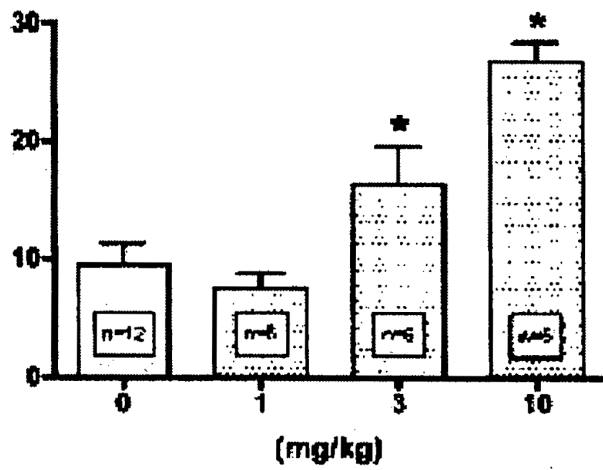
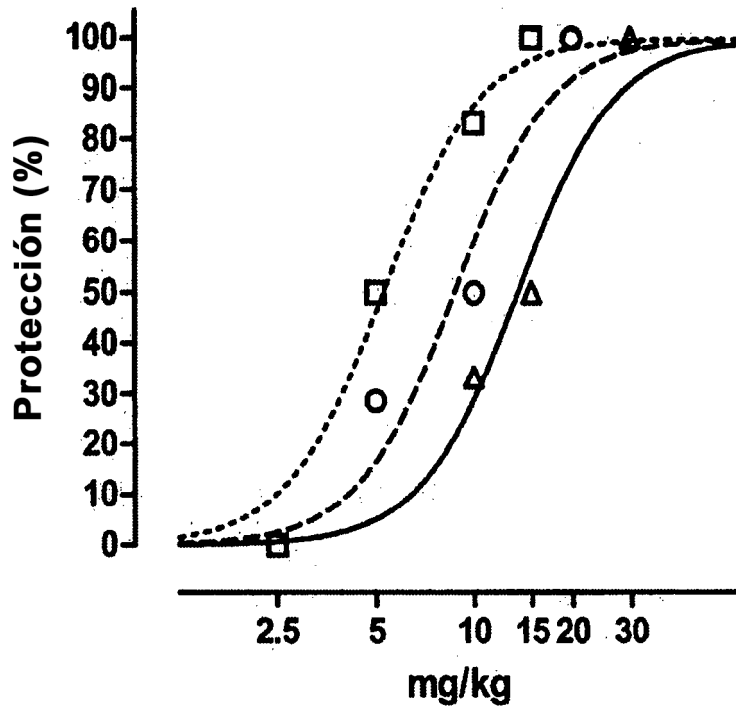


Fig. 1B

(con fines meramente ilustrativos)

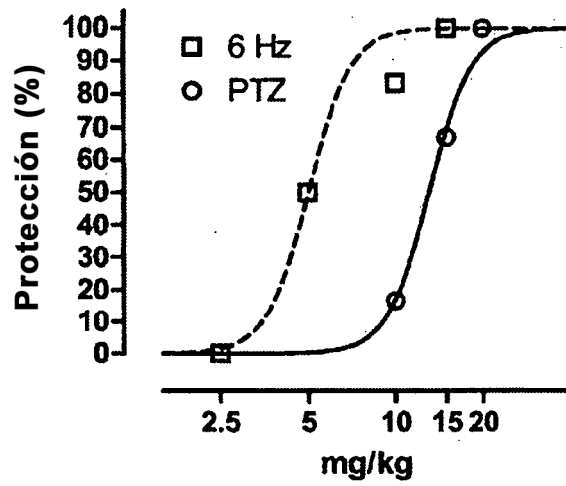


$ED_{50} = 5,3 (4,6-6,1) \text{ mg/kg}$
 $ED_{50} = 8,8 (7,1-10,8) \text{ mg/kg}$
 $ED_{50} = 13,7 (12,0-15,5) \text{ mg/kg}$

Todos los fármacos se inyectaron por vía i.p.
15 min antes del ensayo de convulsiones.

Fig. 2

(con fines meramente ilustrativos)

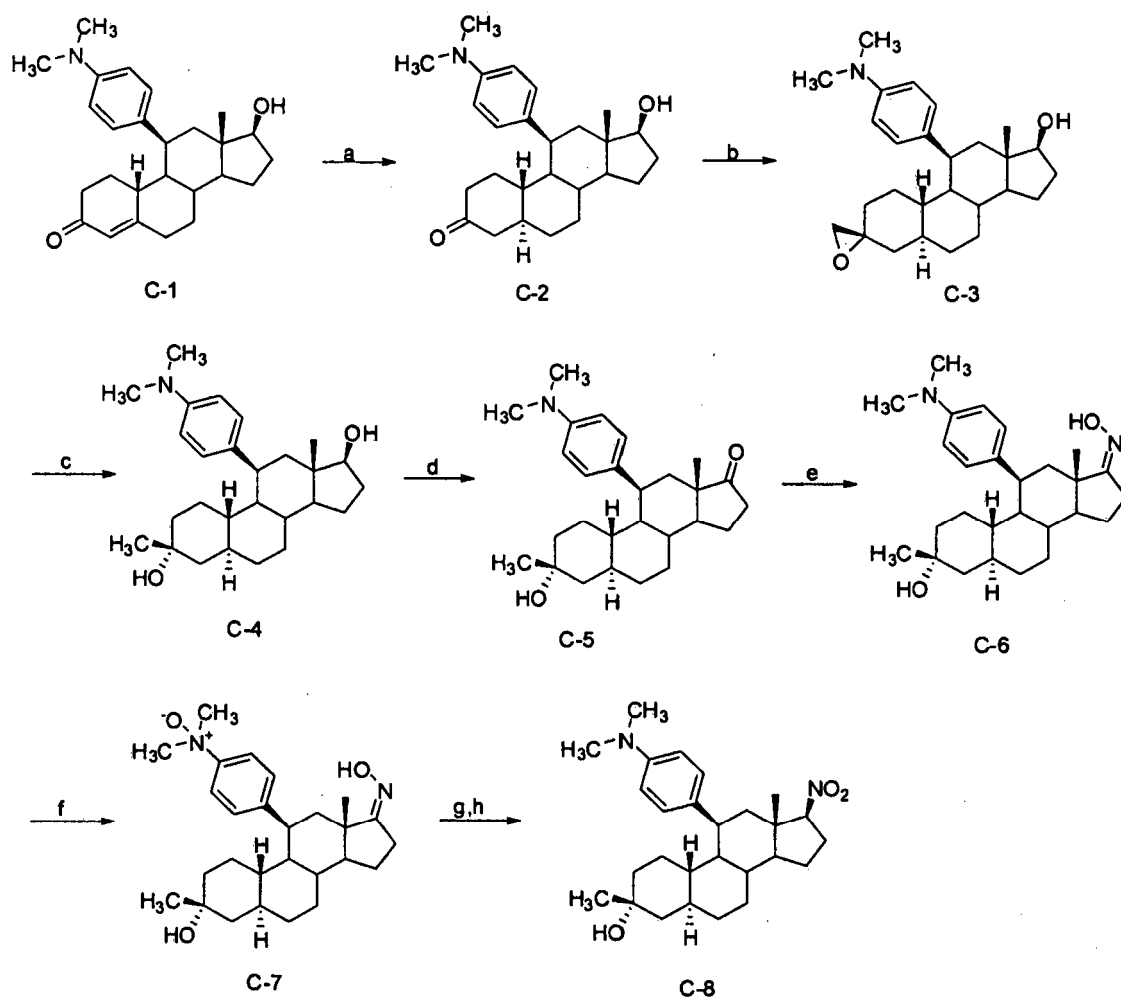


PTZ ED₅₀ = 12,9 (9,8-16,9)

6 Hz ED₅₀ = 5,5 (3,1-9,8)

Fig. 3

(con fines meramente ilustrativos)



- a) Li, NH₃, t-butanol, THF
 b) Yoduro de trimetilsulfoxonio, NaH, DMSO
 c) LiAlH₄, THF
 d) Perrutenato de tetrapropilamonio, N-óxido de 4-metilmorfolina, CH₂Cl₂
 e) NH₂OH HCl, piridina
 f) MCPBA, CH₂Cl₂
 g) NBS, dioxano, KHCO₃, NaBH₄
 h) FeSO₄, H₂O

Fig. 6