

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 621 528**

51 Int. Cl.:

C07J 7/00 (2006.01)

C07J 41/00 (2006.01)

A61K 31/57 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.11.2013 PCT/EP2013/074886**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.06.2014 WO14083068**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.11.2013 E 13795536 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.01.2017 EP 2925770**

54 Título: **Derivados de 3-(4-sustituido)-bencil éter de pregnenolona**

30 Prioridad:

28.11.2012 EP 12194704

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.07.2017

73 Titular/es:

**INSERM (INSTITUT NATIONAL DE LA SANTÉ ET DE LA RECHERCHE MÉDICALE) (33.3%)
101 Rue de Tolbiac
75013 Paris, FR;
UNIVERSITÉ DE BORDEAUX (33.3%) y
SC BELENOS (33.3%)**

72 Inventor/es:

**PIAZZA, PIER VINCENZO;
VALLEE, MONIQUE;
FELPIN, FRANÇOIS-XAVIER;
REVEST, JEAN-MICHEL y
FABRE, SANDY**

74 Agente/Representante:

VEIGA SERRANO, Mikel

ES 2 621 528 T3

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

DESCRIPCION

Derivados de 3-(4'-sustituido)-bencil éter de pregnenolona

5 **Sector de la técnica**

La presente invención se relaciona con esteroides neuroactivos sintéticos y más particularmente con derivados de pregnenolona sintéticos y su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano o animal.

10 **Estado de la técnica**

Varios esteroides sintetizados en las glándulas suprarrenales y gónadas son capaces de modular la excitabilidad neuronal en el SNC. Para estos compuestos se ha acuñado el término "esteroides neuroactivos" (Majewska et al., 1986), o "neuroesteroides" para aquellos que el cerebro puede sintetizar desde cero (Baulieu, 1991).

15 Las hormonas esteroides han sido reconocidas desde hace mucho tiempo por tener propiedades sedantes, anestésicas y anticonvulsivas en animales y humanos (Aird, 1944; Aird y Gordan, 1951; Gyermek et al., 1967; Green et al., 1978). Los estudios durante las dos décadas anteriores han descubierto que la progesterona y la desoxicorticosterona sirven como precursores para la alopregnanolona neuroesteroide endógena (5 α -pregnano-3 α -ol-20-ona) y THDOC (5 α -pregnano-3 α ,21-diol-20-ona), respectivamente (Reddy, 2003; 2009a). Los andrógenos derivados de la testosterona como el androstanodiol (5 α -androstano-3 α ,17 β -diol) y el estradiol se pueden considerar como neuroesteroides (Reddy, 2008). Generalmente, los efectos agudos de los neuroesteroides no están relacionados con interacciones con receptores hormonales esteroides clásicos que regulan la transcripción genética. Además, los neuroesteroides no están activos por sí mismos en receptores esteroides intracelulares. Modulan la excitabilidad cerebral principalmente por medio de la interacción con receptores de membrana neuronales y canales de iones, principalmente receptores de GABA-A (Lambert et al., 2003; Reddy, 2003; Akket et al., 2009).

Además de los esteroides endógenos como sulfato de pregnenolona, DHEA-S, estradiol, o progesterona para los cuales se han descrito propiedades neuroactivas (Paul y Purdy, 1992; Rupprecht, 1997), recientemente se han desarrollado esteroides sintéticos que comparten la característica de sus contrapartes endógenas de modular una variedad de receptores acoplados con la proteína G y canales de iones cerrados con ligandos (Gasior et al., 1999).

Algunos neuroesteroides sintéticos que muestran mejor farmacocinética y eficacia se evalúan en busca de efectos sedantes y ansiolíticos (minaxolona), anestésicos (alfaxolona) y antiepilépticos (ganaxolona).

El documento FR-A-2.850.023 da a conocer el metil éter de pregnenolona como esteroide neuroactivo. El documento US-A-2009/203658 da a conocer el compuesto original pregnenolona como esteroide neuroactivo. El documento DE-C-972.443 da a conocer el bencil éter de pregnenolona como esteroide farmacéuticamente activo en el tratamiento de trastornos cutáneos.

40 Sin embargo, las diversas acciones *in vivo* de los esteroides neuroactivos dependen de la falta de especificidad de esteroides naturales y sintéticos que no se unen de forma única con un receptor de neurotransmisor sino con varios de ellos. El metabolismo de los esteroides neuroactivos con metabolitos que exhiben diferentes perfiles farmacológicos en comparación con sus precursores también es responsable de una variedad de efectos de un solo esteroide. Hasta ahora no se han desarrollado derivados de esteroides que ocurran naturalmente o sintéticos que muestren especificidad de receptor exclusiva o eviten efectos secundarios debido a la metabolización.

Objeto de la invención

50 Entre los esteroides que ocurren naturalmente, los estudios que demuestran un efecto *in vivo* por medio de pregnenolona son muy pocos pero sugieren un papel beneficioso para este esteroide. Se mostró que la administración de pregnenolona disminuyó la formación de tejido gliótico después de una lesión penetrante en corteza cerebral e hipocampo de rata (García-Estrada et al., 1999). La pregnenolona mostró proteger contra la toxicidad inducida por el glutamato y la proteína beta amiloide en cultivos de línea celular del hipocampo (HT-22) (Gursoy et al., 2001). Adicionalmente, se ha sugerido que la pregnenolona también potencia el rendimiento de la memoria (Mathis et al., 1994). Sin embargo, estos efectos de la pregnenolona de forma clásica se han atribuido a los metabolitos intermedios de la pregnenolona, en el sentido de que en sí misma es considerada como el precursor inactivo de esteroides activos intermedios. Así, la pregnenolona no tiene efectos sobre los principales objetivos de esteroides neuroactivos que son los receptores de aminoácidos GABA y Excitatorio.

60 Recientemente los inventores han mostrado que la pregnenolona actúa como inhibidor del receptor CB1 humano con un perfil farmacológico diferente del antagonista ortostérico y de otros esteroides neuroactivos, lo cual indica que la pregnenolona tiene menos efectos no específicos e indeseables que los antagonistas ortostéricos del CB1 y otros esteroides neuroactivos (solicitud de patente PCT/EP2012/059310 publicada bajo WO2012/160006; Vallée et al., 2013).

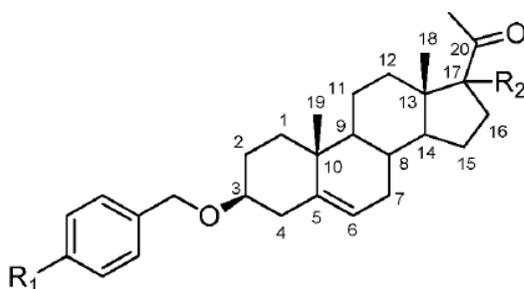
65

Dado que la pregnenolona es el primer paso de la síntesis de esteroides en el cerebro y otros órganos, la pregnenolona no es considerada un buen objetivo del cual derivar esteroides neuroactivos sintéticos.

5 Ciertamente, tales derivados de pregnenolona presentan un alto riesgo de ser metabolizados. Los metabolitos generados podrían exhibir diferentes perfiles farmacológicos en comparación con sus precursores y ejercer efectos secundarios.

10 Los inventores han encontrado que las moléculas derivadas de pregnenolona que contienen una función 3-benciloxi (sustituida o no) no se pueden convertir en metabolitos dotados de actividad progestativa, androgénica, estrogénica y glucocorticoide. Por lo tanto, usar estos derivados de pregnenolona que no se convierten en metabolitos de pregnenolona o no se convierten sustancialmente evita efectos secundarios.

15 Así, la presente invención se relaciona con un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula I

20 en donde:

R1 es:

alquilo C₁₋₈,

25 alcoxilo C₁₋₈,

CN,

30 NO₂,

amino,

COOH,

35 COOCH₃

OH,

40 N₃,

o

halógeno

45 y

R2 es:

H,

50 OH,

alquilo C₁₋₈,

55 alcoxilo C₁₋₈,

alqueno C₂-C₆,

halógeno,

Bn-O-

Bn- opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₈, alcoxilo C₁₋₈, CN, NO₂, amino, COOH o halógeno o

Ph- opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₈, alcoxilo C₁₋₈, CN, NO₂, amino, COOH o halógeno.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

El término "Agonista" se refiere a un compuesto que potencia la actividad de otro compuesto o sitio receptor.

Los términos "Antagonista" e "Inhibidor" se refieren a un compuesto que disminuye o previene la actividad de otro compuesto en un sitio receptor y más generalmente se refiere a un compuesto que disminuye o previene la activación y/o la actividad de un receptor.

Los términos "Tratamiento o tratar" se refieren a tratamiento terapéutico y profiláctico o medidas preventivas, en donde el objetivo es prevenir o ralentizar la condición o trastorno patológico que se tiene como objetivo. Aquellos en necesidad de tratamiento incluyen a aquellos que ya tienen el trastorno, así como a aquellos proclives a tener el trastorno o a aquellos en quienes el trastorno ha de prevenirse. De ahí que el sujeto a tratarse en la presente pudo haber sido diagnosticado por tener el trastorno o puede estar predispuesto o ser susceptible al trastorno.

Como se usa en la presente, el término "sujeto" denota a un mamífero, como un roedor, un felino, un canino y un primate. Preferiblemente un sujeto según la invención es un humano.

Una "cantidad terapéuticamente efectiva" está pensada para una cantidad mínima de agente activo que es necesaria para impartir un beneficio terapéutico o preventivo al sujeto. Por ejemplo, una "cantidad terapéuticamente efectiva" para un mamífero es una cantidad tal que induce, alivia o de otro modo causa un mejoramiento en los síntomas patológicos, la progresión de la enfermedad o condiciones fisiológicas asociadas con o resistencia a sucumbir ante un trastorno.

"Alquilo" significa porción de hidrocarburo saturada lineal o ramificada monovalente, que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno. Alquilo C₁₋₈ significa un alquilo lineal o ramificado de uno a ocho átomos de carbono.

"Alcoxilo" significa una porción de la fórmula -OR, en donde R es una porción de alquilo como se define en la presente.

El término "alqueno" usado en la presente describe un hidrocarburo alifático lineal o ramificado insaturado que tiene al menos un enlace doble carbono-carbono. "Alqueno C₂₋₆" denota una cadena recta o ramificada de 2 a 6 átomos de carbono con al menos un doble enlace.

El término "halógeno", solo o en combinación con otros grupos, denota cloro (Cl), yodo (I), fluoro (F) y bromo (Br).

El término "ciano", solo o en combinación con otros grupos, denota el grupo -CN.

El término "hidroxilo", solo o en combinación con otros grupos, denota el grupo -OH.

El término "nitro", solo o en combinación con otros grupos, denota el grupo -NO₂.

El término "carboxilo", solo o en combinación con otros grupos, denota el grupo -COOH.

"Amino" significa una porción de la fórmula -NRR' en donde R y R' cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo como se define en la presente.

La abreviatura Bn se refiere a un grupo bencilo.

La abreviatura Ph se refiere a un grupo fenilo.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que son adecuadas para usarse en contacto con tejidos de humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares indebidas. Los ejemplos de

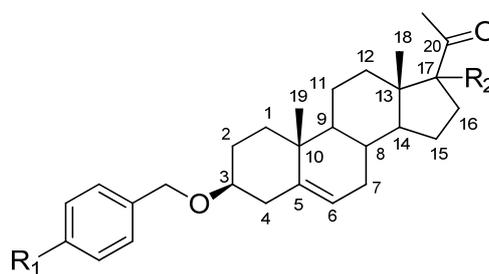
sales adecuadas incluyen sales de metales alcalinos como potasio, sodio, litio, sales de metales alcalinotérreos como calcio, magnesio y las sales de adición ácidas con ácidos inorgánicos y orgánicos son, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido acético, ácido succínico, ácido hemisuccínico, ácido tartárico, ácido metano-sulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido trifluoro acético y similares.

Los sustituyentes por encima del plano de la molécula se muestran como una línea continua (—) y se describen como β; aquellos por debajo del plano se muestran por medio de una línea discontinua (····) y se describen como α.

Compuestos de la invención

Fórmula general

La invención se relaciona con compuestos de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



Fórmula I

en donde:

R1 es:

alquilo C₁₋₈,

alcoxilo C₁₋₈,

CN,

NO₂,

amino,

COOH,

COOCH₃

OH,

N₃,

o

halógeno

y

R2 es:

H,

OH,

alquilo C₁₋₈,

alcoxilo C₁₋₈,

alqueno C₂-C₆,

halógeno,

5

Bn-O-

Bn- opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₈, alcoxilo C₁₋₈, CN, NO₂, amino, COOH o halógeno

10

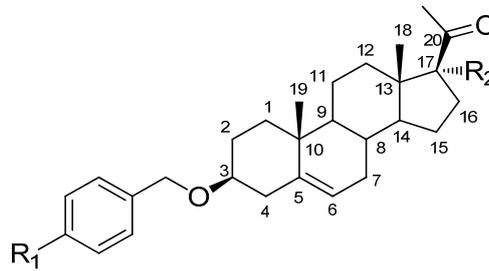
o

Ph- opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₈, alcoxilo C₁₋₈, CN, NO₂, amino, COOH o halógeno.

En una modalidad preferida R2 está en una posición α .

15

En esta modalidad, los compuestos de la invención tienen la Fórmula II:



Fórmula II

20

en donde:

R1 es:

25

alquilo C₁₋₈,

alcoxilo C₁₋₈,

CN,

30

NO₂,

amino,

35

COOH,

COOCH₃,

OH,

40

N₃,

o

45

halógeno

y

R2 es:

50

H,

OH,

55

alquilo C₁₋₈,

alcoxilo C₁₋₈,

- alqueno C₂-C₆,
- halógeno,
- 5 Bn-O-
- Bn- opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₈, alcoxilo C₁₋₈, CN, NO₂, amino, COOH o halógeno
- 10 o
- Ph- opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₈, alcoxilo C₁₋₈, CN, NO₂, amino, COOH o halógeno.
- En una modalidad preferida, R1 es OH, alquilo C₁₋₈, alcoxilo C₁₋₈ o halógeno, más preferiblemente R1 es OH, metilo, etilo, metoxilo, etoxilo, metilcarboxilo, Cl, Br, F o ciano.
- 15 En una modalidad preferida, R2 es H, OH, alquilo C₁₋₈, alcoxilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₆ o Bn, más preferiblemente R2 es H, OH, metilo, etilo, metoxilo, etoxilo, alilo o Bn.
- Más preferiblemente, el compuesto de la invención es:
- 20 3-(*p*-hidroxibenciloxi)-pregnenolona,
- 3-(*p*-metilbenciloxi)-pregnenolona,
- 25 3-(*p*-etilbenciloxi)-pregnenolona,
- 3-(*p*-metoxibenciloxi)-pregnenolona,
- 30 3-(*p*-etoxibenciloxi)-pregnenolona,
- 3-(*p*-metilcarboxibenciloxi)-pregnenolona,
- 3-(*p*-fluorobenciloxi)-pregnenolona,
- 35 3-(*p*-clorobenciloxi)-pregnenolona,
- 3-(*p*-bromobenciloxi)-pregnenolona,
- 40 3-(*p*-cianobenciloxi)-pregnenolona,
- 17-hidroxi-3-(*p*-hidroxibenciloxi)-pregnenolona,
- 17-hidroxi-3-(*p*-metilbenciloxi)-pregnenolona,
- 45 3-(*p*-etilbenciloxi)-17-hidroxi-pregnenolona,
- 17-hidroxi-3-(*p*-metoxibenciloxi)-pregnenolona,
- 50 3-(*p*-etoxibenciloxi)-17-hidroxi-pregnenolona,
- 17-hidroxi-3-(*p*-metilcarboxibenciloxi)-pregnenolona,
- 3-(*p*-fluorobenciloxi)-17-hidroxi-pregnenolona,
- 55 3-(*p*-clorobenciloxi)-17-hidroxi-pregnenolona,
- 3-(*p*-bromobenciloxi)-17-hidroxi-pregnenolona,
- 3-(*p*-cianobenciloxi)-17-hidroxi-pregnenolona,
- 60 3-(*p*-hidroxibenciloxi)-17-metil-pregnenolona,
- 17-metil-3-(*p*-metilbenciloxi)-pregnenolona,
- 65 3-(*p*-etilbenciloxi)-17-metil-pregnenolona,

- 3-(*p*-metoxibenciloxi)-17-metil-pregnenolona,
 3-(*p*-etoxibenciloxi)-17-metil-pregnenolona,
 5 17-metil-3-(*p*-metilcarboxibenciloxi)-pregnenolona,
 3-(*p*-fluorobenciloxi)-17-metil-pregnenolona,
 10 3-(*p*-clorobenciloxi)-17-metil-pregnenolona,
 3-(*p*-bromobenciloxi)-17-metil-pregnenolona,
 3-(*p*-cianobenciloxi)-17-metil-pregnenolona,
 15 17-etil-3-(*p*-hidroxibenciloxi)-pregnenolona,
 17-etil-3-(*p*-metilbenciloxi)-pregnenolona,
 20 17-etil-3-(*p*-etilbenciloxi)-pregnenolona,
 17-etil-3-(*p*-metoxibenciloxi)-pregnenolona,
 3-(*p*-etoxibenciloxi)-17-etil-pregnenolona,
 25 17-etil-3-(*p*-metilcarboxibenciloxi)-pregnenolona,
 17-etil-3-(*p*-fluorobenciloxi)-pregnenolona,
 30 3-(*p*-clorobenciloxi)-17-etil-pregnenolona,
 3-(*p*-bromobenciloxi)-17-etil-pregnenolona,
 3-(*p*-cianobenciloxi)-17-etil-pregnenolona,
 35 3-(*p*-hidroxibenciloxi)-17-metoxi-pregnenolona,
 17-metoxi-3-(*p*-metilbenciloxi)-pregnenolona,
 40 3-(*p*-etilbenciloxi)-17-metoxi-pregnenolona,
 17-metoxi-3-(*p*-metoxibenciloxi)-pregnenolona,
 3-(*p*-etoxibenciloxi)-17-metoxi-pregnenolona,
 45 17-metoxi-3-(*p*-metilcarboxibenciloxi)-pregnenolona,
 3-(*p*-fluorobenciloxi)-17-metoxi-pregnenolona,
 50 3-(*p*-clorobenciloxi)-17-metoxi-pregnenolona,
 3-(*p*-bromobenciloxi)-17-metoxi-pregnenolona,
 3-(*p*-cianobenciloxi)-17-metoxi-pregnenolona,
 55 17-etoxi-3-(*p*-hidroxibenciloxi)-pregnenolona,
 17-etoxi-3-(*p*-metilbenciloxi)-pregnenolona,
 60 17-etoxi-3-(*p*-etilbenciloxi)-pregnenolona,
 17-etoxi-3-(*p*-metoxibenciloxi)-pregnenolona,
 17-etoxi-3-(*p*-etoxibenciloxi)-pregnenolona,
 65 17-etoxi-3-(*p*-metilcarboxibenciloxi)-pregnenolona,

- 17-etoxi-3-(*p*-fluorobenciloxi)-pregnenolona,
 3-(*p*-clorobenciloxi)-17-etoxi-pregnenolona,
 5 3-(*p*-bromobenciloxi)-17-etoxi-pregnenolona,
 3-(*p*-cianobenciloxi)-17-etoxi-pregnenolona,
 10 17-alil-3-(*p*-hidroxibenciloxi)-pregnenolona,
 17-alil-3-(*p*-metilbenciloxi)-pregnenolona,
 17-alil-3-(*p*-etilbenciloxi)-pregnenolona,
 15 17-alil-3-(*p*-metoxibenciloxi)-pregnenolona,
 17-alil-3-(*p*-etoxibenciloxi)-pregnenolona,
 20 17-alil-3-(*p*-metilcarboxibenciloxi)-pregnenolona,
 17-alil-3-(*p*-fluorobenciloxi)-pregnenolona,
 17-alil-3-(*p*-clorobenciloxi)-pregnenolona,
 25 17-alil-3-(*p*-bromobenciloxi)-pregnenolona,
 17-alil-3-(*p*-cianobenciloxi)-pregnenolona,
 30 17-bencil-3-(*p*-hidroxibenciloxi)-pregnenolona,
 17-bencil-3-(*p*-metilbenciloxi)-pregnenolona,
 17-bencil-3-(*p*-etilbenciloxi)-pregnenolona,
 35 17-bencil-3-(*p*-metoxibenciloxi)-pregnenolona,
 17-bencil-3-(*p*-etoxibenciloxi)-pregnenolona,
 40 17-bencil-3-(*p*-metilcarboxibenciloxi)-pregnenolona,
 17-bencil-3-(*p*-fluorobenciloxi)-pregnenolona
 17-bencil-3-(*p*-clorobenciloxi)-pregnenolona
 45 17-bencil-3-(*p*-bromobenciloxi)-pregnenolona o
 17-bencil-3-(*p*-cianobenciloxi)-pregnenolona.

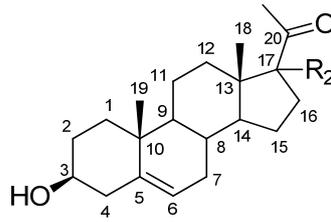
50 Los compuestos preferidos de la invención se seleccionan del grupo que consiste en 3 β -(*p*-Metoxibenciloxi)-17 α -metil-pregnenolona, 17-bencil-3-(*p*-metoxibenciloxi)-pregnenolona, 3-(*p*-metoxibenciloxi)-pregnenolona, 3-(*p*-bromobenciloxi)-pregnenolona, 3-(*p*-metilcarboxibenciloxi)-pregnenolona, 3-(*p*-metilbenciloxi)-pregnenolona, 3-(*p*-fluorobenciloxi)-pregnenolona y 3-(*p*-cianobenciloxi)-pregnenolona.

55 El compuesto preferido de la invención es 3 β -(*p*-Metoxibenciloxi)-17 α -metil-pregnenolona.

La invención también se relaciona con una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

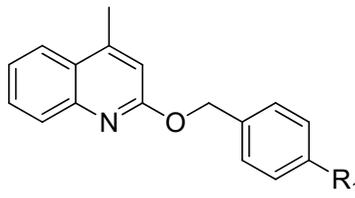
60 Procedimiento de fabricación

La presente invención se relaciona también con un procedimiento para la fabricación de los compuestos de la invención, el cual comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula III:



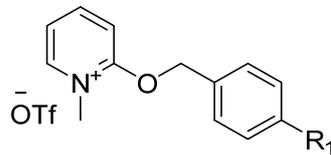
Fórmula III

5 en donde R2 es como se definió anteriormente,
con un compuesto de fórmula IV:



Fórmula IV

10 en donde R1 es como se definió anteriormente,
15 en presencia de un depurador de ácido heterogéneo y de triflato de metilo
o
con un compuesto de fórmula V

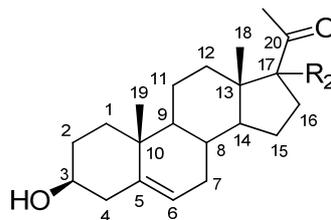


Fórmula V

25 en donde R1 es como se definió anteriormente
en presencia de un depurador de ácido heterogéneo.

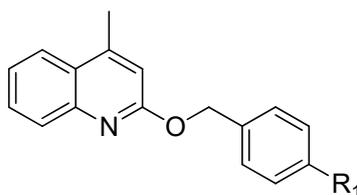
En caso de un compuesto de fórmula V, no hay necesidad de la presencia de triflato de metilo debido al grupo OTf.

30 En una modalidad, el procedimiento para la fabricación de los compuestos de la invención comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula III:



Fórmula III

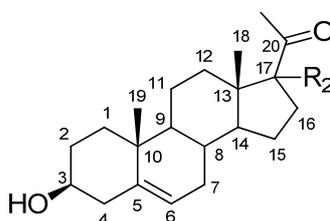
35 en donde R2 es como se definió anteriormente,
40 con un compuesto de fórmula IV:



Fórmula IV

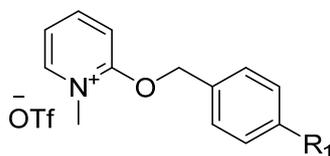
5 en donde R1 es como se definió anteriormente,
 en presencia de un depurador de ácido heterogéneo y de triflato de metilo.

10 En otra modalidad, el procedimiento para la fabricación de los compuestos de la invención comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula III:



Fórmula III

15 en donde R2 es como se definió anteriormente,
 con un compuesto de fórmula V



Fórmula V

20 en donde R1 es como se definió anteriormente
 25 en presencia de un depurador de ácido heterogéneo.

Preferiblemente, el solvente para esta reacción es un solvente aromático como trifluorotolueno o tolueno.

30 Preferiblemente, el depurador de ácido heterogéneo es carbonato de potasio u óxido de magnesio.

Los métodos para la síntesis de compuestos de fórmula III se describen bien en la técnica anterior (Glazier E.R., 1962, Marshall *et al.*, 1948, Jones *et al.*, 1965).

35 Por ejemplo, la síntesis de un compuesto de fórmula III en donde R2 es un alquilo, -alilo, -bencilo o -arilo se puede hacer haciendo reaccionar pregnenolona con Ac₂O para formar acetato de enol. Después el acetato de enol se hace reaccionar con un reactivo de Grignard para generar un enolato que subsecuentemente se atrapa con un halógeno-R2.

40 Además, por ejemplo, la síntesis de un compuesto de fórmula III en donde R2 es un alcoxilo, benciloxi o ariloxi se puede hacer haciendo reaccionar pregnenolona con el alcohol correspondiente en presencia de Cu²⁺.

Compuestos para su uso en un método de tratamiento

45 La presente invención también se relaciona con un compuesto de la invención como se definió anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse en un método para el tratamiento del cuerpo humano o animal.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse por tanto en un método para el tratamiento de una condición o trastorno patológico en un sujeto que lo necesite que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la invención como se definió anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las patologías que se pueden tratar con los compuestos de la invención son aquellas que se pueden tratar por medio de Pregnenolona, por ejemplo, las patologías que se pueden tratar por medio de Pregnenolona debido a su acción como inhibidor del receptor CB1.

Los ejemplos de tales patologías son trastornos psiquiátricos y neurológicos; trastornos neurodegenerativos; trastornos metabólicos; adicción, dependencia, recaída de abuso y trastornos relacionados; trastornos de vejiga y gastrointestinales; enfermedades hepáticas como esteatosis; esteatohepatitis no alcohólica (NASH), cirrosis hepática; esteatosis alcohólica; enfermedades inflamatorias; enfermedades cardiovasculares; nefropatías; glaucoma; espasticidad; cáncer; osteoporosis; obesidad; hepatitis y encefalitis autoinmunes; dolor o trastornos reproductivos y enfermedades inflamatorias y fibróticas de la piel.

La presente invención también se relaciona con el uso de compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para la preparación de un medicamento para tratar una de las patologías anteriormente mencionadas.

Ahora la invención se ilustrará adicionalmente por medio de las siguientes figuras y ejemplos. Sin embargo, estos ejemplos y figuras no deberían interpretarse de ninguna manera como limitativos del alcance de la presente invención.

25 Ejemplos

A. EJEMPLOS DE SÍNTESIS DE DERIVADOS DE PREGNENOLONA

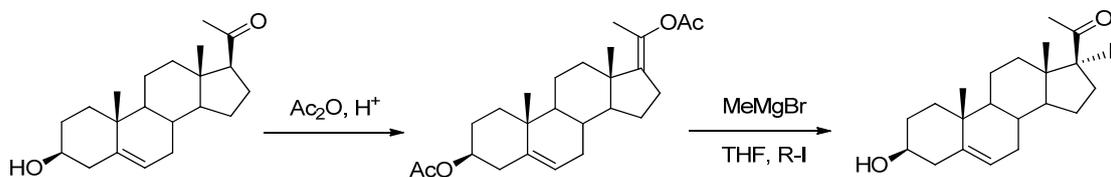
La pregnenolona es un esteroide bien conocido y comercialmente disponible (número CAS 145-13-1). Como se muestra más adelante, la Pregnenolona se puede usar como precursor para la síntesis de sus derivados.

1. Síntesis de derivados de pregnenolona sustituidos en C17

Primero, la Pregnenolona se sustituye en C17.

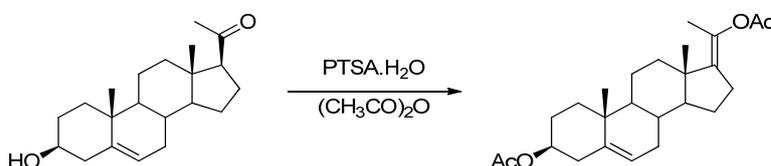
Ejemplo de síntesis de un derivado de Pregnenolona que tiene C17 sustituido con R

Como se muestra más adelante, para sintetizar una Pregnenolona sustituida con un alquilo, un alilo o un arilo en la posición C17, en un primer paso, el acetato de enol correspondiente se forma haciendo reaccionar Pregnenolona con Ac_2O . Después el acetato de enol se hace reaccionar con un reactivo de Grignard como MeMgBr en THF para generar un enolato que subsecuentemente se atrapa con un electrófilo. El electrófilo preferentemente sería un R-yodo- o R-bromo, en donde R es un alquilo, -alilo, -bencilo o -arilo.



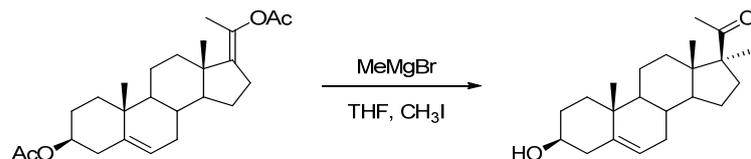
Ejemplo de síntesis del intermediario de acetato de enol

Como se muestra más adelante, se agregó monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (1,12 g; 5,9 mmol; 0,93 eq.) a una solución de pregnenolona (2 g; 6,3 mmol; 1 eq.) en anhídrido acético (230 ml). El medio de reacción se agitó por 5 horas en reflujo y el anhídrido acético se destiló lentamente. Después de dejar enfriar a 20 °C, el medio de reacción se vertió en hielo triturado y después la mezcla se extrajo con dietil éter. La capa orgánica se lavó con Na_2CO_3 acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4 y después se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/ AcOEt de 100/0 a 90/10) para dar el acetato de Pregnenolona (2,2 g; 85 %) como un sólido blanco.

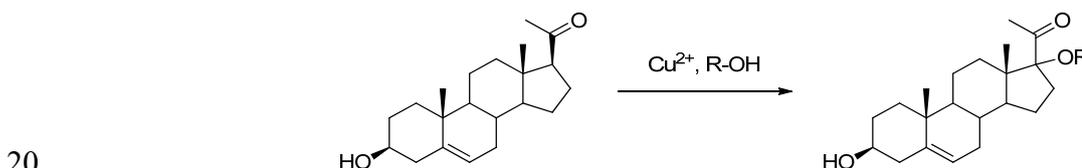


Ejemplo de síntesis de la 17 α -metil-pregnenolona

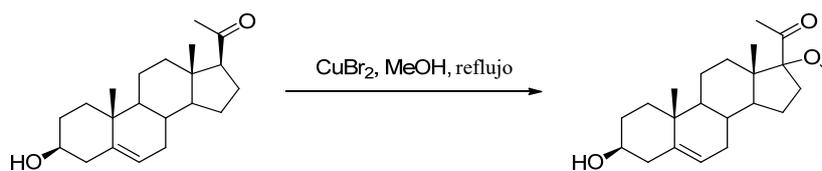
5 Como se muestra más adelante, se agregó MeMgBr₂ (3M en Et₂O; 25 ml; 75 mmol; 10 eq.) a una solución de acetato de enol de pregnenolona (3 g; 7,5 mmol; 1 eq.) en THF anhidro (65 ml). El medio de reacción se agitó por 1 hora en reflujo, después se dejó enfriar a 20 °C. Se agregó CH₃I (4,6 ml; 75 mmol; 10 eq.) y el medio de reacción se agitó en reflujo. La agregación de CH₃I se repitió cada 45 minutos hasta 40 equivalentes. Después de enfriar hasta 20 °C, se agrega una solución acuosa de NH₄Cl y después la mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y después se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/AcOEt de 75/25) para dar la 17 α -metil-pregnenolona (600 mg; 25 %) como un sólido blanco.

15 Ejemplo de síntesis de un derivado de Pregnenolona que tiene C17 sustituido con -OR

Para sintetizar una Pregnenolona sustituida con un alcoxi-, benciloxi- o ariloxi- en la posición C17, la Pregnenolona se hace reaccionar con el alcohol o R-OH correspondiente, en presencia de Cu²⁺.

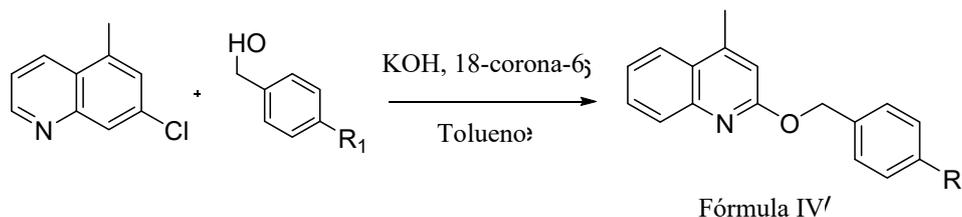
Ejemplo de síntesis de 17-metoxi-pregnenolona

25 Como se muestra más adelante, se agregó CuBr₂ (4,05 g; 18,13 mmol; 1,9 eq.) a una suspensión de pregnenolona (3 g; 9,48 mmol; 1 eq.) en metanol (360 ml). El medio de reacción se agitó por 24 horas en reflujo y después se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y después se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/AcOEt de 80/20) y después por medio de recristalización (acetona) para dar la 17-metoxi-pregnenolona (510 mg; 15 %) como un sólido blanco.

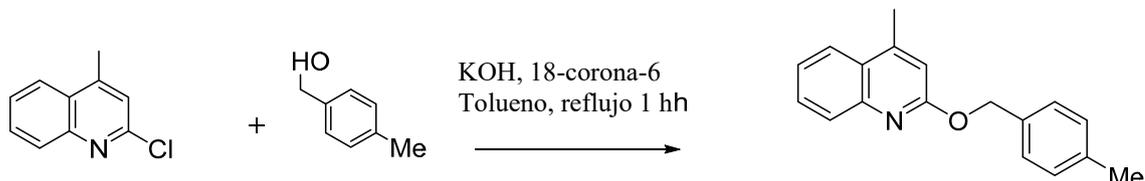
2. Síntesis del compuesto de fórmula IV

35 Algunos compuestos de fórmula IV pueden ser, por ejemplo, la 2-(4-metoxibenciloxi)-4-metilquinoleína comercialmente disponible.

40 Los compuestos de fórmula IV también se pueden sintetizar haciendo reaccionar 2-cloro-4-metilquinoleína y alcohol bencilíco para-sustituido en presencia de 18-corona-6 y KOH según el esquema siguiente.

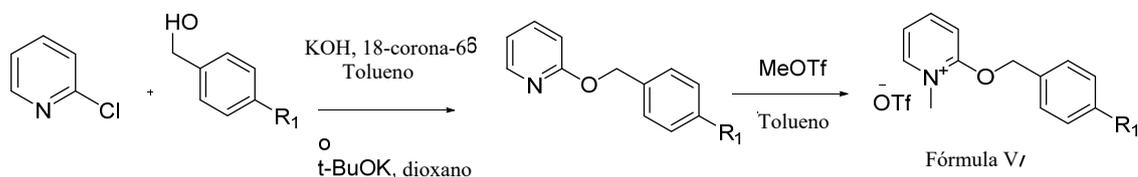
Ejemplo de síntesis de 2-(p-metilbenciloxi)-4-metilquinolina

Como se muestra más adelante, a una solución de 2-cloro-4-metilquinoleína- (500 mg; 2,8 mmol; 1 eq.) en tolueno anhidro (10 mL) se le agregaron sucesivamente alcohol 4-metilbencílico (409 mg, 3.35 mmol; 1.25 eq), KOH (630 mg; 11,2 mmol; 4,0 eq.), y después 18-corona-6 (45 mg, 0,16 mmol, 0,06 eq). El medio de reacción se calentó en reflujo por 1,5 horas usando una trampa de Dean-Stark. El medio de reacción después se enfrió a temperatura ambiente y se le agregó agua y el producto se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se seca (Na₂SO₄) y después se evapora bajo vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/AcOEt 95/5) para dar 2-(*p*-metilbenciloxi)-4-metilquinolina (660 mg; 89 %) como un aceite incoloro.



3. Síntesis de compuestos de fórmula V

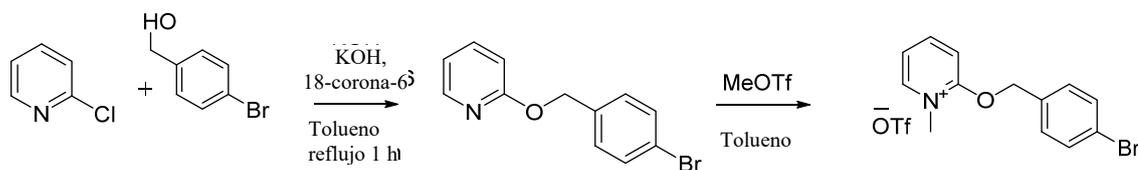
Los compuestos de fórmula V se pueden sintetizar en dos pasos: Primero haciendo reaccionar 2-cloropiridina y alcohol bencílico para-sustituido en presencia de 18-corona-6 y KOH o *t*-BuOK; en segundo lugar haciendo reaccionar el producto resultante con triflato de metilo para permitir la formación de sal según el esquema siguiente.



Ejemplo de síntesis de Triflato de 2-(*p*-Bromobenciloxi)-1-metilpiridinio

Como se muestra más adelante, a una solución de 2-cloropiridina (0,9 mL; 9,6 mmol; 1,2 eq.) en tolueno anhidro (16 mL) se le agregaron sucesivamente alcohol 4-Bromobencílico (1,5 g, 8,0 mmol; 1 eq), KOH (1,35 g; 24 mmol; 3,0 eq.), y después 18-corona-6 (105 mg, 0,4 mmol, 0,05 eq). El medio de reacción se agitó en reflujo por 1 hora usando una trampa de Dean-Stark. El medio de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se le agregó agua y el producto se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se seca (Na₂SO₄) y después se evapora bajo vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/AcOEt 9/1) para dar 2-(*p*-Bromobenciloxi)-piridina (2 g; 78 %) como un aceite incoloro.

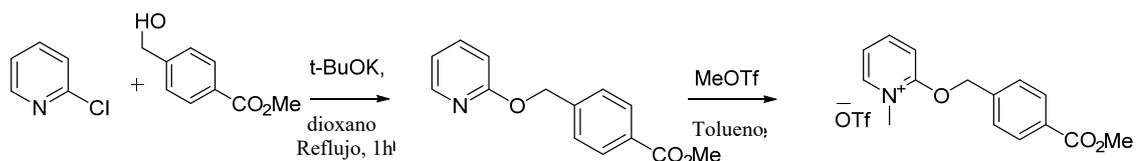
Para el segundo paso se agregó triflato de metilo, MeOTf, (450 μ L; 3,97 mmol; 1,05 eq) a una solución fría de 2-(*p*-bromobenciloxi)-piridina (1 g; 3,7 mmol; 1 eq). El medio de reacción se agitó por 2 horas a temperatura ambiente y después se evaporó bajo vacío para dar cuantitativamente Triflato de 2-(*p*-Bromobenciloxi)-1-metilpiridinio (1,6 g) como un sólido blanco.



Ejemplo de síntesis de Triflato de 2-(*p*-Metilcarboxibenciloxi)-1-metilpiridinio

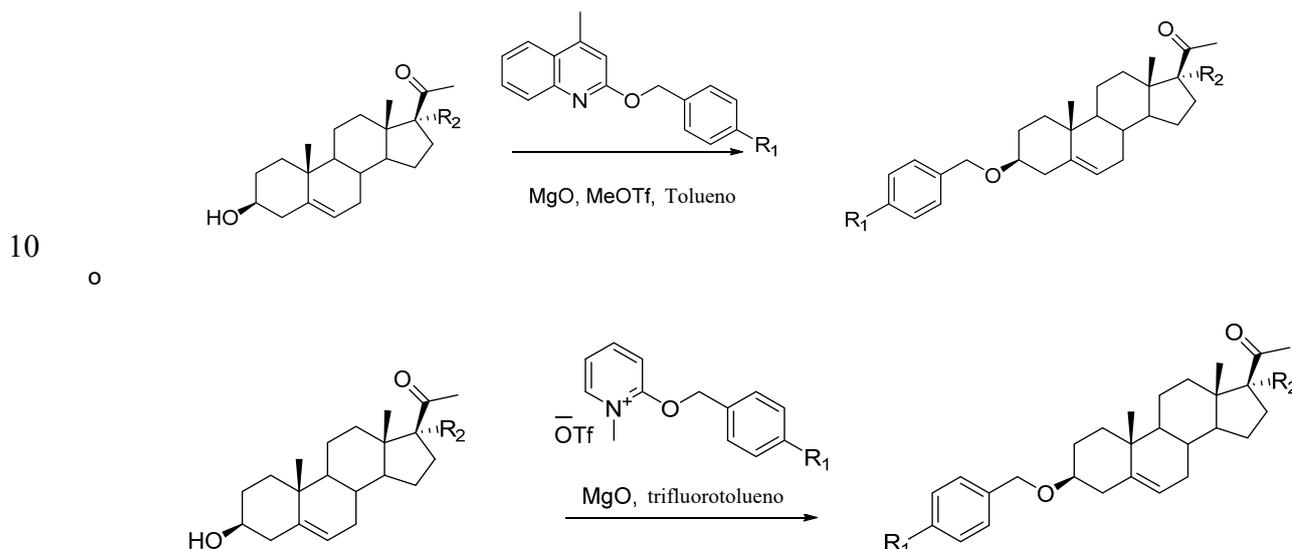
Como se muestra más adelante, a una solución de 2-cloropiridina (1,13 mL; 12,0 mmol; 1,0 eq.) en dioxano anhidro (48 mL) se le agregaron sucesivamente alcohol 4-Metilcarboxi-bencílico (1,5 g, 8,0 mmol; 1 eq) y *t*-BuOK (2 g; 18 mmol; 1,5 eq.). El medio de reacción se calentó en reflujo por 16 horas. El medio de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se le agregó agua y el producto se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se seca (Na₂SO₄) y después se evapora bajo vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/AcOEt 96/4) para dar 2-(*p*- Metilcarboxibenciloxi)-piridina (1,13 g; 39 %) como un aceite incoloro.

Para el segundo paso se agregó MeOTf, (293 μ L; 2,59 mmol; 1,05 eq) a una solución fría de 2-(*p*-Metilcarboxibenciloxi)-piridina (600 mg; 2,46 mmol; 1 eq). El medio de reacción se agitó por 2 horas a temperatura ambiente y después se evaporó bajo vacío para dar cuantitativamente Triflato de 2-(*p*-Metilcarboxibenciloxi)-1-metilpiridinio (0,9 g) como un sólido blanco.



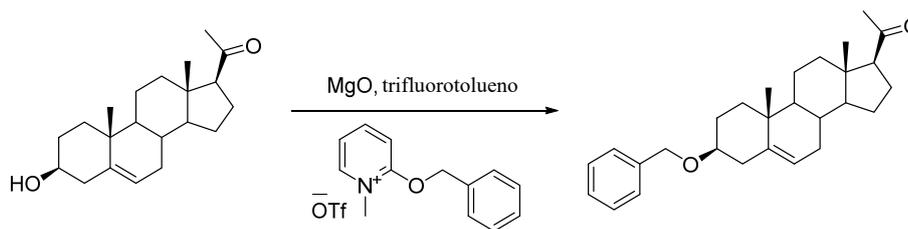
4. Síntesis de derivados de Pregnenolona que tienen C3 sustituido con benciloxi para-sustituido

- 5 Iniciando desde Pregnenolona o derivado de Pregnenolona que tiene el grupo adecuado en C17, la pregnenolona o derivado de pregnenolona se sustituye en C3 con un grupo OBn-R1 según métodos conocidos de bencilación de alcohol (Poon KWC. *et al.* 2006, Giannis *et al.*, 2009, Nwoye, E. O *et al.*, 2007) y como se muestra más adelante.



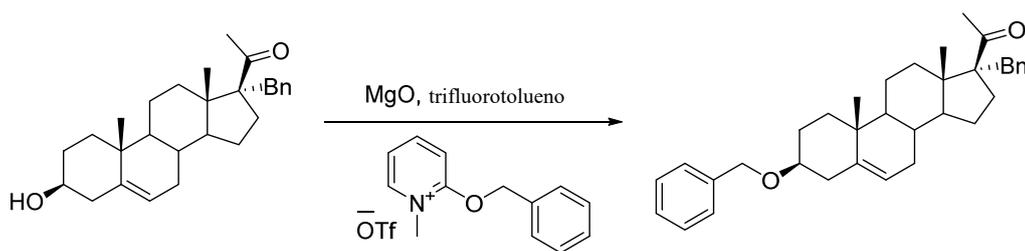
15 Ejemplo de bencilación de pregnenolona

- Como se muestra más adelante, se agregaron MgO (46 mg; 1,14 mmol; 2 eq.) y triflato de 2-benciloxi-1-metilpiridinio (400 mg; 1,14 mmol; 2,0 eq.) a una solución de pregnenolona (181 mg; 0,57 mmol; 1 eq.) en trifluorotolueno (4ml). El medio de reacción se agitó por una noche a 85 °C, después se filtró sobre celite y se evaporó bajo presión reducida.
- 20 El residuo se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/AcOEt 95/5) para dar la 3β-benciloxi-pregnenolona (0,16 g; 70 %) como un sólido blanco.



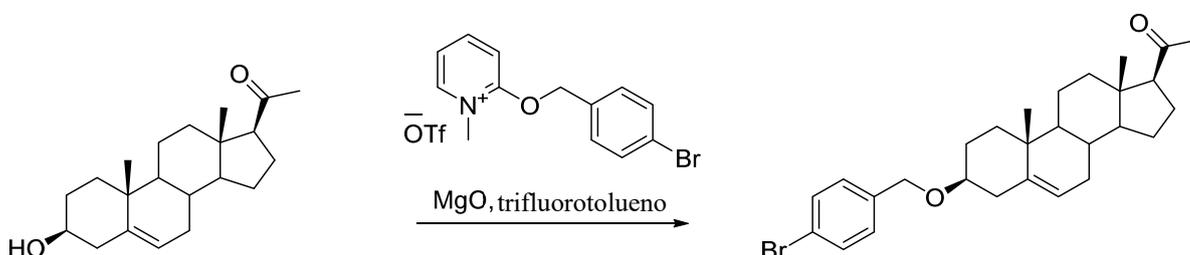
25 Ejemplo de bencilación de 17α-bencilpregnenolona

- Como se muestra más adelante, se agregaron MgO (116 mg; 2,42 mmol; 2,0 eq.) y triflato de 2-benciloximetilpiridinio (1 g; 2,86 mmol; 2,0 eq.) a una solución de 17α-bencilpregnenolona (580 mg; 1,43 mmol; 1 eq.) en trifluorotolueno (15 ml). El medio de reacción se agitó por una noche a 85 °C, después se filtró sobre celite y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/AcOEt 95/5) para dar la 3β-benciloxi-17α-bencil-pregnenolona (300 mg; 42 %) como un sólido blanco.
- 30



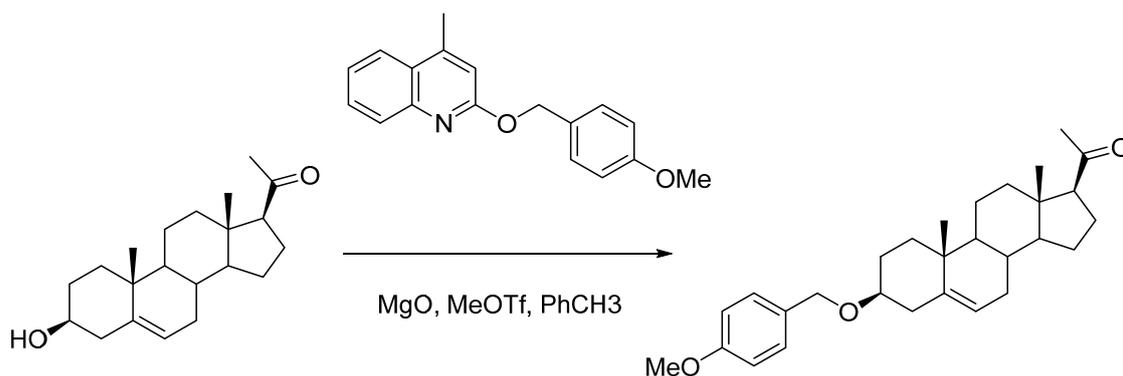
Ejemplo de síntesis de la 3β-(*p*-bromobenciloxi)-pregnenolona

- 5 Como se muestra más adelante, a una solución de pregnenolona (477 mg; 1,51 mmol; 1 eq.) en α,α,α -trifluorotolueno anhidro (9 mL) se le agregaron MgO (121 mg; 3,02 mmol; 2,0 eq.) y después Triflato de 2-(*p*-Bromobenciloxi)-1-metilpiridinio (1,29 g; 3,02 mmol; 2,0 eq.). El medio de reacción se agitó por 20 horas a 100 °C y después se filtró sobre celite. Se agregó agua y el producto se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se seca (Na₂SO₄) y después se evapora bajo vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/AcO/Et96/4) y después se trituró con acetona para dar la 3β-(*p*-bromobenciloxi)-pregnenolona (375 mg; 49 %) como un sólido blanco.



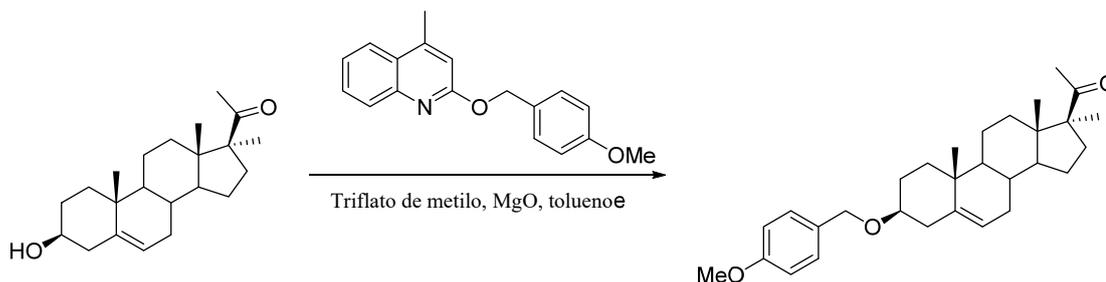
Ejemplo de síntesis de la 3β-(*p*-Metoxibenciloxi)-pregnenolona

- 15 Como se muestra más adelante, a una solución de pregnenolona (250 mg; 0,79 mmol; 1 eq.) en tolueno anhidro se le agregaron sucesivamente MgO (63 mg; 1,58 mmol; 2,0 eq.), 2-(4-metoxibenciloxi)-4-metilquinoleína (441 mg; 1,58 mmol; 2,0 eq.) y triflato de metilo (MeOTf) (180 µl; 1,58 mmol; 2 eq.). El medio de reacción se agitó por 20 horas a 60 °C y después se filtró sobre celite. Se agregó agua y el producto se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se seca (Na₂SO₄) y después se evapora bajo vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/AcO/Et96/1) para dar la 3β-(*p*-metoxibenciloxi)-pregnenolona (160 mg; 43 %) como un sólido blanco.



Ejemplo de síntesis de la 3β-(*p*-metoxibenciloxi)-17α-metil-pregnenolona

- 25 La 17α-metil-pregnenolona se sintetizó como se mostró anteriormente.
- 30 A una solución de 17α-metil-pregnenolona (170 mg; 0,5 mmol; 1 eq.) en tolueno anhidro se le agregaron sucesivamente MgO (40 mg; 1 mmol; 2 eq.), 2-(4-metoxibenciloxi)-4-metilquinoleína (290 mg; 1 mmol; 2 eq.) y triflato de metilo (MeOTf) (0,11 ml; 1 mmol; 2 eq.). El medio de reacción se agitó por una noche a 85 °C y después se filtró sobre celite. Se agregó agua y el producto se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se seca (Na₂SO₄) y después se evapora bajo vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/AcO/Et de 1/0 a 95/5) y después se trituró con acetona para dar la 3β-(*p*-metoxibenciloxi)-17α-metil-pregnenolona (80 mg; 35 %) como un sólido blanco.



Ejemplo de síntesis de la 3β-(*p*-metoxibenciloxi)-17α-bencil-pregnenolona

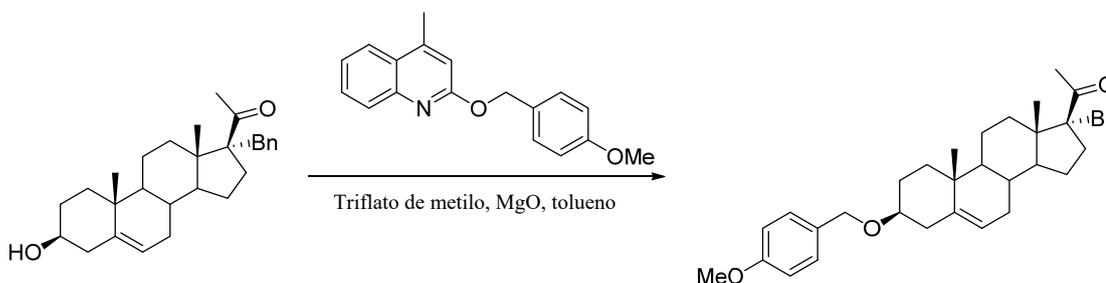
5

La 17α-bencil-pregnenolona se sintetizó como se mostró anteriormente.

10

A una solución de 17α-bencil-pregnenolona (1,9 g; 4,66 mmol; 1 eq.) en tolueno anhidro (45 ml) se le agregaron sucesivamente MgO (373 mg; 9,3 mmol; 2 eq.), 2-(4-metoxibenciloxi)-4-metilquinoleína (2,6 g; 9,33 mmol; 2 eq.), y triflato de metilo (MeOTf) (1,06 ml; 9,33 mmol; 2 eq.). El medio de reacción se agitó por una noche a 40 °C y después se filtró sobre celite. Se agregó agua y el producto se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se seca (Na₂SO₄) y después se evapora bajo vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/AcO/Et de 9/1) y después se trituró con acetona para dar la 3β-(*p*-metoxibenciloxi)-17α-bencil-pregnenolona (1,18 g; 49 %) como un sólido blanco.

15



B. CAPACIDAD DE DERIVADOS DE PREGNENOLONA DE NO CONVERTIRSE EN OTROS ESTEROIDES ACTIVOS DERIVADOS DE PREGNENOLONA

20

Materiales y métodos

Prueba de metabolización *in vitro*

25

Alternativamente, el compuesto se puede administrar a cualquier línea celular que exprese la enzima que metaboliza pregnenolona en cultivo, midiendo después el contenido de metabolitos de pregnenolona dentro de la célula o sobre el medio de cultivo celular por medio de GC/MS y comparando estas concentraciones con los metabolitos en cultivos celulares que han recibido sólo un vehículo o pregnenolona.

30

En este ejemplo se usó la línea celular CHO. Todas estas células derivadas del ovario tienen las enzimas necesarias para metabolizar pregnenolona en esteroides intermedios.

35

El contenido de medio de cultivo de CHO de alopregnanolona (ALLO), epialopregnanolona (EPIALLO), pregnenolona (PREG), DHEA y testosterona (TESTO) se midió por medio de GC/MS.

Resultados

Derivados de pregnenolona para los que la transformación en esteroides activos intermedios *in vitro* está limitada

40

Los inventores han analizado el metabolismo de derivados de pregnenolona usando una prueba *in vitro* en células de CHO.

45

La administración de Pregnenolona (1 μM) a estas células por 48 horas produjo un incremento significativo en Alopregnanolona y Epialopregnanolona en el medio de cultivo (Cuadro 1).

CUADRO 1

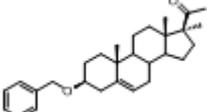
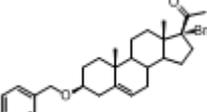
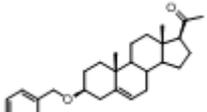
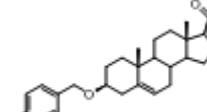
| Cuadro 1: Metabolismo de pregnenolona | | ALO | EPIALO | PREG | DHEA | TESTO |
|--|-----------------------------|------------|---------------|-------------|-------------|--------------|
| Cultivos celulares de control | Niveles de esteroides pg/ml | 0,00 | 0,00 | 96,92 | 0,00 | 0,00 |
| Células tratadas con pregnenolona (1 µM) | | 3529,99 | 16963,84 | 11440,66 | 0,00 | 0,00 |

Los derivados de pregnenolona que tienen C3 sustituido con benciloxi se pusieron a prueba usando una prueba *in vitro* en células de CHO.

- 5 Los resultados se muestran en el Cuadro 2 más adelante. Los resultados expresados como cambios en porcentaje de células de CHO tratadas con Pregnenolona o como pg/ml (0 = concentraciones por debajo del límite de detección).

CUADRO 2

10

| Cuadro 2: Metabolismo reducido | | | Porcentaje de cambios de células tratadas con Pregnenolona | | | pg/ml | |
|---------------------------------------|--|---|---|----------------|-------------|--------------|--------------|
| No. | Nombre | Estructura | ALLO | EPIALLO | PREG | DHEA | TESTO |
| 42 | 3β-Benciloxi-17α-metil-pregnenolona |  | -99,87 | -99,94 | -100,00 | 0,00 | 0,00 |
| 63 | 17α-Bencil-3β-benciloxi-pregnenolona |  | -99,01 | -99,84 | -99,87 | 0,00 | 0,00 |
| 41 | 3β-Benciloxi-pregnenolona |  | -98,82 | -99,88 | -99,35 | 0,00 | 0,00 |
| 68 | 3β-(p-metoxi-benciloxi)-17α-metil-pregnenolona |  | -100,00 | -100,00 | -100,00 | 0,00 | 0,00 |

Como se muestra en el Cuadro 2, el compuesto 68, 3β-(p-Metoxibenciloxi)-17α-metil-pregnenolona, no se metaboliza en Pregnenolona y los compuestos 63 y 41 no se metabolizan significativamente en Pregnenolona (metabolización < 1 %).

15

Los derivados de pregnenolona que contienen una función de 3-benciloxi (sustituido o no) no muestran metabolización detectable del derivado de Pregnenolona en DHEA y Testosterona y metabolización muy baja en Alopregnanolona y Epialopregnanolona.

- 20 Estos resultados muestran la presencia de un grupo OBN-R en C3 que evita la conversión de derivados de Pregnenolona en Pregnenolona y derivados de Pregnenolona, en particular metabolitos cuya pregnenolona es precursora y que están dotados con propiedades progestativas, androgénicas, estrogénicas, de actividad glucocorticoide o neuromoduladoras.

25 Referencias

A lo largo de esta solicitud, varias referencias describen el estado de la técnica al cual pertenece esta invención. Las divulgaciones de estas referencias se incorporan por este medio como referencia en la presente divulgación.

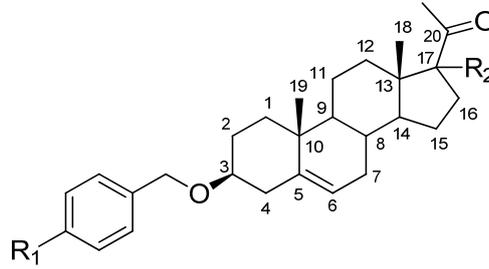
- Aird RB. The effect of desoxycorticosterone in epilepsy. *The Journal of Nervous and Mental Disorders*. 1944; 99:501–510.
- 5 Aird RB, Gordan GS. Anticonvulsive properties of desoxycorticosterone. *Journal of the American Medical Association*. 1951; 145:715–719
- Baulieu EE (1991) Neurosteroids: A new function in the brain. *Biol Cell* 71:3–10.
- 10 Falkenstein E, Tillmann HC, Christ M, Feuring M and Wehling M. Multiple actions of steroid hormones—a focus on rapid, nongenomic effects. *Pharmacol Rev*. 2000 Dec;52(4):513-56.
- García-Estrada J, Luquín S, Fernández AM, García-Segura LM. Dehydroepiandrosterone, pregnenolone and sex steroids down-regulate reactive astroglia in the male rat brain after a penetrating brain injury. *Int J Dev Neurosci*. 1999 Apr;17(2):145-51.
- 15 Gasior M, Carter RB, Witkin JM. Neuroactive steroids: potential therapeutic use in neurological and psychiatric disorders. *Trends Pharmacol Sci*. 1999 Mar;20(3):107-12. Review.
- 20 Giannis A., Heretsch P., Sarli V. and Stößel A., Synthesis of Cyclopropane Using a Biomimetic and Diastereoselective Approach. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2009, 48(42), 7911-7914.
- Glazier, E. R. Bromination with Cupric Bromide. II. 1,2-Bromination in the Presence of an Olefinic Bond; *J. Org. Chem*. 1962, 27, 4397–4399.
- 25 Gursoy E, Cardounel A, Kalimi M. Pregnenolone protects mouse hippocampal (HT-22) cells against glutamate and amyloid beta protein toxicity. *Neurochem Res*. 2001 Jan;26(1):15-21.
- Green CJ, Halsey MJ, Precious S, Wardley-Smith B. Alphaxolone-alphadolone anesthesia in laboratory animals. *Laboratory Animals*. 1978; 12:85–89.
- 30 Gyermek L, Genter G, Fleming N. Some effects of progesterone and related steroids on the central nervous system. *International Journal of Neuropharmacology*. 1967; 6:191–198.
- Jones E.R. H. and Wilson D. A., Studies in the steroid group. Part LXXVI. The methylation of enol acetates and bromo-ketones. Nuclear magnetic resonance spectra of 11-keto-steroids *J. Chem. Soc.*, 1965, 2933-2944.
- 35 Lambert JJ, Belelli D, Peden DR, Vardy AW, Peters JA. Neurosteroid modulation of GABA_A receptors. *Progress in Neurobiology*. 2003; 71:67–80.
- 40 Majewska MD, Harrison NL, Schwartz RD, Barker JL and Paul SM Steroid hormone metabolites are barbiturate-like modulators of the GABA receptor. *Science (Wash DC)* (1986) 232:1004–1007.
- Marshall C.W., Kritchevsky T.H., Lieberman S., and Gallagher T.F. Preparation of 17-Ketosteroids from Enol Acetates of 20-Ketosteroids. *J. Am. Chem. Soc.*, 1948, 70 (5), pp 1837–1839
- 45 Mathis C, Paul SM, Crawley JN. The neurosteroid pregnenolone sulfate blocks NMDA antagonist-induced deficits in a passive avoidance memory task. *Psychopharmacology (Berl)*. 1994 Oct;116(2):201-6.
- 50 Nwoye, E. O. and Dudley, G. B. A method for the synthesis of para-methoxybenzyl (PMB) ethers under effectively neutral conditions. *Chem. Commun*. 2007, 1436-1437.
- Paul SM, Purdy RH. Neuroactive steroids *FASEB J*. 1992 Mar;6(6):2311-22. Review.
- 55 Poon KWC. and Dudley G.B., Mix-and-Heat Benzoylation of Alcohols Using a Bench-Stable Pyridinium Salt *J. Org. Chem.*, 2006, 71, 3923-3927
- Reddy DS, Rogawski MA. Enhanced anticonvulsant activity of ganaxolone after neurosteroid withdrawal in a rat model of catamenial epilepsy. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2000a; 294:909–915.
- 60 Reddy DS. Pharmacology of endogenous neuroactive steroids. *Critical Reviews in Neurobiology*. 2003; 15:197–234.
- Reddy DS. Mass spectrometric quantification and physiological-pharmacological activity of androgenic neurosteroids. *Neurochemistry International*. 2008; 52(4–5):541–553.
- 65 Reddy DS. Neurosteroids: endogenous role in the human brain and therapeutic potentials. *Prog Brain Res*. 2010;186:113-37. Review.

Rupprecht R. The neuropsychopharmacological potential of neuroactive steroids. *J Psychiatr Res.* 1997 May-Jun;31(3):297-314. Review.

- 5 Vallée M., Vitiello S., Bellocchio L., Hébert-Chatelain E., Monlezun S., Martin-Garcia E., Kasanetz F., Baillie G.L., Panin F., Cathala A., Roullot-Lacarrière V., Fabre S., Hurst D.P., Lynch D.L., Shore D.M., Deroche-Gamonet V., Spampinato U., Revest J.M., Maldonado R., Reggio P.H., Ross R.A., Marsicano G. and Piazza P.V. Pregnenolone can protect the brain from cannabis intoxication. *Sciences.* 2013. *In press*

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



5

Fórmula I

en donde:

10

R1 es:

alquilo C₁₋₈,

15

alcoxilo C₁₋₈,

CN,

20

NO₂,

amino,

COOH,

25

COOCH₃,

OH,

30

N₃,

o

halógeno

35

y

R2 es:

40

H,

OH,

alquilo C₁₋₈,

45

alcoxilo C₁₋₈,

alquenilo C_{2-C₆},

halógeno,

50

Bn-O-,

Bn- opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₈, alcoxilo C₁₋₈, CN, NO₂, amino, COOH o halógeno o

55

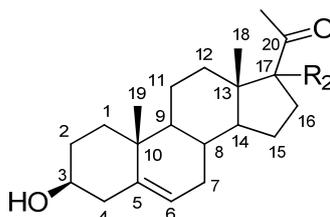
Ph- opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₈, alcoxilo C₁₋₈, CN, NO₂, amino, COOH o halógeno.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R2 está en posición α .

3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que R1 es OH, alquilo C₁₋₈, alcoxilo C₁₋₈, metilcarboxilo, ciano o halógeno.
- 5 4. Compuesto según la reivindicación 3, en el que R1 es OH, metilo, etilo, metoxilo, etoxilo, metilcarboxilo, Cl, Br, F o ciano.
5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R2 es H, OH, alquilo C₁₋₈, alcoxilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₆ o Bn.
- 10 6. Compuesto según la reivindicación 5, en el que R2 es H, OH, metilo, etilo, metoxilo, etoxilo, alilo o Bn.
7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que es:
- 15 3-(*p*-hidroxibenciloxi)-pregnenolona,
3-(*p*-metilbenciloxi)-pregnenolona,
3-(*p*-etilbenciloxi)-pregnenolona,
20 3-(*p*-metoxibenciloxi)-pregnenolona,
3-(*p*-etoxibenciloxi)-pregnenolona,
25 3-(*p*-metilcarboxibenciloxi)-pregnenolona,
3-(*p*-fluorobenciloxi)-pregnenolona,
3-(*p*-clorobenciloxi)-pregnenolona,
30 3-(*p*-bromobenciloxi)-pregnenolona,
3-(*p*-cianobenciloxi)-pregnenolona,
35 17-hidroxi-3-(*p*-hidroxibenciloxi)-pregnenolona,
17-hidroxi-3-(*p*-metilbenciloxi)-pregnenolona,
3-(*p*-etilbenciloxi)-17-hidroxi-pregnenolona,
40 17-hidroxi-3-(*p*-metoxibenciloxi)-pregnenolona,
3-(*p*-etoxibenciloxi)-17-hidroxi-pregnenolona,
45 17-hidroxi-3-(*p*-metilcarboxibenciloxi)-pregnenolona,
3-(*p*-fluorobenciloxi)-17-hidroxi-pregnenolona,
3-(*p*-clorobenciloxi)-17-hidroxi-pregnenolona,
50 3-(*p*-bromobenciloxi)-17-hidroxi-pregnenolona,
3-(*p*-cianobenciloxi)-17-hidroxi-pregnenolona,
55 3-(*p*-hidroxibenciloxi)-17-metil-pregnenolona,
17-metil-3-(*p*-metilbenciloxi)-pregnenolona,
3-(*p*-etilbenciloxi)-17-metil-pregnenolona,
60 3-(*p*-metoxibenciloxi)-17-metil-pregnenolona,
3-(*p*-etoxibenciloxi)-17-metil-pregnenolona,
65 17-metil-3-(*p*-metilcarboxibenciloxi)-pregnenolona,

3-(*p*-fluorobenciloxi)-17-metil-pregnenolona,
 3-(*p*-clorobenciloxi)-17-metil-pregnenolona,
 5 3-(*p*-bromobenciloxi)-17-metil-pregnenolona,
 3-(*p*-cianobenciloxi)-17-metil-pregnenolona,
 10 17-etil-3-(*p*-hidroxibenciloxi)-pregnenolona,
 17-etil-3-(*p*-metilbenciloxi)-pregnenolona,
 17-etil-3-(*p*-etilbenciloxi)-pregnenolona,
 15 17-etil-3-(*p*-metoxibenciloxi)-pregnenolona,
 3-(*p*-etoxibenciloxi)-17-etil-pregnenolona,
 20 17-etil-3-(*p*-metilcarboxibenciloxi)-pregnenolona,
 17-etil-3-(*p*-fluorobenciloxi)-pregnenolona,
 3-(*p*-clorobenciloxi)-17-etil-pregnenolona,
 25 3-(*p*-bromobenciloxi)-17-etil-pregnenolona,
 3-(*p*-cianobenciloxi)-17-etil-pregnenolona,
 30 3-(*p*-hidroxibenciloxi)-17-metoxi-pregnenolona,
 17-metoxi-3-(*p*-metilbenciloxi)-pregnenolona,
 3-(*p*-etilbenciloxi)-17-metoxi-pregnenolona,
 35 17-metoxi-3-(*p*-metoxibenciloxi)-pregnenolona,
 3-(*p*-etoxibenciloxi)-17-metoxi-pregnenolona,
 40 17-metoxi-3-(*p*-metilcarboxibenciloxi)-pregnenolona,
 3-(*p*-fluorobenciloxi)-17-metoxi-pregnenolona,
 3-(*p*-clorobenciloxi)-17-metoxi-pregnenolona,
 45 3-(*p*-bromobenciloxi)-17-metoxi-pregnenolona,
 3-(*p*-cianobenciloxi)-17-metoxi-pregnenolona,
 50 17-etoxi-3-(*p*-hidroxibenciloxi)-pregnenolona,
 17-etoxi-3-(*p*-metilbenciloxi)-pregnenolona,
 17-etoxi-3-(*p*-etilbenciloxi)-pregnenolona,
 55 17-etoxi-3-(*p*-metoxibenciloxi)-pregnenolona,
 17-etoxi-3-(*p*-etoxibenciloxi)-pregnenolona,
 60 17-etoxi-3-(*p*-metilcarboxibenciloxi)-pregnenolona,
 17-etoxi-3-(*p*-fluorobenciloxi)-pregnenolona,
 3-(*p*-clorobenciloxi)-17-etoxi-pregnenolona,
 65 3-(*p*-bromobenciloxi)-17-etoxi-pregnenolona,

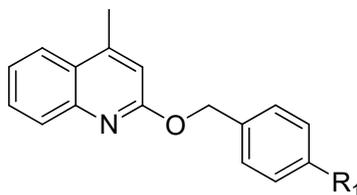
- 3-(*p*-cianobenciloxi)-17-etoxi-pregnenolona,
 17-alil-3-(*p*-hidroxibenciloxi)-pregnenolona,
 5 17-alil-3-(*p*-metilbenciloxi)-pregnenolona,
 17-alil-3-(*p*-etilbenciloxi)-pregnenolona,
 10 17-alil-3-(*p*-metoxibenciloxi)-pregnenolona,
 17-alil-3-(*p*-etoxibenciloxi)-pregnenolona,
 17-alil-3-(*p*-metilcarboxibenciloxi)-pregnenolona,
 15 17-alil-3-(*p*-fluorobenciloxi)-pregnenolona,
 17-alil-3-(*p*-clorobenciloxi)-pregnenolona,
 20 17-alil-3-(*p*-bromobenciloxi)-pregnenolona,
 17-alil-3-(*p*-cianobenciloxi)-pregnenolona,
 17-bencil-3-(*p*-hidroxibenciloxi)-pregnenolona,
 25 17-bencil-3-(*p*-metilbenciloxi)-pregnenolona,
 17-bencil-3-(*p*-etilbenciloxi)-pregnenolona,
 30 17-bencil-3-(*p*-metoxibenciloxi)-pregnenolona,
 17-bencil-3-(*p*-etoxibenciloxi)-pregnenolona,
 17-bencil-3-(*p*-metilcarboxibenciloxi)-pregnenolona,
 35 17-bencil-3-(*p*-fluorobenciloxi)-pregnenolona,
 17-bencil-3-(*p*-clorobenciloxi)-pregnenolona,
 40 17-bencil-3-(*p*-bromobenciloxi)-pregnenolona o
 17-bencil-3-(*p*-cianobenciloxi)-pregnenolona.
8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que se selecciona del grupo que consiste en 3 β -
 45 (*p*-metoxibenciloxi)-17 α -metil-pregnenolona, 17-bencil-3-(*p*-metoxibenciloxi)-pregnenolona, 3-(*p*-
 metoxibenciloxi)-pregnenolona, 3-(*p*-bromobenciloxi)-pregnenolona, 3-(*p*-metilcarboxibenciloxi)-
 pregnenolona, 3-(*p*-metilbenciloxi)-pregnenolona, 3-(*p*-fluorobenciloxi)-pregnenolona y 3-(*p*-cianobenciloxi)-
 pregnenolona.
9. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o
 50 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.
10. Procedimiento para la fabricación del compuesto de fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones
 1 a 8, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula III:



Fórmula III

en donde R2 es como se definió anteriormente,

- con un compuesto de fórmula IV:



5

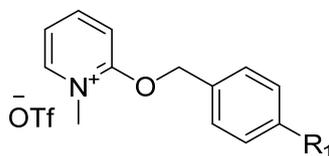
Fórmula IV

en donde R1 es como se definió anteriormente,

10

en presencia de triflato de metilo y de un depurador de ácido heterogéneo o

-con un compuesto de fórmula V



15

Fórmula V

en donde R1 es como se definió anteriormente,

20

en presencia de un depurador de ácido heterogéneo.

11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usarse en un método para el tratamiento de una patología en el cuerpo humano o animal.

25 12. Compuesto para usarse según la reivindicación 11, en el que dicha patología se selecciona del grupo que consiste en trastornos psiquiátricos y neurológicos; trastornos neurodegenerativos; trastornos metabólicos; adicción, dependencia, recaída de abuso y trastornos relacionados; trastornos de vejiga y gastrointestinales; enfermedades hepáticas como esteatosis; esteatohepatitis no alcohólica (NASH), cirrosis hepática; esteatosis alcohólica; enfermedades inflamatorias; enfermedades cardiovasculares; nefropatías; glaucoma; espasticidad; cáncer; osteoporosis; obesidad; hepatitis y encefalitis autoinmunes; dolor o

30

trastornos reproductivos y enfermedades inflamatorias y fibróticas de la piel.