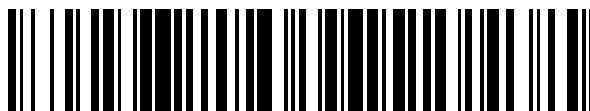


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 662 500**

51 Int. Cl.:

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.11.2007 E 13198584 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2018 EP 2711371**

54 Título: **El uso de esteroides de pregnano y androstano para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central**

30 Prioridad:

21.11.2006 US 860658 P

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

06.04.2018

73 Titular/es:

**ASARINA PHARMA AB (100.0%)
Karolinska Institutet Science Park, Fogdevreten 2
171 65 Solna, SE**

72 Inventor/es:

**BÄCKSTRÖM, TORBJÖRN y
RAGAGNIN, GIANNA**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 662 500 T3

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

DESCRIPCIÓN

El uso de esteroides de pregnano y androstano para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central

5 Campo de la invención

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

Antecedentes de la invención

15 Los metabolitos de la progesterona, desoxicorticosterona, testosterona, androstenediona cortisona y cortisol conocidos como androstanolonas y pregnanolonas han sido el objeto de diversos estudios los cuales han esclarecido al menos parcialmente su función en el sistema de señalización neurológica en mamíferos. La nomenclatura difiere en el campo y, por lo tanto, se usará la nomenclatura de la IUPAC a lo largo de la presente solicitud. Todos los esteroides que inducen síntomas y trastornos de interés del SNC en la presente solicitud comparten una característica común al comprender un grupo 3α -hidroxilo, un cuerpo de esteroides de 5α o 5β pregnano, y una cetona en la posición 20. Ejemplos de tales esteroides se indican en la tabla 1:

Tabla 1. Nomenclatura del grupo pregnanolona

25	<u>Nomenclatura- IUPAC</u>	<u>Número CAS</u>
	3α -hidroxi- 5α -pregnan-20-ona	516-54-1
30	3α -hidroxi- 5β -pregnan-20-ona	128-20-1
	$3\beta,21$ -dihidroxi- 5α -pregnan-20-ona	567-02-2
	$3\alpha,21$ -dihidroxi- 5β -pregnan-20-ona	567-03-3
35	$3\alpha,11\beta,17\alpha,21$ -tetrahidroxi- 5β -pregnan-20-ona	53-02-1
	$3\alpha-11\beta,17\alpha,21$ -tetrahidroxi- 5α -pregnan-20-ona	302-91-0
40	$3\alpha-17\alpha,21$ -trihidroxi- 5α -pregnan-11,20-diona	547-77-3
	$3\alpha-17\alpha,21$ -trihidroxi- 5β -pregnan-11,20-diona	53-05-4

45 Según el mejor conocimiento de los inventores, todos los compuestos descritos como nuevos en la descripción y en los ejemplos no se habían divulgado previamente. Sin embargo, se han divulgado otros esteroides para el tratamiento de desórdenes del SNC, por ejemplo, en los siguientes documentos:

50 La publicación U.S. 5,232,917 (Bolger et al.) y las publicaciones U.S. 5,925,630; 5,939,545; 6,143,736; 6,277,838, (Upasani et al.) divulgan una cantidad de 3α -hidroxi-esteroides y algunos 3β -esteroides. Estas patentes se refieren a la modulación agonista y cada del receptor de GABAA. En otras palabras, las patentes se enfocan en 3α -hidroxi-esteroides y su efecto similar a la benzodiazepina. Todos los esteroides que son moduladores del receptor de GABA-A tienen la característica común de una estructura 3α -hidroxi.

55 La publicación WO 99/45931 (Bäckström & Wang) divulga el efecto antagonista de un esteroide, más precisamente de 3β -OH- 5α -pregnan-20-ona, pero no dice nada acerca de los esteroides descritos en la presente solicitud.

La publicación WO 03/059357 (Bäckström et al.) divulga varios 3β -hidroxi-esteroides y su efecto antagonista en el receptor de GABA-A pero no dice nada acerca de los esteroides descritos en esta solicitud.

60 Los efectos antagonistas de 3β -OH- 5α -pregnan-20-ona y otros 3β -OH- $5\alpha/\beta$ pregnano-esteroides son divulgados por Wang et al. (Wang M.D., Bäckström T. y Landgren S. (2000). The inhibitory effects of allopregnanolone and pregnanolone on the population spike, evoked in the rat hippocampal CA1 stratum pyramidale in vitro, can be blocked selectively by epiallo-pregnanolone [Los efectos inhibidores de alopregnanolona y pregnanolona sobre la punta de población, provocados en el estrato de CA1 del hipocampo piramidal de una rata in vitro, pueden bloquearse selectivamente por la epialo-pregnanolona], Acta Physiol Scand 169, 333-341 y Wang M, He Y, Eisenman LN, Fields C, Zeng CM, Mathews J et al., 3β -hidroxipregnane steroids are pregnenolone sulfate-like GABA(A) receptor antagonists [3β -hidroxipregnano esteroides son antagonistas del receptor de GABA(A) de tipo

sulfato de pregnenolona], J Neurosci 2002;22(9):3366-75). En esos artículos se describe el efecto antagonista, dependiente de la dosis, de los esteroides 3β -OH-5 α /p-pregnano y esteroides sulfatados. Sin embargo, no se mencionan los compuestos de la presente invención.

5 La presente divulgación se refiere al campo de la química médica y su objetivo es la preparación de compuestos y composiciones útiles para la modulación de la excitabilidad del cerebro de un mamífero mediante el complejo del receptor de ácido gamma-aminobutírico-ionóforo de cloruro (GABA_A-R) y otros sistemas neurotransmisores que se correlacionan, de manera directa o indirecta, con el complejo GABA_A-R. Se ha mostrado que una variedad de moléculas esteroideas que son eficaces en la modulación y estimulación de la señalización de GABA, lo cual
10 presenta una variedad de efectos fisiológicos. Se ha mostrado que los esteroides que comprenden los componentes 3α -hidroxi-5 α /β-pregnan-20-ona son potenciadores específicos del receptor de GABA-A {ácido gamma-aminobutírico (A)}. Debido a estas propiedades, estos esteroides del estrés y del sexo que se producen naturalmente, también tienen efectos adversos y causan ciertos trastornos. Los efectos adversos de los esteroides de 3α -hidroxi-pregnan-20-ona son la base para los efectos negativos sobre el SNC inducidos por estos esteroides. Ejemplos de los
15 compuestos adversos son los esteroides de 3α -hidroxi-5 α /β-pregnanolona que se listan en la tabla 1. Algunos de estos esteroides son muy potentes y se ha demostrado, por ejemplo, que tienen una capacidad de inducir anestesia a una dosis farmacológica alta.

20 Como los esteroides de 3α -hidroxi-pregnano se producen de manera endógena y son metabolitos de las hormonas esteroideas que son esenciales para la vida, su producción no puede interrumpirse fácilmente. Estos esteroides se producen en altas cantidades durante varios días a semanas durante estrés agudo y crónico, la fase lútea del ciclo menstrual y durante el embarazo. También se producen dentro del cerebro. Por lo tanto, se necesitan bloqueadores específicos como terapia.

25 Anteriormente se ha mostrado que ciertos esteroides de 3β hidroxipregnanolona pueden bloquear el efecto negativo en el cerebro de los esteroides adversos de estrés y de sexo. Un problema con los compuestos descubiertos antes es que son metabolizados fácilmente en el cuerpo en la posición 3 crítica y que se disuelven difícilmente en solución de agua.

30 El mecanismo directo en el sitio receptor todavía no ha sido clarificado completamente debido a la complejidad estructural del complejo GABA_A-R. La familia del receptor de GABA incluye varias composiciones de sub-unidad, de las cuales algunas son conocidas por estar relacionadas con funciones y trastornos específicos del SNC. Un objetivo de la presente invención es, por lo tanto, encontrar nuevos compuestos que sean útiles en el tratamiento de anomalías en la excitabilidad de receptores de GABA o de otros neurotransmisores relacionados con receptores de
35 GABA de una manera que pueda ser general o específica para algunas composiciones y funciones de sub-unidad. Los trastornos que se causan por la acción de esteroides de 3α -hidroxi-5 α o de esteroides de 3α -hidroxi-5 β , producidos de manera endógena, sobre el receptor de GABA_A están bien caracterizados y entendidos. También se sabe que los 3α -hidroxi-5 α /β-esteroides pueden inducir tolerancia hacia sí mismos y otras sustancias similares después de exposición y que ocurren efectos de abstinencia al retirar los 3α -hidroxi-5 α /β-esteroides. Esto se
40 clarificará adicionalmente a continuación:

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

a) Acción directa

45 Se establece que los 3α -hidroxi-5 α /β-esteroides pueden causar directamente la inhibición de funciones de SNC. Ejemplos de trastornos y síntomas causados por la acción directa de los 3α -hidroxi-5 α /β-esteroides son el trastorno disfórico premenstrual, el síndrome premenstrual, demencia, enfermedad de Alzheimer, sedación, cansancio, síndrome de fatiga crónica, perturbación de la memoria, perturbación de aprendizaje, perturbación de la función motora, fracturas, torpeza, aumento de apetito y antojos de comida, obesidad, humor negativo como tensión, irritabilidad, depresión, disminución de la audición y de la agudeza visual, empeoramiento de la epilepsia de Petit Mal, síndrome del quemado.

b) Tolerancia

55 La exposición continua y prolongada a 3α -hidroxi-5 α /β-esteroides causa un funcionamiento incorrecto del sistema del receptor de GABA-A. Se desarrolla una tolerancia y esta tolerancia es la etapa inicial en un proceso que conduce en últimas a la sensibilidad al estrés, a dificultades de concentración y a pérdida del control de impulsos y a la depresión. Se ha encontrado que la acción de los 3α -hidroxi-5 α /β-esteroides es un factor que refuerza la
60 dependencia al fármaco. Esto ha sido el foco de una investigación extensa.

c) Abstinencia

65 Una exposición continua, pero más corta a los 3α -hidroxi-5 α /β-esteroides dan lugar a un efecto de abstinencia cuando finaliza la exposición. Este fenómeno ocurre, es decir durante la menstruación, cuando se interrumpe la producción de 3α -hidroxi-5 α /β-esteroides por parte del cuerpo lúteo del ovario. Este fenómeno de abstinencia

también ocurre después del parto (posparto) cuando se interrumpe la producción del 3 α -hidroxi-5 α / β -esteroide por la placenta. El mismo fenómeno también se nota cuando finaliza un período de estrés. Como respuesta al estrés, las glándulas suprarrenales han producido 3 α -hidroxi-5 α / β -esteroides. Cuando se interrumpe esta producción, pueden ocurrir síntomas de abstinencia. Ejemplos de afecciones que están influidas por este fenómeno de retirada/abstinencia son epilepsia parcial, donde el paciente tiene un centro epiléptico en la corteza cerebral donde ocurre un empeoramiento en el período de abstinencia durante la menstruación. Este fenómeno se denomina "epilepsia catamenial". Otros ejemplos son migrañas relacionadas con la menstruación migrañas relacionadas con el estrés, cambios en el estado de ánimo posparto y dolores de cabeza de fin de semana. La abstinencia es una señal de una tolerancia antes desarrollada.

En vista de lo anterior, es claro que los esteroides son candidatos importantes a fármacos. No obstante, los esteroides que existen naturalmente se someten a un metabolismo intenso y, por lo tanto, habitualmente no son adecuados para administración oral. En otras vías de administración, el metabolismo también es alto y hacen posible usar los compuestos como medicación y tratamientos ya que las partes activas de los compuestos se destruyen primero por medio del metabolismo.

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

Estos problemas y otros se resuelven mediante los compuestos según la presente invención.

Resumen de la invención

Los presentes inventores han sintetizado compuestos que están protegidos contra el metabolismo en la posición 3 del esteroide. De manera sorprendente, estos compuestos también tienen solubilidad incrementada debido a sus características estructurales modificadas. Los inventores no desean adherirse a ninguna teoría, pero se supone que las propiedades ventajosas de los nuevos compuestos se deben a la presencia de un enlace doble en el núcleo del esteroide y al reemplazo de un grupo ceto por un grupo oxima en las posiciones 20, 21 o 17, respectivamente en los armazones mencionados de las series de pregnano, pregneno, androstano y androsteno.

En resumen, se sabe que los 3 α -hidroxi-delta 4-5, 5 α / β -esteroides causan trastornos en el SNC a través de los tres posibles mecanismos mencionados anteriormente: a) acción directa, b) inducción de tolerancia, y c) efecto de abstinencia. Los compuestos hechos disponibles a través de las formas de realización de la presente invención pertenecen a las series de pregnano, pregneno, androstano, androsteno, con la adición de funcionalidades adecuadas. Los compuestos pueden usarse solos o como profármacos y/o en combinación con formulaciones y otras composiciones para potenciar y modular los efectos sobre el SNC. Las composiciones dentro del alcance de esta invención incluyen todas las composiciones en las que están contenidos los compuestos de la presente invención en una cantidad que es eficaz para lograr los propósitos previstos.

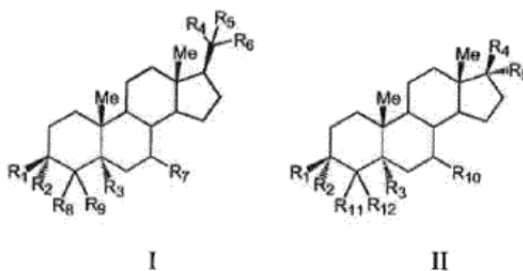
Según el mejor conocimiento de los presentes inventores, esta es la primera vez que se divulgan compuestos esteroides con resistencia incrementada frente al metabolismo y hidrosolubilidad incrementada. Además, estas sustancias son sugeridas para la fabricación de fármacos para el tratamiento de muchos trastornos específicos del SNC relacionados con un esteroide o inducidos por un esteroide y para el uso en procedimientos de tratamiento, según las reivindicaciones adjuntas que se incorporan al presente documento por referencia.

Descripción detallada de la invención

La presente divulgación se refiere a nuevos compuestos que tienen protección frente al metabolismo y una hidrosolubilidad incrementada, y a procedimientos para preparar tales compuestos con efectos antagonistas y de bloqueo de los trastornos del SNC inducidos por esteroides de 3 α -hidroxi-pregna(e)no. La presente invención se basa en el descubrimiento de que los esteroides representados por las fórmulas I o II tienen un efecto como moduladores de la señalización del receptor de GABA como agonistas, antagonistas o agonistas inversos.

Los inventores han mostrado que la presencia de un residuo de alcohol terciario en la posición 3 prolonga la vida media de un compuesto esteroideo dentro del cuerpo por medio de la prevención de oxidaciones metabólicas o degradación en el cuerpo. La presencia de un grupo aceptor/donante de enlaces de hidrógeno, unido al anillo D de una molécula esteroidea influye en la capacidad del esteroide para modular la señalización del receptor de GABA.

La presente divulgación se refiere a esteroides nuevos representados por la fórmula I o II y a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



en las cuales

5 R₁ se selecciona entre los grupos etinil, etenilo, etilo u otros grupos alquilo, saturados o insaturados; hidroxilo, en su forma libre o combinado con residuos de ácido carboxílico, azúcares, grupos alquilo para formar ésteres o éter o compuestos glicosilados; flúor u otros halógenos; un protón;

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

R₃ es 5 α - o 5 β -H

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

R₅ es un protón.

20 Según una forma de realización de la divulgación, los compuestos son esteroides representados por las fórmulas anteriores I o II, y sales farmacéuticamente aceptables, o solvatos de los mismos, en los cuales

R₄, R₅ es = O o N como oxima =NOH, o un homo- o heterociclo;

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

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

30 R₈, R₉ o R₁₁, R₁₂ representan dos grupos Me, o Me y H, respectivamente, o dos -H. Según una forma de realización, R₇, R₁₀ es OH o CH₃ en la posición siete.

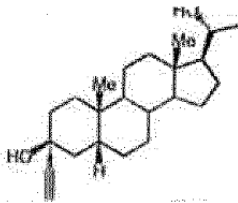
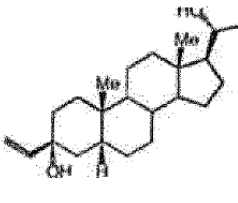
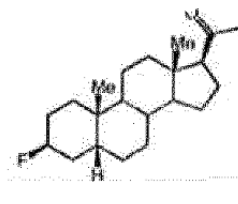
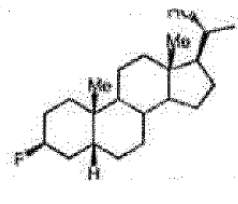
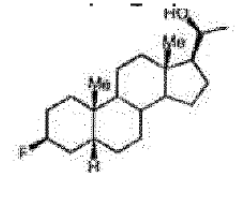
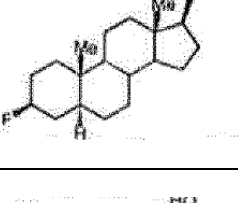
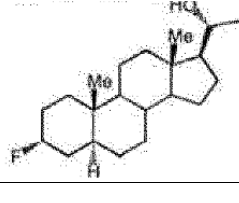
35 Según una forma de realización de la divulgación los compuestos son esteroides representados por la fórmula I anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la cual R₁ es un grupo etinilo; hidroxilo, en su forma libre o combinado con residuos de ácido carboxílico; flúor; o un protón; R₂ es un grupo etinilo; hidroxilo, en su forma libre o combinado con residuos de ácido carboxílico; flúor; o un protón; R₃ es 5 α - o 5 β -H; R₄ es hidroxilo y R₅ es un protón, o R₄, R₅ conjuntamente son O o N como oxima =NOH; R₆ es un grupo metilo; R₇ es H; y R₈ = R₉ = metilo o H.

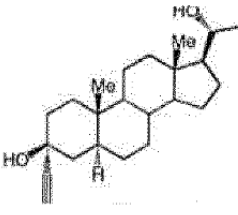
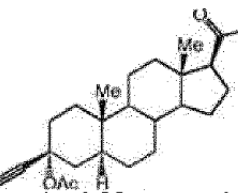
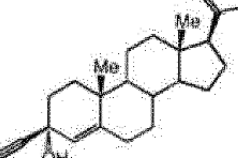
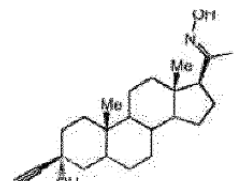
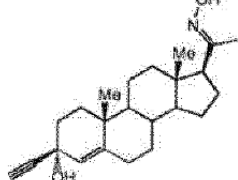
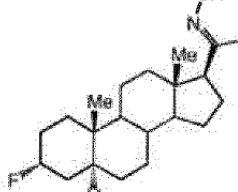
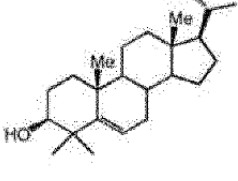
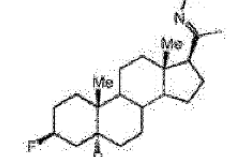
40 Los compuestos de fórmula I y II pueden existir como isómeros ópticos; en consecuencia, la divulgación incluye todos los isómeros individuales que pueden separarse mediante técnicas cromatográficas comunes, así como también otros métodos de separación conocidos por aquellos expertos en la materia.

45 La tabla 2 muestra ejemplos de la estructura de una serie de compuestos según la divulgación donde la posición de 3-hidroxi de la estructura de los esteroides pregnano, pregneno, androstano o androsteno está protegida frente al metabolismo en posición 3 con una estructura de etinilo, etenilo o acetato agregada a la molécula de esteroide o al grupo hidroxilo sustituido con un átomo de flujó.

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

<p>UC2005</p>		<p>3α-etinil, 3β-hidroxil, 5β-pregnan-20-ona</p>
---------------	--	--

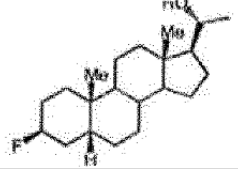
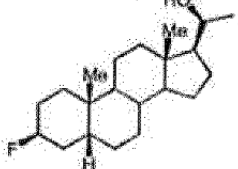
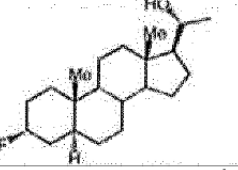
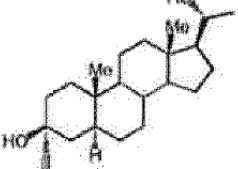
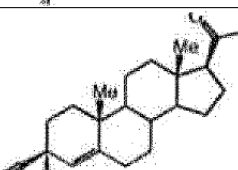
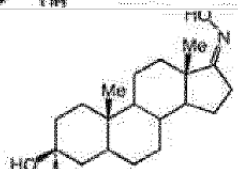
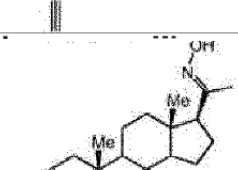
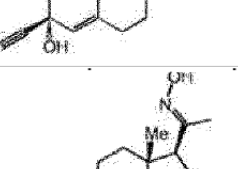
UC2007		3α-etenil, 5β-pregnan-3β,20(R)-diol
UC2009		3β-etenil, 5α-pregnan-3α, 20(R)-diol
UC2012		3β-fluor, 5β-pregnan-20-ona
UC2013		3β-fluor, 5β-pregnan-20-(R)-ol
UC2014		3β-fluor, 5β-pregnan-20-(S)-ol
UC2016		3β-fluor, 5α-pregnan-20-ona
UC2017		3α-fluor, 5α-pregnan-20-(R)-ol

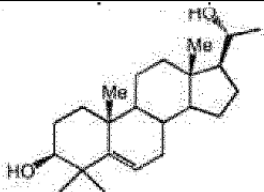
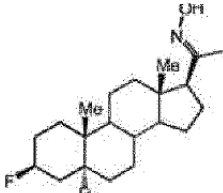
<p>UC2018</p>		<p>3α-etinil, 5α-pregnan-3β,20(R)-diol</p>
<p>UC2019</p>		<p>3β-etinil, 3α-acetil, 5α-pregnan-20-ona</p>
<p>UC2024</p>		<p>3β-etinil, 3α-hidroxil, Δ4-pregnen-20-ona</p>
<p>UC2026</p>		<p>3β-etinil, 3α-hidroxil, 5α-pregnan-20-ona oxima</p>
<p>UC2029</p>		<p>3β-etinil, 3α-hidroxil, Δ4-pregnen-20-ona oxima</p>
<p>UC2030</p>		<p>3α-fluor, 5α-pregnan-20-ona oxima</p>
<p>UC2032</p>		<p>3-dimetil, Δ5-pregnen-3β,20(R)-diol</p>
<p>UC2034</p>		<p>3β-fluor, 5α-pregnan-20-ona oxima</p>

En la tabla 4 se muestran ejemplos de estructuras de una serie de compuestos donde se aumenta la hidrosolubilidad con respecto al compuesto saturado en 5 (UC2024) y donde la hidrosolubilidad aumenta adicionando un grupo oxima con respecto a un grupo ceto o un grupo hidroxilo sencillo (UC2027, UC2029).

5

Tabla 4. Ejemplos de nuevos compuestos con hidrosolubilidad incrementada

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

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

Tiempos de retención de HPLC [min] para compuestos según la invención

5 Condiciones de HPLC:

Sistema de HPLC (Waters) Column Symmetry® C₁₈ 3,5 μm 4.6 x 75 mm (Waters); T: 45 °C; flujo 1,0 mL/min; condiciones isocráticas del eluyente 40:60 v/v H₂O:MeOH. Volumen de inyección: 100 μl.

10 Los disolventes usados para el eluyente son de calidad HPLC, agua filtrada a través de un aparato Millipore; todos los disolventes fueron filtrados a través de un filtro de Millipore de 0,45 μm y fueron desclasificados mediante una corriente de N₂ antes de usar.

15 Puesto que los análisis se llevan a cabo en fase inversa, los tiempos de retención más cortos corresponden a una hidrofilia más alta.

Tabla 5

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

20

Tabla 6

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

25

Como puede verse antes en las tablas 5 y 6, los tiempos de retención para los compuestos inventivos son más cortos que para los compuestos de referencia, lo cual indica que el primero tiene mayor hidrofilia que el último.

La síntesis, la separación y la identificación de los compuestos de la presente divulgación pueden efectuarse usando etapas del método que son conocidas como tales por los expertos en la materia.

30

Los presentes inventores han descubierto de manera sorprendente que la reacción del reactivo de Grignard de etinilo con los esteroides 3, 20/17-dicetona es, en la mayoría de los casos, selectiva para la posición 3 y no se requiere protección/desprotección para la otra funcionalidad de cetona. Se forman ambos isómeros α y β, los cuales pueden separarse mediante métodos cromatográficos y recristalización.

35

Los materiales de partida para los compuestos descritos en la presente invención son los esteroides correspondientes a un sustituyente de 3-hidroxilo y un grupo ceto en las posiciones 20 o 17. Éstos pueden convertirse en las dionas respectivas mediante oxidación con el reactivo IBX. La reacción procede de manera suave y con conversión completa. Pueden emplearse otros esteroides adecuados como material de partida cuando se requiere.

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

5 Los reactantes se seleccionan con el fin de evitar, cuando es posible, el uso de reactantes, tales como metales pesados, que son tóxicos incluso en trazas o que son difíciles de retirar completamente durante el procedimiento de puesta a punto.

10 Las reacciones que involucran aire o reactantes o productos sensibles a la humedad se llevan a cabo en una atmósfera inerte, tal como gas nitrógeno o argón, en presencia de disolventes secos. El éter dietílico y el tetrahidrofurano se secan sobre Na en presencia de benzofenona. Se usaron jeringas pulgadas con gas inerte para la transferencia de reactantes y disolventes secos. Fueron determinadas condiciones optimizadas de reacción, tales como tiempo y temperatura, monitoreando la formación de productos y la pérdida de material de partida usando una técnica cromatográfica adecuada, tal como CCF o GC/EM.

15 Se llevan a cabo purificaciones usando técnicas cromatográficas tales como cromatografía flash en gel de sílice o cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento (HPLC) usando un aparato de HPLC. Los expertos en la materia pueden reconocer que pueden emplearse métodos de purificación alternativos que pueden adaptarse técnicas cromatográficas de laboratorio a escala industrial usando columnas cromatográficas para preparaciones escaladas.

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

25 Los compuestos según la invención tienen, entre otras cosas, la ventaja tanto de estar protegidos frente al metabolismo, como de ser más fácilmente hidrosolubles. El método de síntesis tiene la ventaja de consistir en etapas conocidas como tales, y es comparativamente fácil, una vez revelado, de usar.

30 Se proporcionan los siguientes ejemplos de esteroides en la presente divulgación. Los ejemplos son ilustrativos, pero no limitantes, de los procedimientos y composiciones de la presente divulgación. Un experto en la materia reconocerá que pueden usarse reactantes, disolventes, condiciones y parámetros similares en las reacciones, dependiendo del sustrato. Los datos de RMN fueron registrados usando un espectrómetro Bruker 400 MHz.

35

Ejemplos

Ejemplos basados en la fórmula I

40 Ejemplo 1: UC2016 - 3β-fluor, 5α-pregnan-20-ona

Fue disuelta 3α-OH 5α-pregnan-20-ona (3 mmoles) en 20 ml de diclorometano seco en una atmósfera de N₂. Se adicionó lentamente, gota a gota, DAST (700 mg, 4,33 mmoles) a temperatura ambiente (ta) y se dejó revolviendo a ta la solución amarillenta resultante durante 1 hora. La reacción fue seguida mediante TLC. La solución fue desactivada mediante adición lenta de una solución (60 ml) de NaHCO₃ al 5%. La fase acuosa fue extraída con diclorometano (3 x 20 ml), las bases orgánicas recogidas fueron secadas sobre MgSO₄ y el disolvente fue retirado a presión reducida, lo cual produjo un aceite amarillento que fue purificado mediante cromatografía de columna flash en sílice (pentano: acetato de etilo 9 : 1). Los productos son, en este orden: eliminación de H₂O en las posiciones 2,3 (rendimiento: 67 %); fluoración en el 3-OH con inversión de la configuración 30 % (UC2016); fluoración en 3-OH con retención de la configuración (3 % -trazas). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d₆): δ 4,57-4,37 (dm, 1H); 2,51 (t, 1H); 2,12 (m, 1H); 2,11 (s, 3H); 2,02-1,99 (m, 2H); 0,83 (s, 3H); 0,67 (m, 1H); 0,61 (s, 3H).

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

55 Se disolvió 3α-etinilo, 3β-hidroxi, 5α-pregnan-20-ona (0,3 mmoles) en una solución de 2 ml de diclorometano y 5 ml de MeOH a at, en un matraz con salida al aire. Se adicionó NaBH₄ (2,1 equiv.) En una porción y la suspensión se dejó agitando durante 3 h a ta. La solución incolora fue evaporada al vacío, lo cual produjo un residuo blanco que fue extraído con 20 + 20 ml de H₂O éter dietílico. La fase acuosa fue extraída con 30 ml de diclorometano: éter dietílico 1:1, las bases orgánicas se recogieron, se secaron sobre MgSO₄, y los solventes se retiraron al vacío. El sólido blanco fue purificado mediante cromatografía de columna flash en sílice (1:4 éter dietílico : diclorometano), rendimiento global cuantitativo. El producto con configuración (R) a 20 °C es el producto principal (90%), tal como se ha determinado mediante mediciones de RMN.

60 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d₆): δ 3,72 (m, 1H); 2,49 (s, 1H); 2,02 (m, 1H); 1,86 (2m, 2H); 1,12 (d, 3H); 0,80 (s, 3H); 0,74 (s, 3H).

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

Se disolvieron 3 β -etinilo, 3 α -hidroxi, 5 α -pregnan-20-ona (0,25 mmoles) y piridina (2 equiv.) En diclorometano seco, seguido por la adición gota a gota de anhídrido acético (4 equiv.) a at en atmósfera de nitrógeno.

La mezcla se dejó revolviendo a 40 °C durante tres días. La mezcla oscura fue desactivada mediante la adición de 50 ml de HCl al 10%, luego fue lavada con una solución acuosa de NaHCO₃ al 10% (2 x 30 ml) hasta que pH = 7. La fase orgánica fue recogida, secada sobre MgSO₄, y concentrada. El residuo amarillento fue purificado mediante cromatografía de columna flash en sílice (1:4 éter dietílico: diclorometano) para proporcionar el éster con un rendimiento de 87%.

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

Ejemplo de referencia 4: UC2024 - 3 β -etinilo, 3 α -hidroxilo, Δ -4-pregnen-20-ona

Se disolvió progesterona (1 mmol) en 25 ml de THF seco a ta bajo nitrógeno. Se adicionó gota a gota a at bromuro de etinilo-magnesio (1,1 equiv.) Mientras se revolvió y la solución se dejó revolviendo por una noche a ta. La solución amarillenta fue desactivada luego con NH₄Cl_(ac) saturado y la fase acuosa fue extraída con diclorometano (3 x 30 ml). Las fases orgánicas recogidas fueron evaporadas a presión reducida, aceite amarillo resultante fue disuelto en diclorometano, lavado con salmuera y secados sobre MgSO₄. La solución fue reducida al vacío y el residuo fue purificado mediante cromatografía de columna flash en sílice (1:4 éter dietílico : diclorometano), rendimientos típicos de 30 %.

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

Ejemplo de referencia 5: UC2026 - 3 β -etinilo, 3 α -hidroxilo, 5 α -pregnan-20-ona oxima

3 β -etinilo, 3 α -hidroxilo, 5 α -pregnan-20-ona

Se disolvió 3,20-5 α -pregnandiona (1,580 g, 5,0 mmoles) en 50 ml de THF seco a ta bajo nitrógeno. Fue adicionado gota a gota bromuro de etinilmagnesio (1,1 equiv) a ta mientras se revolvió y la solución se dejó revolviendo por una noche a ta bajo flujo de nitrógeno. La solución amarillenta fue desactivada luego con NH₄Cl_(ac) saturado y la fase acuosa fue extraída con diclorometano (3 x 30 ml). Las fases orgánicas recogidas fueron evaporadas a presión reducida, el aceite amarillo resultante fue disuelto en diclorometano, lavado con salmuera y secados sobre MgSO₄. La solución fue reducida al vacío y el residuo purificado mediante cromatografía de columna flash en sílice (1:4 éter dietílico : diclorometano), rendimientos típicos 13%. Pueden eliminarse trazas eventuales de subproductos mediante recristalización adicional de éter dietílico.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d₆): δ 2,51 (t, 1H); 2,43 (s, 3H); 2,14 (m, 1H); 2,11 (s, 3H); 0,81(s, 1H); 0,60 (s, 3H).

3 α -etinilo, 3 β -hidroxilo, 5 α -pregnan-20-ona

Fue obtenida como un subproducto a partir de la reacción descrita y separada mediante cromatografía de columna flash en sílice. Rendimiento típico 72%.

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

3 β -etinilo, 3 α -hidroxilo, 5 α -pregnan-20-ona oxima

3 β -etinilo, 3 α -hidroxilo, 5 α -pregnan-20-ona (10 mmoles) se disuelve en 5 ml de diclorometano y 50 ml de etanol a ta y en una atmósfera de aire, en un matraz de fondo redondo de 250 ml. Se disuelven 4 equivalentes de clorhidrato de NH₂OH y 4 equiv. De acetato de sodio en 5 ml de H₂O y luego se adicionan a la solución de esteroide. Se adicionan 20 ml de etanol y la mezcla se pone a reflujo durante la noche. Luego, se enfría la mezcla y se retira el disolvente a presión reducida. El residuo blanco se trata luego con 50 ml de H₂O y 50 ml de diclorometano, la fase acuosa se extrae con 3 x 30 ml de diclorometano. Las fases orgánicas recogidas se secan luego sobre MgSO₄, se filtra y el disolvente se retira a presión reducida. El residuo final se purifica mediante cromatografía de columna flash en sílice, diclorometano : éter dietílico 4:1, rendimientos típicos 95-100%.

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

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

3 β -etinilo, 3 α -hidroxilo, Δ -4-pregnen-20-ona (10 mmoles) se disuelve en 5 ml de diclorometano y 50 ml de etanol a ta y una atmósfera de aire, en un matraz de fondo redondo de 250 ml. Se disuelven 4 equivalentes de clorhidrato de

NH₂OH y 4 equiv. De acetato de sodio en 5 ml de H₂O y luego se adicionan a la solución esteroidea. Se adicionan 20 ml de etanol y la mezcla se pone a reflujo por una noche. La mezcla se enfría luego y el disolvente se retira a presión reducida. El residuo blanco se trata luego con 50 ml de H₂O y 50 ml de diclorometano, la fase acuosa se extrae con 3 x 30 ml de diclorometano. Las fases orgánicas recogidas se secan luego sobre MgSO₄, se filtran y el disolvente se retira a presión reducida. El residuo final se purifica mediante cromatografía de columna flash en sílice, diclorometano : éter dietílico 4:1, rendimientos típicos 85%.

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

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

3α-fluor, 5α-pregnan-20-ona

Se disolvió 3α-OH 5α-pregnan-20-ona (3 mmoles) en 20 ml de diclorometano seco en una atmósfera de N₂. Se adicionó lentamente, gota a gota, DAST (700 mg, 4.33 mmoles) a -78 °C y la solución amarillenta resultante fue dejada revolviéndose a temperatura ambiente por 1 h. La reacción fue seguida mediante CCF. La solución fue desactivada mediante adición cuidadosa de una solución (60 ml) de NaHCO₃ al 5 %. La fase acuosa fue extraída con diclorometano (3 x 20 ml), las fases orgánicas fueron recogidas y secadas sobre MgSO₄ y el disolvente fue retirado a presión reducida, lo cual produjo un aceite amarillento que fue purificado mediante cromatografía de columna flash en sílice (pentano : acetato de etilo 9 : 1). Los productos son, en este orden: eliminación de H₂O en las posiciones 2, 3 (rendimiento: 67 %); fluoración en 3-OH con inversión de configuración 30 %; fluoración en 3-OH con retención de configuración (3 % - trazas).

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃-d₆): δ 4,87-4,75 (d, 1H); 2,53 (t, 1H); 2,11 (s, 3H); 2,00 (m, 1H); 0,95 (m, 1H); 0,80 (m, 1H); 0,78 (s, 3H); 0,60 (s, 3H).

3α-fluor, 5α-pregnan-20-ona oxima

3α-fluor, 5α-pregnan-20-ona (10 mmoles) se disuelve en 5 ml de diclorometano y 50 ml de etanol a ta y atmósfera de aire, en un matraz de fondo redondo de 250 ml. Se disuelven 4 equivalentes de clorhidrato de NH₂OH y 4 equiv. de acetato de sodio en 5 ml de H₂O y luego se adicionan a la solución de esteroide. Se adicionan 20 ml de etanol y la mezcla se pone a reflujo por una noche. Luego se enfría la mezcla y el disolvente se retira a presión reducida. El residuo blanco se trata luego con 50 ml de H₂O y 50 ml de diclorometano, la fase acuosa se extrae con 3 x 30 ml de diclorometano. Las fases orgánicas recogidas se secan luego sobre MgSO₄, se filtran y el disolvente se retira a presión reducida. El residuo final se purifica mediante cromatografía de columna flash en sílice (diclorometano : éter dietílico 4:1). Rendimiento cuantitativo.

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃-d₆): δ 4.90-4.78 (d, 1H); 2.26 (t, 1H); 2.10 (m, 1H); 1.90 (s, 3H); 0.98 (m, 1H); 0.82 (s, 3H); 0.65 (s, 3H).

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

Fue obtenida usando el mismo protocolo sintético que en el ejemplo 7 para UC2030 a partir del isómero correspondiente de 3β-fluor, 5α-pregnan-20-ona.

Ejemplo de referencia 9: UC2032 - 3-dimetilo, Δ⁵-pregnen-3β,20(R)-diol

3-dimetilo, Δ⁵-pregnen-3,20-diona

Se disuelven 525 mg de progesterona en 10 ml de tolueno seco a ta. Se adicionan gota a gota 3,4 ml (2 equiv.) de una solución de 1,0 M de t-butilato de sodio en tolueno seco a la solución de progesterona, mientras se revuelve y en una atmósfera de N₂. La solución amarillenta es dejada revolviéndose durante 20 minutos. 2 equivalentes de MeI se adicionan luego gota a gota a la mezcla, la cual se revuelve por una noche a ta bajo N₂.

La mezcla es desactivada con 10 ml de agua y 10 ml de diclorometano, la fase acuosa es extraída con 2 x 30 ml de diclorometano. Las fases orgánicas son recogidas, secadas sobre MgSO₄, el solvente fue retirado al vacío, lo cual produce un residuo amarillento que se purifica mediante cromatografía de columna flash en sílice (1:4 éter dietílico : diclorometano). Una purificación adicional de la fracción deseada se efectúa mediante cromatografía de columna flash en sílice (1:9 acetato de etilo : pentano). Rendimiento: 25 %.

RMN 1H (400 MHz, CDCl₃-d₆): δ 5,56 (m, 1H); 2,4 (m, 3H); 2,13 (s, 3H); 1,23 (s, 6H); 0,86 (s, 3H); 0,64 (s, 3H).

3-dimetilo, Δ⁵-pregnen-3β,20(R)-diol

Se disuelven 91 mg de 3-dimetilo, Δ^5 -pregnen-3,20-diona en 3,0 ml de diclorometano y 15 ml de MeOH a ta, en un matraz con salida al aire. Se adiciona NaBH_4 (2,1 equiv.) En una porción y la suspensión se deja revolviéndose durante 6 h a ta. La solución incolora fue evaporada al vacío, lo cual produjo un residuo blanco que fue extraído con 20 + 20 ml de H_2O éter dietílico. La fase acuosa fue extraída con 30 ml de diclorometano: éter dietílico 1:1, las fases orgánicas fueron recogidas, secadas sobre MgSO_4 , y los disolventes fueron retirados al vacío. El sólido blanco fue purificado mediante cromatografía de columna flash en sílice (1:4 éter dietílico : diclorometano), 95 % de rendimiento.

RMN 1H (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_6$): δ 5,60 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 3,26 (m, 1H); 2,09-2,13 (m, 2H); 1,18 (s, 6H); 1,21 (s, 3H); 1,10 (s, 3H); 0,80 (s, 3H).

Ejemplos de referencia basados en la fórmula II

Ejemplo 10: UC2021 - 3 β -etinilo, 3 α -hidroxilo, androstan-17-ona

3 β -etinilo, 3 α -hidroxilo, androstan-17-ona

Se disolvió 3, 17 androstandiona (5,0 mmoles) en 50 ml de THF seco a ta bajo nitrógeno. Se adicionó gota a gota bromuro de etinilmagnesio (1,1 equiv) a ta mientras se revolvió y la solución se dejó revolviendo por una noche a ta bajo flujo de nitrógeno.

Luego, la solución fue desactivada con $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{ac})}$ saturado y la fase acuosa fue extraída con diclorometano (3 x 30 ml). Las fases orgánicas recogidas fueron evaporadas a presión reducida, el aceite amarillo resultante fue disuelto en diclorometano, lavado con salmuera y secado sobre MgSO_4 . La solución fue reducida al vacío y el residuo fue purificado mediante cromatografía de columna flash en sílice (1:4 éter dietílico : diclorometano), rendimientos típicos 8 %. Pueden eliminarse trazas eventuales de subproductos mediante recristalización adicional en éter dietílico.

RMN 1H (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_6$): δ 2,43 (s, 1H); 2,42 (m, 1H); 2,10-2,04 (m, 2H); 1,02 (m, 1H); 0,86 (s, 3H); 0,83 (s, 3H).

3 α -etinilo, 3 β -hidroxilo, androstane-17-ona

Fue obtenida como un subproducto de la reacción descrita antes fue separado mediante cromatografía HPLC preparativa. Rendimiento típico 65%.

RMN 1H (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_6$): δ 2,47 (s, 1H); 0,86 (s, 3H), 0,83 (s, 3H).

Ejemplo 11: UC2025 - 3 β -etinilo, 3 α -hidroxilo, androstan-17-ona oxima

3 β -etinilo, 3 α -hidroxilo, androstan-17-ona (10 mmoles) se disuelve en 5 ml de diclorometano y 50 ml de etanol a ta y atmósfera de aire, en un matraz de fondo redondo de 250 ml. Fueron disueltos 4 equiv. de clorhidrato de NH_2OH y 4 equiv. de acetato de sodio en 5 ml de H_2O y luego adicionados a la solución de esteroide. Fueron adicionados 20 ml de etanol y la mezcla fue puesta a reflujo por una noche. La mezcla fue enfriada luego y el solvente fue retirado a presión reducida. El residuo blanco fue tratado con 50 ml de H_2O y 50 ml de diclorometano, la fase acuosa fue extraída con 3 x 30 ml de diclorometano. Las fases orgánicas recogidas fueron secadas luego sobre MgSO_4 , filtradas y el disolvente fue retirado a presión reducida. El residuo final se purifica, mediante cromatografía de columna flash en sílice diclorometano : éter dietílico 4:1, rendimientos típicos 95-100 % (cuantitativos).

RMN 1H (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_6$): δ 2,56-2,41 (m, 2H); 2,43 (s, 1H); 1,87 (m, 2H); 1,00 (m, 1H); 0,80 (m, 1H); 0,90 (s, 3H), 0,83 (s, 3H).

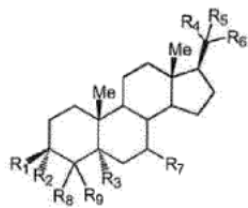
Ejemplo 12: UC2027- 3 α -etinilo, 3 β -hidroxilo, androstan-17-ona oxima

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

RMN 1H (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_6$): δ 2,51-2,47 (m, 2H); 2,48 (s, 1H); 1,00 (m, 1H); 0,80 (m, 1H); 0,90 (s, 3H), 0,83 (s, 3H).

Listado de formas de realización

1. Un compuesto tal como se representa por la fórmula I,



o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en la cual:

- 5 R₁ es un etinilo, etenilo, etilo, u otro grupo alquilo saturado o insaturado; hidroxilo, en su forma libre o combinado con residuos de ácido carboxílico, azúcares, heterociclos, grupos alquilo saturados o insaturados para formar ésteres o éter o compuestos glicosilados; flúor u otros halógenos; un protón;
- 10 R₂ es un grupo etinilo, etenilo, etilo, u otro grupo alquilo saturado o insaturado; hidroxilo, en su forma libre o combinado con residuos de ácido carboxílico, azúcares, grupos alquilo para formar ésteres o éter o compuestos glicosilados; flúor u otros halógenos; un protón;
- R₃ es 5 α - o 5 β -H;
- 15 R₄ es un nitro, hidroxilo, libre o enlazado con un éster, éter, azúcar y R₅ es un protón, o donde R₄, R₅ es O o N como oxima =NOH, o un homo- o heterociclo;
- 20 R₆ es un metilo, un grupo alquilo o -CH₂OR donde R es H, un residuo de ácido carboxílico, un grupo alquilo o un azúcar;
- CH₂X donde X es flúor u otro halógeno;
- 25 R₇ = un OH, CH₃ o H en la posición siete; y
- R₈, R₉ = dos grupos Me, o Me- y H, respectivamente, o dos -H.
- 30 2. Un compuesto según el punto 1, o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en el cual R₇= en OH o CH₃ en la posición siete.
3. Un compuesto según el punto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el cual:
- R₁ es un grupo etinilo; hidroxilo, en su forma libre o combinado con residuos de ácido carboxílico; flúor; o un protón;
- 35 R₂ es un grupo etinilo; hidroxilo, en su forma libre o combinado con residuos de ácido carboxílico; flúor; o un protón;
- R₃ es 5 α - o 5 β -H
- 40 R₄ es hidroxilo y R₅ es un protón, o R₄, R₅ juntos son O o N como oxima =NOH;
- R₆ es un grupo metilo;
- R₇ es H; y
- 45 R₈ = R₉ = metilo o H.
4. Un compuesto según el punto 3, seleccionado entre
- 50 3 α -etinilo, 3 β -hidroxilo, 5 β -pregnan-20-ona,
- 3 α -etinilo, 5 β -pregnan-3 β ,20(R)-diol,
- 3 β -etenilo, 5 α -pregnan-3 α , 20(R)-diol,
- 55 3 β -fluor, 5 β -pregnan-20-ona,
- 3 β -fluor, 5 β -pregnan-20-(R)-ol,

3β-fluor, 5β-pregnan-20-(S)-ol,

3β-fluor, 5α-pregnan-20-ona,

5 3α-fluor, 5α-pregnan-20-(R)-ol,

3α-etinilo, 5α-pregnan-3β,20(R)-diol,

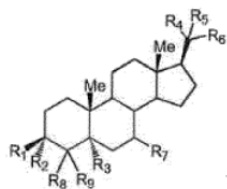
10 3β-etinilo, 3α-acetilo, 5α-pregnan-20-ona,

3β-etinilo, 3α-hidroxilo, 5α-pregnan-20-ona oxima,

3α-fluor, 5α-pregnan-20-ona oxima, y

15 3β-fluor, 5α-pregnan-20-ona oxima.

5. Un compuesto tal como se representa por la formula I



20 que tiene una insaturación entre C₄-C₅ o C₅-C₆ o en otra posición en la molécula, o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en la cual:

25 R₁ es un etinilo, etenilo, etilo, u otro grupo alquilo saturado o insaturado; hidroxilo, en su forma libre o combinado con residuos de ácido carboxílico, azúcares, grupos alquilo para formar ésteres o éter o compuestos glicosilados; flúor u otros halógenos; un protón;

30 R₂ es un etinilo, etenilo, etilo, u otro grupo alquilo saturado o insaturado; hidroxilo, en su forma libre o combinado con residuos de ácido carboxílico, azúcares, grupos alquilo para formar ésteres o éter o compuestos glicosilados; flúor u otros halógenos; un protón;

R₃ está ausente o es 5α- o 5β-H cuando la insaturación se sitúa en otras posiciones de la molécula;

35 R₄ es un nitro, hidroxilo, libre o enlazado con un éster, éter, azúcar y R₅ es un protón; o

donde R₄, R₅ es O o N como oxima =NOH, o un homo- o heterociclo;

40 R₆ es un metilo, un grupo alquilo o -CH₂OR donde R es H, un residuo de ácido carboxílico, un grupo alquilo o un azúcar;

-CH₂X donde X es flúor u otro halógeno;

R₇, = un OH, CH₃ o H en la posición siete; y

45 R₈, R₉ son dos grupos Me-, o Me- y H, respectivamente, o dos -H, o si dicha insaturación se encuentra entre C₄-C₅, entonces uno de R₈, R₉ es Me- o H y el otro se encuentra ausente.

50 6. Un compuesto según el punto 5, o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en el cual R₇ = un OH o CH₃ en la posición siete; y R₈, R₉ son dos grupos Me-, o Me- y H, respectivamente, o dos -H.

55 7. Un compuesto según el punto 5, que tiene una insaturación entre C₄-C₅ o C₅-C₆, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el cual:

R₁ es un grupo etinilo o hidroxilo;

R₂ es un grupo etinilo o hidroxilo;

R₃ se encuentra ausente;

R₄ es hidroxilo; R₅ es un protón; o

R₄ y R₅ son juntos =O o N como oxima =NOH;

5 R₆ es un grupo metilo;

R₇ es H;

R₈ es metilo o H; y

10

R₉ es metilo, H, o, si dicha insaturación se encuentra entre C₄-C₅, está ausente.

8. Un compuesto según el punto 7, seleccionado entre

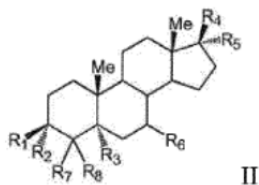
15 3β-etinilo, 3α-hidroxilo, Δ⁴-pregnen-20-ona,

3β-etinilo, 3α-hidroxilo, Δ⁴-pregnen-20-ona oxima, y

3-dimetilo, Δ⁵-pregnen-3β,20(R)-diol.

20

9. Un compuesto de fórmula II,



II

25 o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en la cual:

R₁ es un etinilo, etenilo, etilo, u otro grupo alquilo saturado o insaturado; hidroxilo, en su forma libre o combinado con residuos de ácido carboxílico, azúcares, grupos alquilo para formar ésteres o éter o compuestos glicosilados; flúor u otros halógenos; un protón;

30

R₂ es un etinilo, etenilo, etilo, u otro grupo alquilo saturado o insaturado; hidroxilo, en su forma libre o combinado con residuos de ácido carboxílico, azúcares, grupos alquilo para formar ésteres o éter o compuestos glicosilados; flúor u otros halógenos; un protón;

35 R₃ es 5α- o 5β-H;

R₄ es un nitro, hidroxilo, libre o enlazado con un éster, éter, azúcar y R₅ es un protón; o donde R₄, R₅ son O o N como oxima =NOH, o un homo- o heterociclo;

40 R₆ es OH, CH₂ o H en la posición siete; y

R₇, R₈ son dos grupos Me-, o Me- y H, respectivamente, o dos -H.

45 10. Un compuesto según el punto 9, o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en el cual R₆ = un OH o CH₃ en la posición siete.

11. Un compuesto según el punto 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el cual:

50 R₁ es un grupo etinilo o hidroxilo;

R₂ es un grupo etinilo o hidroxilo;

R₃ es 5α- o 5β-H;

55 R₄ y R₅ juntos son O o N como oxima =NOH;

R₆ es H; y

R₇ = R₈ = H.

12. Un compuesto según el punto 11, seleccionado entre

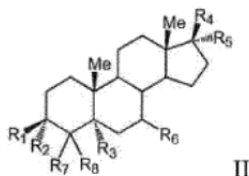
3β-etinilo, 3α-hidroxi, androstan-17-ona,

5 3β-etinilo, 3α-hidroxi, androstan-17-ona oxima, y

3α-etinilo, 3β-hidroxi, androstan-17-ona oxima

13. Un compuesto de fórmula II,

10



Con una insaturación presente entre C4-C5 o C5-C6 u otras posiciones en la molécula o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

15

R₁ es un etinilo, etenilo, etilo, u otro grupo alquilo saturado o insaturado; hidroxilo, en su forma libre o combinado con residuos de ácido carboxílico, azúcares, grupos alquilo para formar ésteres o éter o compuestos glicosilados; flúor u otros halógenos; un protón;

20

R₂ es un etinilo, etenilo, etilo, u otro grupo alquilo saturado o insaturado; hidroxilo, en su forma libre o combinado con residuos de ácido carboxílico, azúcares, grupos alquilo para formar ésteres o éter o compuestos glicosilados; flúor u otros halógenos; un protón;

25

R₃ está ausente o representa un 5α- o 5β-H cuando la insaturación se sitúa en otras posiciones de la molécula;

R₄ es un nitro, hidroxilo, libre o enlazado con un éster, éter, azúcar y R₅ es un protón; o donde R₄, R₅ son O o N como oxima =NOH, o un homo- o heterociclo;

30

R₆ es un OH o CH₃ en la posición siete; y

R₇, R₈ son dos grupos Me-, o Me- y H, respectivamente, o dos -H, o si dicha insaturación está entre C4-C5, entonces uno de R₇, R₈ es Me- o H y el otro está ausente.

35

14. Un compuesto según el punto 13, o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en el cual

R₇, R₈ son dos grupos Me-, o Me- y H, respectivamente, o dos -H.

40

15. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de los puntos 1 - 14 y un soporte farmacéuticamente aceptable.

16. El uso de un compuesto según cualquiera de los puntos 1 - 14 para la preparación de una composición farmacéutica para aliviar, prevenir o tratar un trastorno del SNC.

45

17. Un procedimiento para aliviar, prevenir o tratar un trastorno del SNC, caracterizado porque se administra un compuesto según cualquiera de los puntos 1 - 14 al paciente.

50

18. Un procedimiento para preparar un esteroide sustituido con 3-etinilo, el cual lleva un residuo de cetona en la posición 20 o 17, sin que se efectúe la destrucción de la funcionalidad 17- o 20-ceto.

19. Un procedimiento para preparar un esteroide sustituido que lleva un residuo de oxima en posición 20, 21 o 17, sin que se efectúe la destrucción de la funcionalidad 17, 21- o 20-ceto.

55

20. Un procedimiento para preparar un esteroide sustituido con 3-fluor el cual porta un residuo de cetona en la posición 20 o 17, sin que se efectúe la destrucción de la funcionalidad 17- o 20-ceto.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es
- 5 3 β -fluor, 5 α -pregnan-20-ona;
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.
2. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto según la
- 10 reivindicación 1 y un soporte farmacéuticamente aceptable.
3. Un compuesto según la reivindicación 1 para usar en el alivio, la prevención o el tratamiento de un trastorno del
- 15 SNC.