

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 680 582**

51 Int. Cl.:

<b>C07J 1/00</b>	(2006.01)
<b>C07J 7/00</b>	(2006.01)
<b>C07J 9/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/57</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/575</b>	(2006.01)
<b>A61P 25/00</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2013 PCT/US2013/076214**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2014 WO14100228**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2013 E 13865411 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.04.2018 EP 2935307**

54 Título: **Esteroides 19-alcoxi-17-sustituídos neuroactivos, profármacos de los mismos y métodos de tratamiento con los mismos**

30 Prioridad:

**18.12.2012 US 201261738822 P**

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

**10.09.2018**

73 Titular/es:

**WASHINGTON UNIVERSITY (50.0%)  
One Brookings Drive  
St. Louis, MO 63130, US y  
SAGE THERAPEUTICS, INC. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**COVEY, DOUGLAS y  
ROBICHAUD, ALBERT JEAN**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 680 582 T3

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

## DESCRIPCIÓN

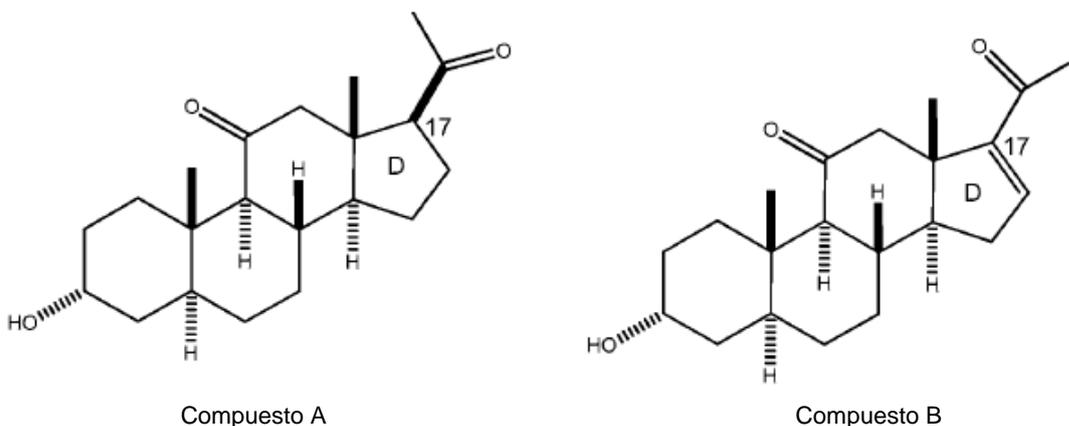
ESTEROIDES 19-ALCOXI-17-SUSTITUIDOS NEUROACTIVOS, PROFÁRMACOS DE LOS MISMOS Y MÉTODOS DE TRATAMIENTO CON LOS MISMOS

**Antecedentes de la divulgación**

[0003] La presente descripción está destinada a compuestos novedosos útiles como anestésicos y/o para el tratamiento de trastornos relacionados con la función y la actividad del GABA. Más en concreto, la presente descripción está destinada a esteroides con una estructura tetracíclica de 19-alcoxi-17-sustituida que son neuroactivos y adecuados para su uso como anestésicos, así como a sales y profármacos de los mismos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, y composiciones farmacéuticas que los contienen.

[0004] El ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) es el principal neurotransmisor inhibitor del sistema nervioso central. El GABA activa dos tipos de receptores: el receptor ionotrópico GABA<sub>A</sub> y el receptor metabotrópico GABA<sub>B</sub>. Cuando GABA activa el receptor GABA<sub>B</sub> se produce la hiperpolarización, lo que a su vez inhibe la liberación de neurotransmisores. El subtipo de receptor GABA<sub>A</sub> regula la excitabilidad neuronal y los cambios de humor rápidos, tales como la ansiedad, el pánico y la respuesta al estrés. Los receptores GABA<sub>A</sub> son canales de cloruro; como resultado, la activación del receptor induce el aumento del flujo de iones cloruro hacia el interior, lo que produce la hiperpolarización de la membrana y la inhibición neuronal. Los fármacos que estimulan los receptores GABA<sub>A</sub>, como las benzodiacepinas y los barbitúricos, producen efectos anticonvulsivos (al reducir la excitabilidad neuronal y aumentar el umbral de crisis), así como efectos ansiolíticos y anestésicos.

[0005] El efecto de determinados esteroides en los receptores GABA<sub>A</sub> está bien demostrado. Por consiguiente, los investigadores continúan trabajando en el descubrimiento y síntesis de esteroides neuroactivos que puedan actuar como anestésicos y/o proporcionar tratamientos para trastornos relacionados con la función del GABA: Por ejemplo, en la actualidad se acepta ampliamente que la alfaxalona (compuesto A, abajo), un anestésico por vía intravenosa, produce la anestesia general en las personas porque aumenta alostéricamente las corrientes de cloruro reguladas por el GABA cuando actúa sobre los receptores GABA<sub>A</sub> del cerebro. Sin embargo, hasta la fecha, no se ha podido entender por completo las diversas características estructurales que permiten que este compuesto funcione de la manera en que lo hace. Por ejemplo, a diferencia de la alfaxalona, se ha observado que la actividad alostérica de la  $\Delta^{16}$ -alfaxalona (compuesto B, abajo) sobre los receptores GABA<sub>A</sub> es considerablemente menor, y no se utiliza como anestésico general por vía intravenosa en personas.



La diferencia en el funcionamiento de estos dos compuestos, que algunos han atribuido a la presencia del doble enlace carbono-carbono en el anillo D, ha suscitado el interés de muchos investigadores. De hecho, recientemente, se determinó que el efecto que este doble enlace tenía en la actividad anestésica podía depender del grupo unido al C-17 en el anillo D. (Véase Bandyopadhyaya, A.K., *et al.*, "Neurosteroid analogues. 15. «A comparative study of the anesthetic and GABAergic actions of alphaxalone,  $\Delta^{16}$ -alphaxalone and their corresponding 17-carbonitrile analogues.» *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20: 6680-4 [2010]).

[0006] Además de tener propiedades anestésicas, los esteroides neuroactivos se pueden utilizar para tratar trastornos relacionados con la función del GABA. Por ejemplo, los esteroides neuroactivos, como la progesterona, se pueden utilizar como hipnóticos-sedantes, pues muestran una acción similar a la de las benzodiacepinas, disminuyen la latencia del sueño y aumentan el sueño sin movimientos oculares rápidos con solo cambios leves en el sueño REM y de onda corta. Además, los fármacos que potencian las respuestas del GABA a menudo se utilizan para tratar la ansiedad en personas. Así, cabría esperar que los esteroides que potencian la acción del GABA muestren efectos ansiolíticos. Los esteroides neuroactivos también se pueden utilizar para tratar la depresión, habida cuenta de que existen cada vez más

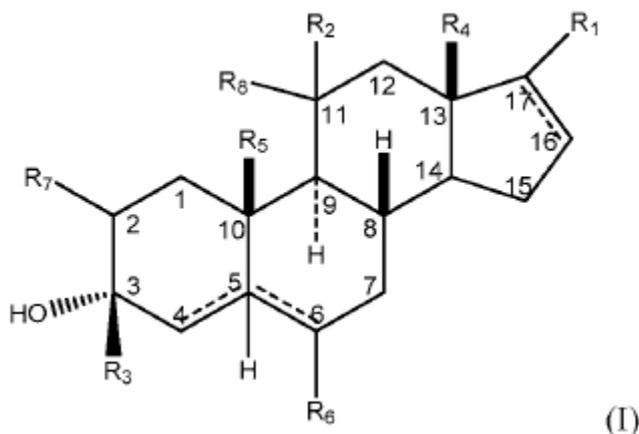
pruebas de que los pacientes con depresión grave presentan niveles reducidos de neuroesteroides gabérgicos y determinados tratamientos para la depresión alteran los niveles de estos esteroides. Aunque no se suele considerar que el GABA desempeñe un papel clave en la biología de la depresión, existen pruebas de que una actividad gabérgica baja puede predisponer a trastornos del estado de ánimo. Finalmente, la inhibición de los receptores NMDA y la potenciación de los receptores GABA<sub>A</sub> parece desempeñar papeles importantes en la regulación de los efectos agudos del etanol en el sistema nervioso, mientras que estudios relacionados indican que los neuroesteroides gabérgicos pueden provocar algunos de los efectos farmacológicos del etanol y los esteroides neuroactivos pueden ser útiles en el tratamiento del síndrome de abstinencia por alcoholismo.

En J. Med. Chem. Vol. 43(22) págs. 4118-4125 (2000), J. Med. Chem. Vol. 38(22) págs. 4548-4556 (1995), WO-A-96/40043 y WO-A-2008/157460 se describen compuestos esteroides que modulan los receptores del GABA y que no están sustituidos en la posición 19. Además, en la patente de EE.UU. n.º A-2.856.415 y en J. Med. Chem. Vol. 11(1) págs. 117-125 (1968) se describen compuestos esteroides neuroactivos sustituidos en la posición 19 con un grupo OH o OAc, aunque en estos documentos no se menciona la modulación del receptor del GABA.

[0007] Habida cuenta de lo anterior, es evidente que los neuroesteroides pueden aportar diversos usos potencialmente ventajosos. Por consiguiente, continúa siendo necesario seguir sintetizando esteroides neuroactivos y mejorar nuestra comprensión sobre estos, en particular para aquellos que se pueden utilizar como anestésicos y/o en el tratamiento de trastornos relacionados con la función y la actividad del GABA.

### **Resumen de la descripción**

[0008] En un aspecto, la presente descripción está destinada a un compuesto que tiene una estructura con la Fórmula (I):



o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico; donde:

[0009] R<sub>1</sub> se selecciona de entre (alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O, espirooxirano, ciano, =O, nitro, (alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)C(O) y HO(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)C(O), con R<sub>1</sub> preferentemente en la posición β cuando no es =O y/o, en una o más realizaciones preferidas, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> es metilo y, por lo tanto, R<sub>1</sub> se selecciona de entre metoxi, espirooxirano, ciano, =O, nitro, CH<sub>3</sub>C(O)- y HOCH<sub>2</sub>C(O)-;

[0010] R<sub>2</sub> es =O, H u OR<sub>a</sub>, donde R<sub>a</sub> se selecciona de entre H, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido, con el requisito de que cuando R<sub>2</sub> es =O, R<sub>8</sub> no se encuentra presente;

[0011] R<sub>3</sub> es H, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido, alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido, alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido;

[0012] R<sub>4</sub> se selecciona independientemente de entre H y alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido;

[0013] R<sub>5</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido, alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido o alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido (y en particular, es metilo sustituido con alcoxi, o incluso más en particular, es -CH<sub>2</sub>-OR<sub>b</sub>, donde R<sub>b</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o incluso aún más en particular, -CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>);

[0014] R<sub>6</sub> es H, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido u alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido;

[0015] R<sub>7</sub> es H, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido o un anillo de morfolina opcionalmente sustituido;

[0016]  $R_8$ , cuando está presente, es H o alquilo de  $C_1$ - $C_4$  opcionalmente sustituido;

[0017] - - - indica un enlace C-C adicional opcional, lo que da lugar a un enlace C=C entre C4 y C5, o entre C5 y C6, con el requisito de que cuando está presente, el sustituyente  $R_5$ -H no está presente; y

[0018] - - - indica un enlace C-C adicional opcional, lo que da lugar a un enlace C=C entre C16 y C17, con el requisito de que cuando está presente,  $R_1$  no es =O.

[0031] Además, la presente descripción también está destinada a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz desde el punto de vista terapéutico de uno o más de los esteroides mencionados más arriba, o profármacos, o sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico y, opcionalmente, un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En la presente descripción también se describen kits que comprenden esteroides, sales de estos, profármacos de estos y/o composiciones farmacéuticas de estos.

[0032] En la presente descripción además se describen métodos para inducir la anestesia en un sujeto que lo necesite. Dicho método comprende la administración al sujeto de una cantidad eficaz desde el punto de vista terapéutico de uno o más de los esteroides mencionados más arriba, o profármacos, o sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico o una composición farmacéutica de estos.

[0033] En la presente descripción además se describen métodos para tratar trastornos relacionados con la función del GABA en un sujeto que lo necesite. Dicho método comprende la administración al sujeto de una cantidad eficaz desde el punto de vista terapéutico de uno o más de los esteroides mencionados más arriba, o profármacos, o sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico o una composición farmacéutica de estos. En determinadas realizaciones, el trastorno se selecciona del grupo que consiste en insomnio, trastornos del estado de ánimo, trastornos convulsivos, ansiedad o síntomas del síndrome de abstinencia por alcoholismo.

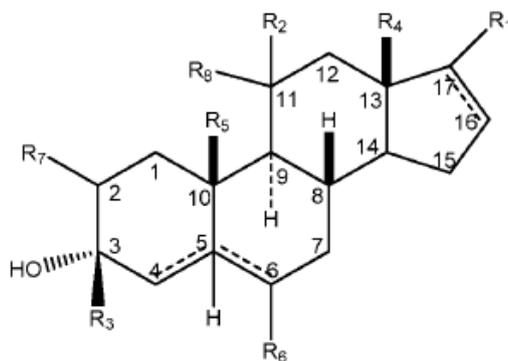
### Descripción detallada de determinadas realizaciones

[0034] Conforme a la presente descripción, se ha descubierto que los compuestos que poseen determinadas estructuras de esteroide 17-sustituidas, más en concreto determinadas estructuras de esteroide 19-alcoxi-17-sustituidas y aún más en concreto, determinadas estructuras de esteroide 19-metoxi-17-sustituidas, son neuroactivos y también son adecuados para su uso como anestésicos en el tratamiento de trastornos asociados a la función del GABA, así como sales y profármacos de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Los compuestos se pueden utilizar, por ejemplo, como una infusión continua sedante eficaz para procedimientos no quirúrgicos (por ejemplo, una colonoscopia). Los compuestos también aportan ventajas con respecto a los anestésicos conocidos en la técnica, como una menor probabilidad de contaminación bacteriana, así como una mejor compatibilidad con solubilizantes.

### 1. Estructura del esteroide

[0035] En general, el esteroide de la presente descripción tiene una estructura tetracíclica con anillos fusionados, tal como el sistema cíclico ciclopenta[a]fenantreno (del cual se ilustra y expone una realización en más detalle más abajo), donde la posición C3 del anillo A tiene un sustituyente hidroxilo en la posición  $\alpha$  y la posición C17 del anillo D tiene un sustituyente unido a esta que se selecciona del grupo que consiste en metoxi, espirooxirano, ciano, =O, nitro,  $CH_3C(O)$ - y  $HOCH_2C(O)$ - (con  $R_1$  preferentemente en la posición  $\beta$  cuando no es =O).

[0036] Sin embargo, más en concreto, en determinadas realizaciones la presente descripción está destinada a un esteroide que tiene la estructura con la Fórmula (I):



(I)

o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico;

donde:

- 5 [0037]  $R_1$  se selecciona de (alquilo de  $C_1$ - $C_4$ )-O (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi), espirooxirano, ciano, =O, nitro, (alquilo de  $C_1$ - $C_4$ )C(O) (por ejemplo,  $CH_3C(O)$ ,  $CH_3CH_2C(O)$ ,  $CH_3CH_2CH_2C(O)$ ,  $CH_3CH_2CH_2CH_2C(O)$ ) y HO(alquilo de  $C_1$ - $C_4$ )C(O) (por ejemplo,  $HOCH_2C(O)$ ,  $HOCH_2CH_2C(O)$ ,  $HOCH_2CH_2CH_2C(O)$ ,  $HOCH_2CH_2CH_2CH_2C(O)$ ), con  $R_1$  preferentemente en la posición  $\beta$  cuando no es =O y/o, en una o más realizaciones preferidas, alquilo de  $C_1$ - $C_4$  es metilo y, por lo tanto,  $R_1$  se selecciona de entre metoxi, espirooxirano, ciano, =O, nitro,  $CH_3C(O)$ - y  $HOCH_2C(O)$ -;
- 10 [0038]  $R_2$  es =O, H u  $OR_a$ , donde  $R_a$  se selecciona de entre H, alquilo de  $C_1$ - $C_4$  opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido, con el requisito de que cuando  $R_2$  es =O,  $R_8$  no se encuentra presente;
- [0039]  $R_3$  es H, alquilo de  $C_1$ - $C_4$  opcionalmente sustituido, alqueno de  $C_2$ - $C_4$  opcionalmente sustituido, alquino de  $C_2$ - $C_4$  opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido;
- 15 [0040]  $R_4$  se selecciona independientemente de H y alquilo de  $C_1$ - $C_4$  no sustituido;
- [0041]  $R_5$  es alquilo de  $C_1$ - $C_4$  sustituido, alqueno de  $C_2$ - $C_4$  opcionalmente sustituido o alquino de  $C_2$ - $C_4$  opcionalmente sustituido (y en concreto, es metilo sustituido con alcoxi o, aún más en concreto, es  $-CH_2-OR_b$ , donde  $R_b$  es alquilo de  $C_1$ - $C_4$  o, incluso aún más en concreto,  $-CH_2-OCH_3$ ).
- 20 [0042]  $R_6$  es H, alquilo de  $C_1$ - $C_4$  opcionalmente sustituido o alcoxi de  $C_1$ - $C_4$  opcionalmente sustituido;
- [0043]  $R_7$  es H, alcoxi de  $C_1$ - $C_4$  opcionalmente sustituido o un anillo de morfolina opcionalmente sustituido;
- 25 [0044]  $R_8$ , cuando está presente, es H o alquilo de  $C_1$ - $C_4$  opcionalmente sustituido;
- [0045] - - - indica un enlace C-C adicional opcional, lo que da lugar a un enlace C=C entre C4 y C5, o entre C5 y C6, con el requisito de que cuando está presente, el sustituyente R5-H no está presente; y
- 30 [0046] - - - indica un enlace C-C adicional opcional, lo que da lugar a un enlace C=C entre C16 y C17, con el requisito de que cuando está presente,  $R_1$  no es =O.
- [0047] Como generalmente se define más arriba,  $R_1$  se selecciona de entre (alquilo de  $C_1$ - $C_4$ )-O, espirooxirano, ciano, =O, nitro, (alquilo de  $C_1$ - $C_4$ )C(O) y HO(alquilo de  $C_1$ - $C_4$ )C(O). En determinadas realizaciones,  $R_1$  está preferentemente en posición  $\beta$  (cuando no es =O o cuando no hay un C=C entre C16 y C17). En determinadas realizaciones,  $R_1$  se selecciona de entre (alquilo de  $C_1$ - $C_4$ )-O (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi), espirooxirano, ciano, =O, nitro, (alquilo de  $C_1$ - $C_4$ )C(O) (por ejemplo,  $CH_3C(O)$ ,  $CH_3CH_2C(O)$ ,  $CH_3CH_2CH_2C(O)$ ,  $CH_3CH_2CH_2CH_2C(O)$ ) y HO(alquilo de  $C_1$ - $C_4$ )C(O) (por ejemplo,  $HOCH_2C(O)$ ,  $HOCH_2CH_2C(O)$ ,  $HOCH_2CH_2CH_2C(O)$ ,  $HOCH_2CH_2CH_2CH_2C(O)$ ). En determinadas realizaciones, alquilo de  $C_1$ - $C_4$  es metilo y, por lo tanto,  $R_1$  se selecciona de entre metoxi, espirooxirano, ciano, =O, nitro,  $CH_3C(O)$ - y  $HOCH_2C(O)$ -.
- 35 [0048] Como se define generalmente más arriba,  $R_2$  es =O, H u  $OR_a$ , donde  $R_a$  se selecciona de entre H, alquilo de  $C_1$ - $C_4$  opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido, con el requisito de que cuando  $R_2$  es =O,  $R_8$  no se encuentra presente. En determinadas realizaciones,  $R_2$  es =O y  $R_8$  no se encuentra presente. En determinadas realizaciones,  $R_2$  es H. En determinadas realizaciones,  $R_2$  es  $OR_a$ . En determinadas realizaciones,  $R_2$  es  $OR_a$ , y  $R_a$  es alquilo de  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$  o  $C_4$  (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido, bencilo opcionalmente sustituido, o alquilo de  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$  o  $C_4$  sustituido con O-arilo, como O-bencilo. En determinadas realizaciones,  $R_2$  es  $OR_a$  y  $R_a$  es arilo opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones,  $R_2$  es  $OR_a$  y  $R_a$  es H.
- 45 [0049] Como se define generalmente más arriba,  $R_3$  es H, alquilo de  $C_1$ - $C_4$  opcionalmente sustituido, alqueno de  $C_2$ - $C_4$  opcionalmente sustituido, alquino de  $C_2$ - $C_4$  opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones,  $R_3$  es H. En determinadas realizaciones,  $R_3$  es alquilo de  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$  o  $C_4$  (por ejemplo, metilo, etilo, trifluorometilo, difluorometilo) opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones,  $R_3$  es metilo. En determinadas realizaciones,  $R_3$  es trifluorometilo. En determinadas realizaciones,  $R_3$  es alqueno de  $C_2$ ,  $C_3$  o  $C_4$  opcionalmente sustituido (por ejemplo, alilo opcionalmente sustituido). En determinadas realizaciones,  $R_3$  es alquino de  $C_2$ ,  $C_3$  o  $C_4$  opcionalmente sustituido (por ejemplo, acetileno opcionalmente sustituido o propargilo opcionalmente sustituido). En determinadas realizaciones,  $R_3$  es arilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilo opcionalmente sustituido, como fenilo sustituido con OH, metilo o CORc, donde Rc es alquilo de  $C_1$ - $C_{22}$  opcionalmente sustituido o alqueno de  $C_2$ - $C_{22}$  opcionalmente sustituido, incluidos, por ejemplo, alquilo de  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$ ,  $C_6$ ,  $C_7$ ,  $C_8$ ,  $C_9$ ,  $C_{10}$ ,  $C_{11}$ ,  $C_{12}$ ,  $C_{13}$ ,  $C_{14}$ ,  $C_{15}$ ,  $C_{16}$ ,  $C_{17}$ ,  $C_{18}$ ,  $C_{19}$ ,  $C_{20}$ ,  $C_{21}$  o  $C_{22}$ , o alqueno de  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$ ,  $C_6$ ,  $C_7$ ,  $C_8$ ,  $C_9$ ,  $C_{10}$ ,  $C_{11}$ ,  $C_{12}$ ,  $C_{13}$ ,  $C_{14}$ ,  $C_{15}$ ,  $C_{16}$ ,  $C_{17}$ ,  $C_{18}$ ,  $C_{19}$ ,  $C_{20}$ ,  $C_{21}$  o  $C_{22}$  opcionalmente sustituidos).
- 60 [0050] Como se define generalmente más arriba,  $R_4$  es H o alquilo de  $C_1$ - $C_4$  no sustituido. En determinadas realizaciones,  $R_4$  es H. En determinadas realizaciones,  $R_4$  es alquilo de  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$  o  $C_4$  (por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo o *n*-butilo) no sustituido.
- 65

5 [0051] Como se define generalmente más arriba, R<sub>5</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido, alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido o alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, R<sub>5</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido y en concreto, es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con alcoxi. En otras realizaciones concretas, R<sub>5</sub> es metilo sustituido y, más en concreto, metilo sustituido con alcoxi (o incluso más en concreto, -CH<sub>2</sub>-OR<sub>b</sub>, donde R<sub>b</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o, incluso aún más en concreto, -CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>). En otras realizaciones, R<sub>5</sub> es alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, R<sub>5</sub> es alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido.

10 [0052] Como se define generalmente más arriba, R<sub>6</sub> es H, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido o alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, R<sub>6</sub> es H. En determinadas realizaciones, R<sub>6</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> o C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo). En determinadas realizaciones, R<sub>6</sub> es alcoxi de C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> o C<sub>4</sub> (por ejemplo, metoxi, etoxi, *n*-propiloxi, isopropiloxi o *n*-butoxi) opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, cuando R<sub>6</sub> es un grupo que no contiene hidrógeno, R<sub>6</sub> está en posición α (hacia abajo). Sin embargo, en determinadas realizaciones preferidas, cuando R<sub>6</sub> es un grupo que no contiene hidrógeno, R<sub>6</sub> está en posición β (hacia arriba).

15 [0053] Como se define generalmente más arriba, R<sub>7</sub> es H, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido o un anillo de morfolina opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, R<sub>7</sub> es H. En determinadas realizaciones, R<sub>7</sub> es alcoxi de C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> o C<sub>4</sub> (por ejemplo, metoxi, etoxi, *n*-propiloxi, isopropiloxi o *n*-butoxi) opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, R<sub>7</sub> es un anillo de morfolina opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, cuando R<sub>7</sub> es un grupo que no contiene hidrógeno, R<sub>7</sub> está en posición α (hacia abajo). Sin embargo, en determinadas realizaciones preferidas, cuando R<sub>7</sub> es un grupo que no contiene hidrógeno, R<sub>7</sub> está en posición β (hacia arriba).

20 [0054] Como se define generalmente más arriba, R<sub>8</sub>, cuando está presente, es H o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, R<sub>8</sub> es H. En determinadas realizaciones, R<sub>8</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> o C<sub>4</sub> (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, cuando R<sub>8</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido, R<sub>8</sub> está en posición α (hacia abajo). En determinadas realizaciones, cuando R<sub>8</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido, R<sub>8</sub> está en posición β (hacia arriba).

25 [0055] En determinadas realizaciones, R<sub>2</sub> y R<sub>8</sub> son ambos H. En determinadas realizaciones, R<sub>2</sub> es OR<sub>a</sub> y R<sub>8</sub> es H.

30 [0056] Como generalmente se define más arriba, - - - indica un enlace C-C adicional opcional, lo que da lugar a un enlace C=C entre C<sub>4</sub> y C<sub>5</sub>, o entre C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub>, con el requisito de que cuando está presente, el sustituyente H en el C<sub>5</sub> no está presente. En determinadas realizaciones, el enlace C-C adicional no se encuentra presente, y el hidrógeno en el C<sub>5</sub> está en posición α o β. En determinadas realizaciones, el enlace C-C adicional no se encuentra presente, y el hidrógeno en el C<sub>5</sub> está en posición α (hacia abajo). En determinadas realizaciones, el enlace C-C adicional no se encuentra presente, y el hidrógeno en el C<sub>5</sub> está en posición β (hacia arriba). En determinadas realizaciones, - - - indica un enlace C-C adicional, lo que da lugar a un enlace C=C entre C<sub>4</sub> y C<sub>5</sub>. En determinadas realizaciones, - - - indica un enlace C-C adicional, lo que da lugar a un enlace C=C entre C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub>.

35 [0057] Como generalmente se define más arriba, - - - indica un enlace C-C adicional opcional, lo que da lugar a un enlace C=C entre C<sub>16</sub> y C<sub>17</sub>, con el requisito de que cuando está presente, R<sub>1</sub> no es =O. En determinadas realizaciones, el enlace C-C adicional no se encuentra presente (es decir, no hay un enlace C=C) y, por lo tanto, R<sub>1</sub> puede estar en posición α o β. En determinadas realizaciones, el enlace C-C adicional no se encuentra presente, y R<sub>1</sub> está en posición α (hacia abajo). En determinadas realizaciones, el enlace C-C adicional no se encuentra presente, y R<sub>1</sub> está en posición β (hacia arriba).

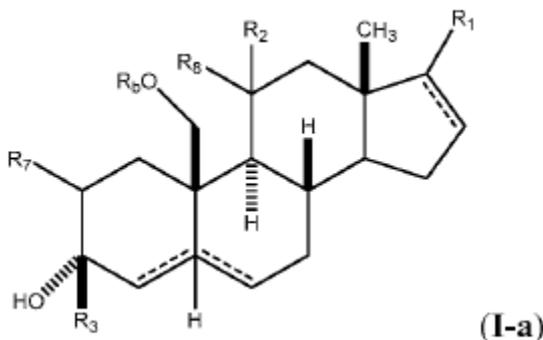
40 [0058] Es preciso señalar que la presente descripción contempla y pretende abarcar todas las diversas combinaciones y permutaciones (es decir, combinaciones de opciones de sustituyentes, ubicaciones y configuraciones estereoquímicas) posibles en el presente.

45 [0059] Por ejemplo, en diversas realizaciones, los compuestos de la presente descripción se pueden seleccionar de entre aquellos abarcados por la estructura con Fórmula (I), donde R<sub>2</sub> es =O; por otra parte, R<sub>2</sub> puede ser H y R<sub>8</sub> es H (por ejemplo, C<sub>11</sub> por lo tanto tiene dos átomos de hidrógeno unidos a este como sustituyentes). En determinadas realizaciones, R<sub>2</sub> puede ser OR<sub>a</sub>, donde R<sub>a</sub> es metilo, bencilo opcionalmente sustituido o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con O-arilo, como O-bencilo. En determinadas realizaciones, R<sub>3</sub> puede ser H, metilo, trifluorometilo o arilo sustituido (por ejemplo, fenilo sustituido, que a su vez puede estar opcionalmente sustituido como, por ejemplo, con OH, metilo o COR<sub>c</sub>, donde R<sub>c</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); además, cuando R<sub>3</sub> no es H, R<sub>3</sub> está preferentemente en posición β. En determinadas realizaciones, tanto R<sub>4</sub> como R<sub>6</sub> se seleccionan independientemente de entre H y metilo, con R<sub>5</sub> en configuración β y R<sub>6</sub> opcionalmente en configuración α o en configuración β (por ejemplo, cuando R<sub>6</sub> es metilo), donde se prefiere la configuración β. En determinadas realizaciones, R<sub>7</sub> se selecciona de entre H, metoxi, etoxi y un anillo de morfolina opcionalmente sustituido; además, cuando R<sub>7</sub> no es H, R<sub>7</sub> está preferentemente en posición β. En determinadas realizaciones, R<sub>8</sub>, cuando está presente, se selecciona de entre H o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, R<sub>8</sub> es metilo (por ejemplo, metilo en configuración α).

[0060] En determinadas realizaciones, el H del C5 está en configuración  $\alpha$  y  $R_5$  es, por ejemplo, un grupo metilo sustituido (por ejemplo, metilo sustituido con alcoxi o, en concreto, un metilo sustituido con metoxi) en configuración  $\beta$ . En determinadas realizaciones, el H del C5 está en configuración  $\beta$  y  $R_5$  es, por ejemplo, un grupo metilo sustituido (por ejemplo, un metilo sustituido con metoxi) en configuración  $\beta$ . En determinadas realizaciones,  $R_6$  es H. En determinadas realizaciones,  $R_4$  es metilo. En determinadas realizaciones,  $R_2$  es =O o metoxi.

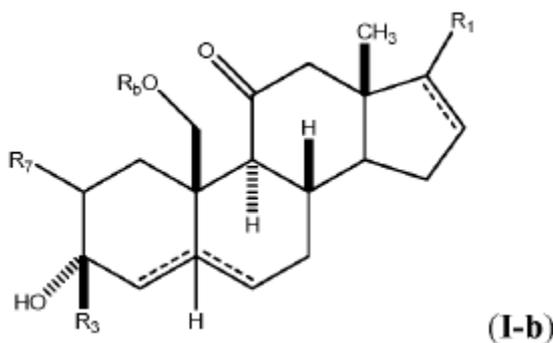
[0061] Por lo tanto, como ya se ha señalado, conforme a la presente descripción, el esteroide con la Fórmula (I) puede abarcar diversas estructuras.

[0062] En determinadas realizaciones, donde  $R_1$  es como se define más arriba,  $R_3$  está en posición  $\beta$ ,  $R_4$  es metilo,  $R_5$  es metilo sustituido en posición  $\beta$  y  $R_6$  es H, siempre que sea un compuesto con la Fórmula (I-a):



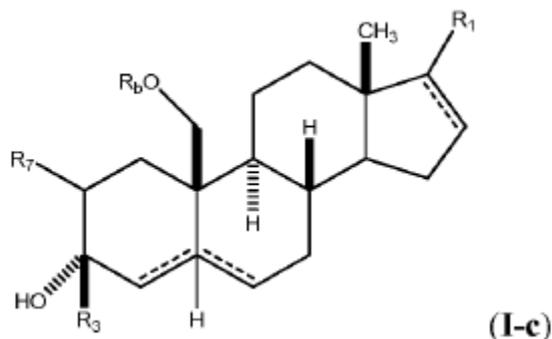
o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, donde - - -,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_7$  y  $R_8$  son como se definen en la presente memoria y además, donde  $R_b$  es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, cada caso de - - - entre C5 y C6, y entre C6 y C7 no se encuentra presente y el H del C5 está en posición  $\alpha$ . En determinadas realizaciones, cada caso de - - - entre C5 y C6, y entre C6 y C7 no se encuentra presente y el H del C5 está en posición  $\beta$ . En determinadas realizaciones, cada caso de - - - entre C16 y C17 no se encuentra presente y  $R_1$  está en posición  $\beta$ .

[0063] En determinadas realizaciones de la Fórmula (I), donde  $R_2$  es =O y  $R_8$  no se encuentra presente, se proporciona un compuesto con la Fórmula (I-b):



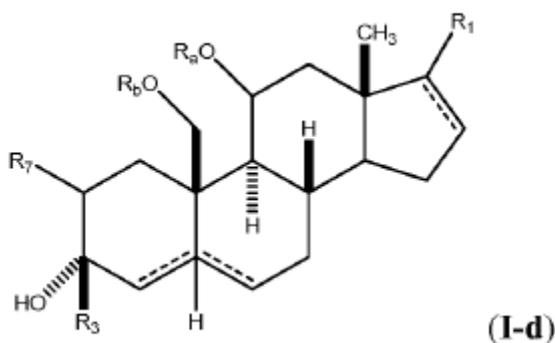
o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, donde - - -,  $R_3$  y  $R_7$  son como se definen en la presente memoria y, además, donde  $R_b$  es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, cada caso de - - - entre C5 y C6, y entre C6 y C7 no se encuentra presente, y el H del C5 se encuentra en posición  $\alpha$ . En determinadas realizaciones, cada caso de - - - entre C5 y C6, y entre C6 y C7 no se encuentra presente, y el H del C5 se encuentra en posición  $\beta$ . En determinadas realizaciones, cada caso de - - - entre C16 y C17 no se encuentra presente y  $R_1$  se encuentra en posición  $\beta$ .

[0064] En determinadas realizaciones de la Fórmula (I), donde  $R_2$  y  $R_8$  son H, se proporciona un compuesto con la Fórmula (I-c):



5 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, donde - - -,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_7$  son como se definen en la presente memoria y, además, donde  $R_b$  es alquilo de  $C_1$ - $C_4$  opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, cada caso de - - - entre  $C_5$  y  $C_6$ , y entre  $C_6$  y  $C_7$  no se encuentra presente, y el H del  $C_5$  se encuentra en posición  $\alpha$ . En determinadas realizaciones, cada caso de - - - entre  $C_5$  y  $C_6$ , y entre  $C_6$  y  $C_7$  no se encuentra presente, y el H del  $C_5$  se encuentra en posición  $\beta$ . En determinadas realizaciones, cada caso de - - - entre  $C_{16}$  y  $C_{17}$  no se encuentra presente y  $R_1$  está en posición  $\beta$ .

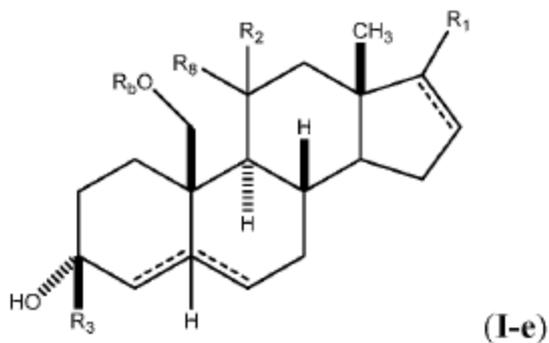
10 [0065] En determinadas realizaciones de la Fórmula (I), donde  $R_2$  es  $OR_a$  y  $R_8$  es H, se proporciona un compuesto con la Fórmula (I-d):



15 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, donde - - -,  $R_3$ ,  $R_7$  y  $R_a$  son como se definen en la presente memoria y además, donde  $R_b$  es alquilo de  $C_1$ - $C_4$  opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, cada caso de - - - entre  $C_5$  y  $C_6$ , y entre  $C_6$  y  $C_7$  no se encuentra presente, y el H del  $C_5$  está en posición  $\alpha$ . En determinadas realizaciones, cada caso de - - - entre  $C_5$  y  $C_6$ , y entre  $C_6$  y  $C_7$  no se encuentra presente, y el H del  $C_5$  está en posición  $\beta$ . En determinadas realizaciones, cada caso de - - - entre  $C_{16}$  y  $C_{17}$  no se encuentra presente y  $R_1$  está en posición  $\beta$ .

20

[0066] En determinadas realizaciones de la Fórmula (I), donde  $R_7$  es H, se proporciona un compuesto con la Fórmula (I-e):

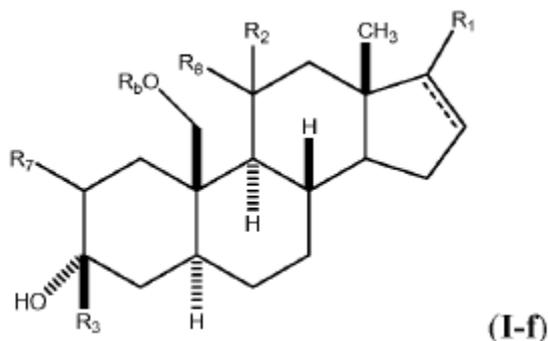


25 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, donde - - -,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_8$  son como se definen en la presente memoria y, además, donde  $R_b$  es alquilo de  $C_1$ - $C_4$  opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones,

cada caso de - - - entre C5 y C6, y entre C6 y C7 no se encuentra presente, y el H del C5 está en posición  $\alpha$ . En determinadas realizaciones, cada caso de - - - entre C5 y C6, y entre C6 y C7 no se encuentra presente, y el H del C5 está en posición  $\beta$ . En determinadas realizaciones, cada caso de - - - entre C16 y C17 no se encuentra presente y  $R_1$  está en posición  $\beta$ .

5

[0067] En determinadas realizaciones de la Fórmula (I), donde cada caso de - - - no se encuentra presente y el H del C5 está en posición  $\alpha$ , se proporciona un compuesto con la Fórmula (I-f):

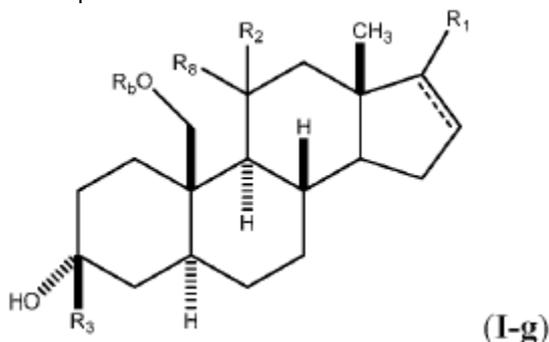


10

o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, donde  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_7$  y  $R_8$  son como se definen en la presente memoria y, además, donde  $R_b$  es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, cada caso de - - - entre C16 y C17 no se encuentra presente y  $R_1$  está en posición  $\beta$ .

15

[0068] En determinadas realizaciones de la Fórmula (I), donde  $R_7$  es H, se proporciona un compuesto con la Fórmula (I-g), siendo esta la fórmula que define la presente invención:

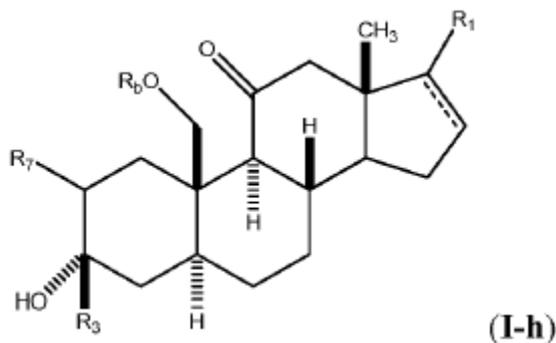


20

o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, donde  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_8$  son como se definen en la presente memoria y, además, donde  $R_b$  es metilo. En determinadas realizaciones, cada caso de - - - entre C16 y C17 no se encuentra presente y  $R_1$  está en posición  $\beta$ .

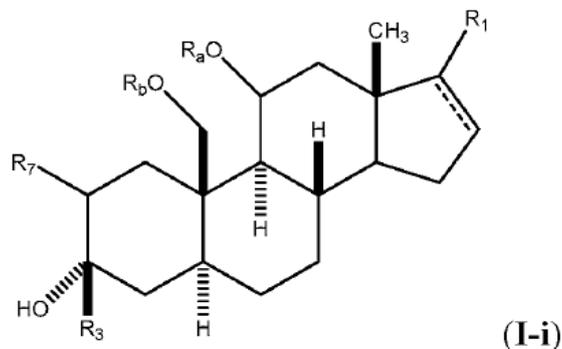
25

[0069] En determinadas realizaciones de la Fórmula (I), donde  $R_2$  es =O, se proporciona un compuesto con la Fórmula (I-h):



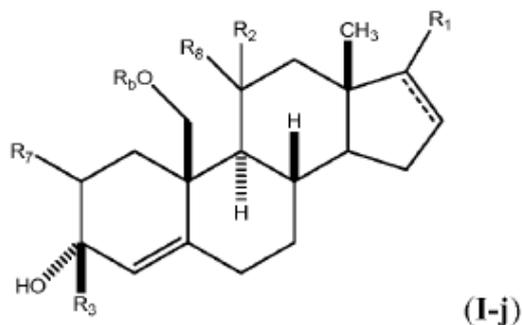
o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, donde  $R_3$  y  $R_7$  son como se definen en la presente memoria y, además, donde  $R_b$  es alquilo de  $C_1$ - $C_4$  opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, cada caso de - - - entre C16 y C17 no se encuentra presente y  $R_1$  está en posición  $\beta$ .

5 [0070] En determinadas realizaciones de la Fórmula (I), donde  $R_2$  es  $OR_a$ , se proporciona un compuesto con la Fórmula (I-i):



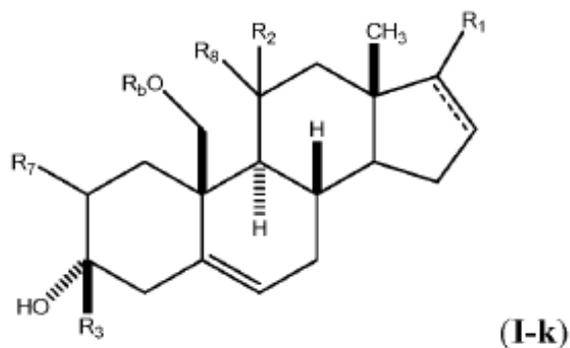
10 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, donde  $R_a$ ,  $R_3$  y  $R_7$  son como se definen en la presente memoria y, además, donde  $R_b$  es alquilo de  $C_1$ - $C_4$  opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, cada caso de - - - entre C16 y C17 no se encuentra presente y  $R_1$  está en posición  $\beta$ .

15 [0071] En determinadas realizaciones de la Fórmula (I), donde - - - representa un enlace C-C adicional, lo que da lugar a un enlace C=C entre C4 y C5, se proporciona un compuesto con la Fórmula (I-j):



20 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, donde  $R_3$ ,  $R_2$ ,  $R_7$  y  $R_8$  son como se definen en la presente memoria y, además, donde  $R_b$  es alquilo de  $C_1$ - $C_4$  opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, cada caso de - - - entre C16 y C17 no se encuentra presente y  $R_1$  está en posición  $\beta$ .

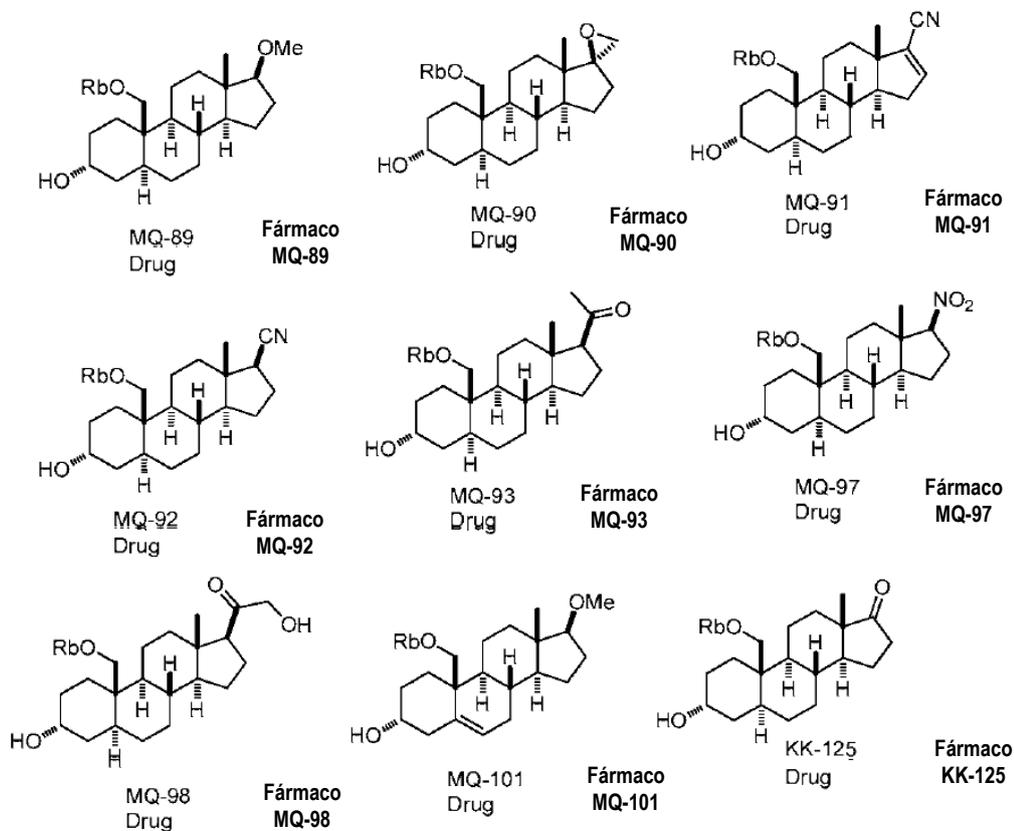
25 [0072] En determinadas realizaciones de la Fórmula (I), donde - - - representa un enlace C-C adicional, lo que da lugar a un enlace C=C entre C5 y C6, se proporciona un compuesto con la Fórmula (I-k):



o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, donde  $R_3$ ,  $R_2$ ,  $R_7$  y  $R_8$  son como se definen en la presente memoria y, además, donde  $R_b$  es alquilo de  $C_1$ - $C_4$  opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, cada caso de - - - entre C16 y C17 no se encuentra presente y  $R_1$  está en posición  $\beta$ .

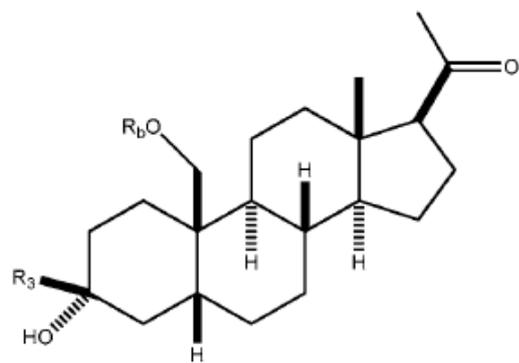
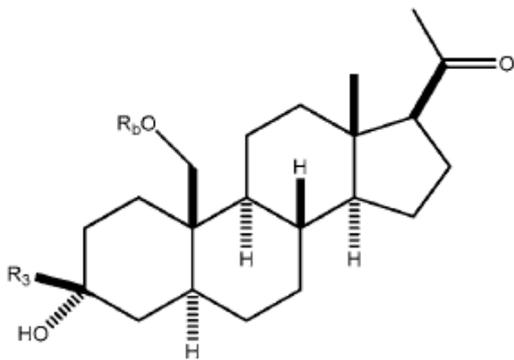
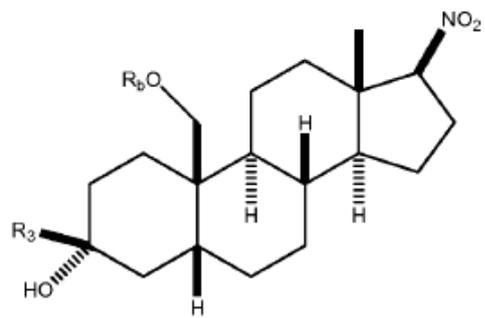
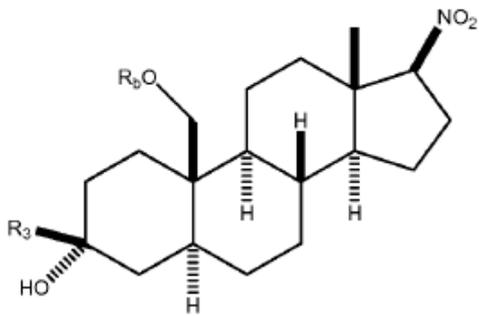
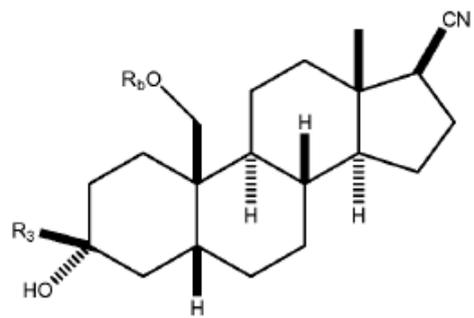
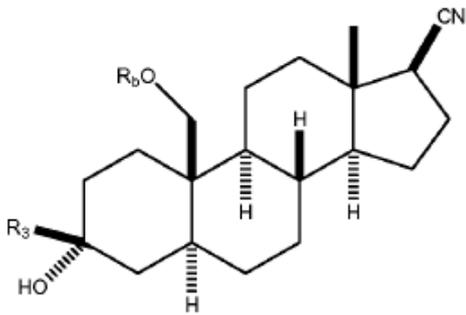
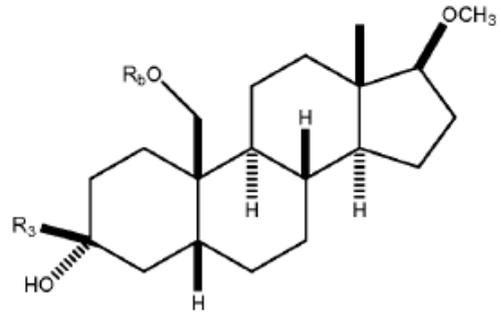
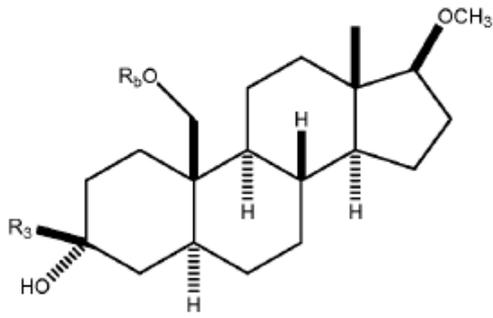
5 [0073] Se ha de señalar que, en una o más realizaciones preferidas detalladas más arriba,  $R_1$  se puede, en concreto, seleccionar de entre metoxi (o más generalmente, alcoxi de cadena corta, como por ejemplo,  $-O-(C_1-C_4)$ ), o si no, se puede seleccionar de entre  $CH_3C(O)-$  o  $HOCH_2C(O)-$  (o más generalmente, carbonilo-alquilo de cadena corta sustituido o no sustituido, como por ejemplo,  $(C_1-C_4)C(O)-$ , donde uno o más de los átomos de carbono están opcionalmente sustituidos, por ejemplo, con un grupo hidroxilo). Por otra parte,  $R_1$  se puede seleccionar de entre nitro o ciano, con un  $C=C$  opcional situado entre C16 y C17. En otra realización más, C17 puede ser un carbono carbonílico (es decir,  $R_1$  es  $=O$ ), o puede formar parte de un anillo oxirano fusionado con el anillo D (es decir, con  $R_1$  siendo un sustituyente espirooxirano donde C17 es el átomo de carbono que ambos anillos tienen en común).

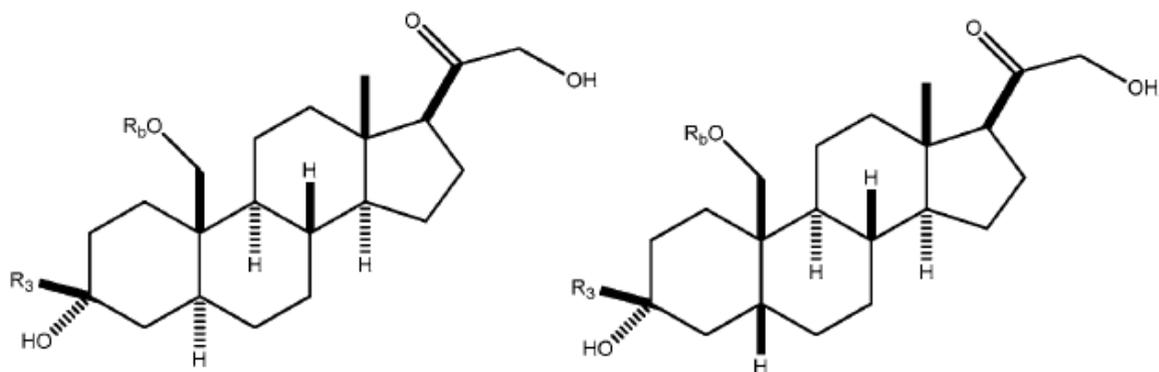
15 [0074] Algunos ejemplos de compuestos con la Fórmula (I) y que, con la excepción del compuesto MQ-101, son compuestos preferidos con la Fórmula (I-g) de la presente invención incluyen, entre otros:



20 y sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, donde  $R_b$  es  $CH_3$ .

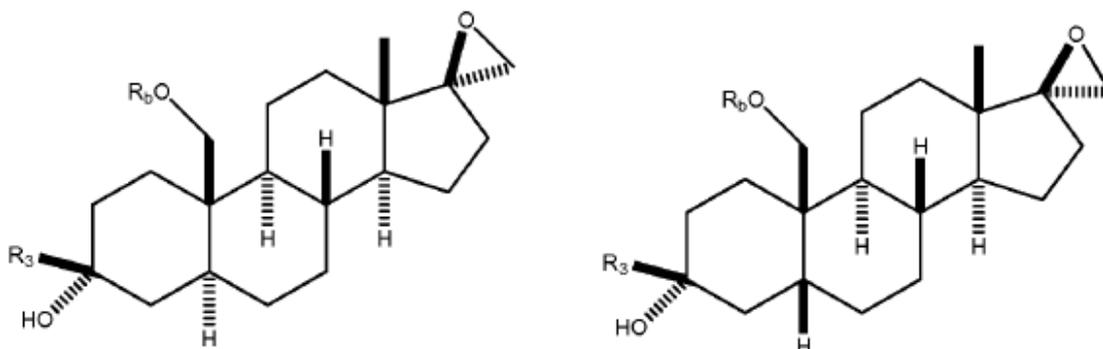
[0075] En determinadas realizaciones, el esteroide con la Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:





5 y sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, donde  $R_3$  es como se define más arriba y, en una realización concreta, es H, y además donde en esta u otra realización preferida  $R_b$  es  $CH_3$ .  
De las fórmulas anteriores, aquellas que tienen un átomo de H en  $\alpha$  en el C5 son compuestos preferidos con la Fórmula (I-g) y forman parte de la presente invención.

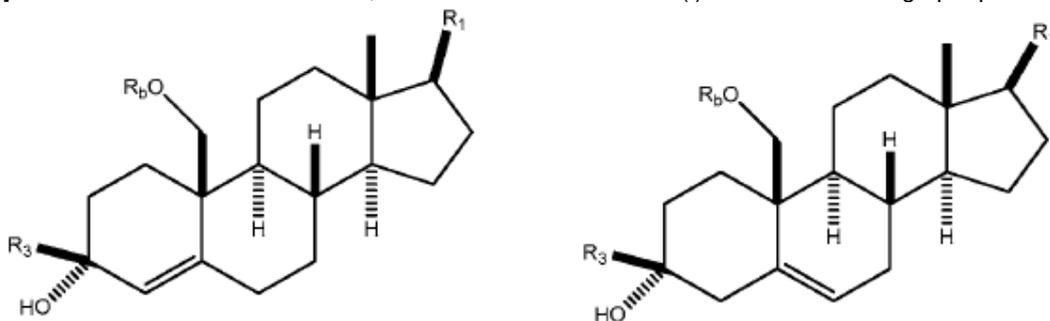
[0076] En determinadas realizaciones, el esteroide con la Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:



10

15 y sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, donde  $R_3$  es como se define más arriba y, en una realización concreta, es H y, además, donde en esta u otra realización preferida  $R_b$  es  $CH_3$ .  
De las fórmulas anteriores, la que tiene un átomo de H en  $\alpha$  en el C5 define los compuestos preferidos con la Fórmula (I-g) y forma parte de la presente invención.

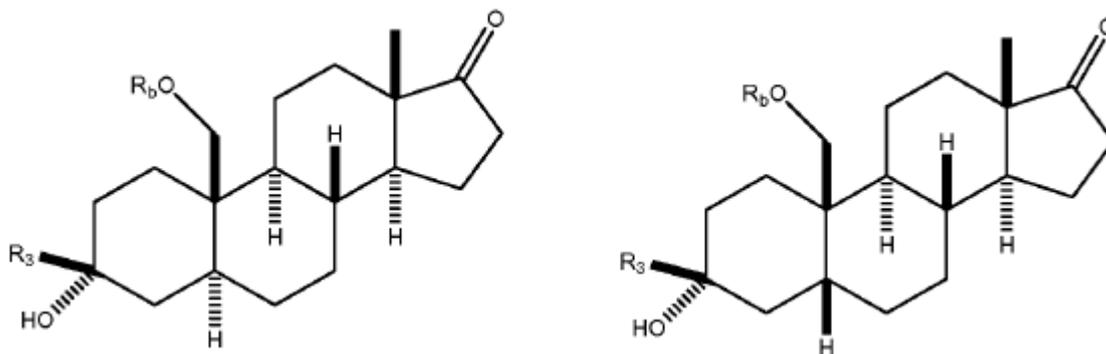
[0077] En determinadas realizaciones, el esteroide con la Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:



20

y sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, donde  $R_3$  y/o  $R_1$  son como se define más arriba y, en una realización concreta, es H y  $R_1$  es metoxi, y, además, donde en estas u otras realizaciones preferidas,  $R_b$  es  $CH_3$ .

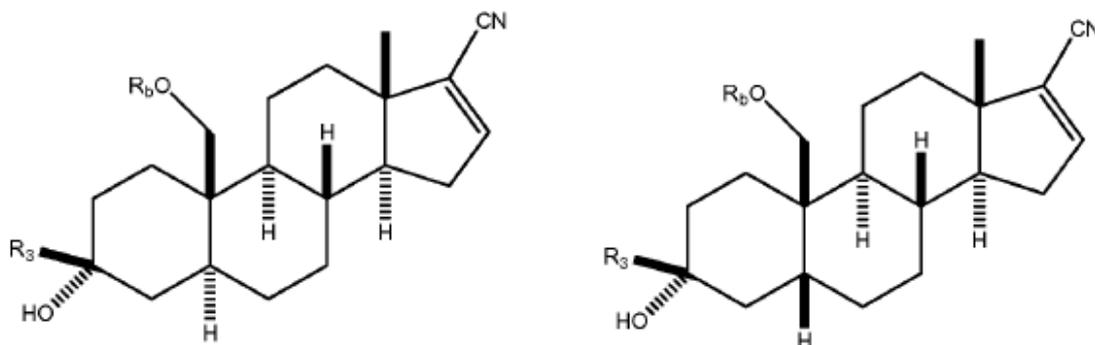
[0078] En determinadas realizaciones, el esteroide con la Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:



y sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, donde  $R_3$  es como se define más arriba y, en una realización concreta, es H, y, además, donde en esta u otra realización preferida,  $R_b$  es  $\text{CH}_3$ .

5 De las fórmulas anteriores, la que tiene un átomo de H en  $\alpha$  en el C5 define los compuestos preferidos con la Fórmula (I-g) y forma parte de la presente invención.

[0079] En determinadas realizaciones, el esteroide con la Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:



10

y sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, donde  $R_3$  es como se define más arriba y, en una realización concreta, es H, y, además, donde en esta u otra realización preferida,  $R_b$  es  $\text{CH}_3$ .

De las fórmulas anteriores, la que tiene un átomo de H en  $\alpha$  en el C5 define los compuestos preferidos con la Fórmula (I-g) y forma parte de la presente invención.

15

[0096] Como generalmente se define más arriba,  $R_1$  se selecciona de entre (alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-O, espirooxirano, ciano, =O, nitro, (alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_4$ )C(O) y HO(alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_4$ )C(O). En determinadas realizaciones,  $R_1$  está preferentemente en posición  $\beta$  (cuando no es =O o cuando no hay un C=C entre C16 y C17). En determinadas realizaciones,  $R_1$  se selecciona de entre (alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-O (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi), espirooxirano, ciano, =O, nitro, (alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_4$ )C(O) (por ejemplo,  $\text{CH}_3\text{C(O)}$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C(O)}$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C(O)}$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C(O)}$ ) y HO(alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_4$ )C(O) (por ejemplo,  $\text{HOCH}_2\text{C(O)}$ ,  $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{C(O)}$ ,  $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C(O)}$ ,  $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C(O)}$ ). En determinadas realizaciones, alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_4$  es metilo y, por lo tanto,  $R_1$  se selecciona de entre metoxi, espirooxirano, ciano, =O, nitro,  $\text{CH}_3\text{C(O)}$ - y  $\text{HOCH}_2\text{C(O)}$ -.

20

25

[0098] Como se define generalmente más arriba,  $R_2$  es =O, H u  $\text{OR}_a$ , donde  $R_a$  se selecciona de entre H, alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_4$  opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido, con el requisito de que cuando  $R_2$  es =O,  $R_8$  no se encuentra presente. En determinadas realizaciones,  $R_2$  es =O y  $R_8$  no se encuentra presente. En determinadas realizaciones,  $R_2$  es H. En determinadas realizaciones,  $R_2$  es  $\text{OR}_a$ . En determinadas realizaciones,  $R_2$  es  $\text{OR}_a$  y  $R_a$  es alquilo de  $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$  o  $\text{C}_4$  (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido, bencilo opcionalmente sustituido, o alquilo de  $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$  o  $\text{C}_4$  sustituido con O-arilo, como O-bencilo. En determinadas realizaciones,  $R_2$  es  $\text{OR}_a$  y  $R_a$  es arilo opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones,  $R_2$  es  $\text{OR}_a$  y  $R_a$  es H.

30

35

[0099] Como se define generalmente más arriba,  $R_4$  es H o alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_4$  no sustituido. En determinadas realizaciones,  $R_4$  es H. En determinadas realizaciones,  $R_4$  es alquilo de  $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$  o  $\text{C}_4$  (por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo o *n*-butilo) no sustituido.

40

[00100] Como se define generalmente más arriba,  $R_5$  es alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_4$  sustituido, alqueno de  $\text{C}_2\text{-C}_4$  opcionalmente sustituido o alquino de  $\text{C}_2\text{-C}_4$  opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones,  $R_5$  es alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_4$  sustituido y en particular, es alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_4$  sustituido con alcoxi. En otras realizaciones concretas,  $R_5$  es metilo sustituido y, más en concreto, es metilo sustituido con alcoxi (o aún más en concreto, es  $-\text{CH}_2\text{-OR}_b$ , donde  $R_b$  es alquilo

de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o, incluso aún más en concreto, es -CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>). En otras realizaciones, R<sub>5</sub> es alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, R<sub>5</sub> es alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido.

[00101] Como se define generalmente más arriba, R<sub>6</sub> es H, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido o alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, R<sub>6</sub> es H. En determinadas realizaciones, R<sub>6</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> o C<sub>4</sub> (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, R<sub>6</sub> es alcoxi de C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> o C<sub>4</sub> (por ejemplo, metoxi, etoxi, *n*-propiloxi, isopropiloxi o *n*-butoxi) opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, cuando R<sub>6</sub> es un grupo que no contiene H, R<sub>6</sub> está en posición α (hacia abajo). Sin embargo, en determinadas realizaciones, cuando R<sub>6</sub> es un grupo que no contiene H, R<sub>6</sub> está en posición β (hacia arriba).

[00102] Como se define generalmente más arriba, R<sub>7</sub> es H, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido o un anillo de morfolina opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, R<sub>7</sub> es H. En determinadas realizaciones, R<sub>7</sub> es alcoxi de C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> o C<sub>4</sub> (por ejemplo, metoxi, etoxi, *n*-propiloxi, isopropiloxi o *n*-butoxi) opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, R<sub>7</sub> es un anillo de morfolina opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, cuando R<sub>7</sub> es un grupo que no contiene H, R<sub>7</sub> está en posición α (hacia abajo). Sin embargo, en determinadas realizaciones, cuando R<sub>7</sub> es un grupo que no contiene H, R<sub>7</sub> está en posición β (hacia arriba).

[00103] Como se define generalmente más arriba, R<sub>8</sub>, cuando está presente, es H o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, R<sub>8</sub> es H. En determinadas realizaciones, R<sub>8</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> o C<sub>4</sub> (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, cuando R<sub>8</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido, R<sub>8</sub> está en posición α (hacia abajo). En determinadas realizaciones, cuando R<sub>8</sub> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido, R<sub>8</sub> está en posición β (hacia arriba).

[00104] En determinadas realizaciones, R<sub>2</sub> y R<sub>8</sub> son ambos H. En determinadas realizaciones, R<sub>2</sub> es OR<sub>a</sub> y R<sub>8</sub> es H.

[00105] Como se define generalmente más arriba, - - - indica un enlace C-C adicional opcional, lo que da lugar a un enlace C=C entre C<sub>4</sub> y C<sub>5</sub>, o entre C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub>, con el requisito de que cuando está presente, el sustituyente H en el C<sub>5</sub> no se encuentra presente. En determinadas realizaciones, el enlace C-C adicional no se encuentra presente, y el hidrógeno en el C<sub>5</sub> está en posición α o β. En determinadas realizaciones, el enlace C-C adicional no se encuentra presente, y el hidrógeno en el C<sub>5</sub> está en posición α (hacia abajo). En determinadas realizaciones, el enlace C-C adicional no se encuentra presente, y el hidrógeno en el C<sub>5</sub> está en posición β (hacia arriba). En determinadas realizaciones, - - - indica un enlace C-C adicional, lo que da lugar a un enlace C=C entre C<sub>4</sub> y C<sub>5</sub>. En determinadas realizaciones, - - - indica un enlace C-C adicional, lo que da lugar a un enlace C=C entre C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub>.

[00106] Como se define generalmente más arriba, - - - indica un enlace C-C adicional opcional, lo que da lugar a un enlace C=C entre C<sub>16</sub> y C<sub>17</sub>, con el requisito de que cuando está presente, R<sub>1</sub> no es ni =O ni espirooxirano. En determinadas realizaciones, el enlace C-C adicional no se encuentra presente (es decir, no hay un enlace C=C) y por lo tanto, R<sub>1</sub> puede estar en posición α o β. En determinadas realizaciones, el enlace C-C adicional no se encuentra presente, y R<sub>1</sub> está en posición α (hacia abajo). En determinadas realizaciones, el enlace C-C adicional no se encuentra presente, y R<sub>1</sub> está en posición β (hacia arriba).

## 2. Métodos de preparación y composiciones farmacéuticas

[00123] Cabe señalar que los compuestos o esteroides de la presente descripción, y en concreto los compuestos de la presente invención definidos por la Fórmula (I-g), pueden, en diversas realizaciones, estar preparados o utilizarse conforme a los medios generalmente conocidos en la técnica. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, los esteroides de la presente descripción se pueden preparar o utilizar en forma de sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico como, por ejemplo, cuando R<sub>7</sub> es un anillo de morfolina opcionalmente sustituido. Entre las formas de sal adecuadas se incluyen, entre otras, las sales de citrato o cloruro.

[00124] En diversas realizaciones de la presente descripción, se describe una composición farmacéutica que puede comprender un esteroide o una combinación de dos o más de estos conforme a las fórmulas de la presente descripción. Los compuestos o esteroides de la presente descripción, así como las diversas formas de sal y otras formas aceptables desde el punto de vista farmacéutico, por ejemplo, solvatos y/o hidratos de compuestos descritos en la presente memoria, y las composiciones farmacéuticas que los contienen, por lo general se pueden preparar mediante métodos y técnicas conocidos en la técnica y/o descritos en los ejemplos proporcionados en la presente memoria. En la medida en que tales composiciones farmacéuticas comprenden compuestos con la Fórmula (I-g) conforme a la presente invención, dichas composiciones también forman parte de la presente invención.

[00125] Sin querer estar limitados por ninguna teoría determinada, los compuestos o esteroides de la presente descripción son útiles para potenciar la acción del GABA en los receptores GABA<sub>A</sub>, y de este modo inducen la anestesia o tratan trastornos relacionados con la función del GABA (por ejemplo, el insomnio, trastornos del estado de ánimo, trastornos convulsivos, trastornos de ansiedad o síntomas del síndrome de abstinencia por alcoholismo) en un sujeto, por ejemplo, una persona, y se administran preferentemente en la forma de una composición farmacéutica que

comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la presente descripción y opcionalmente, un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico o farmacológico.

5 [00126] En un aspecto, se proporciona un método para inducir la anestesia en un sujeto que lo necesita. Dicho método comprende la administración al sujeto de una cantidad eficaz desde el punto de vista terapéutico de uno o más de los esteroides mencionados más arriba, o sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, o una composición farmacéutica de estos.

10 [00127] En otro aspecto, se proporciona un método para tratar trastornos relacionados con la función del GABA en un sujeto que lo necesita. Dicho método comprende la administración al sujeto de una cantidad eficaz desde el punto de vista terapéutico de uno o más de los esteroides mencionados más arriba, o sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, o una composición farmacéutica de estos. En determinadas realizaciones, el trastorno se selecciona del grupo que consiste en insomnio, trastornos del estado de ánimo, trastornos convulsivos, ansiedad o síntomas del síndrome de abstinencia por alcoholismo.

15 [00128] En una realización de la presente descripción, la cantidad de compuesto eficaz desde el punto de vista terapéutico va de aproximadamente 5 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, de aproximadamente 5 mg/kg a aproximadamente 18 mg/kg, de aproximadamente 5 mg/kg a aproximadamente 16 mg/kg, de aproximadamente 5 mg/kg a aproximadamente 14 mg/kg, de aproximadamente 5 mg/kg a aproximadamente 12 mg/kg, de aproximadamente 5 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, de aproximadamente 6 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, de aproximadamente 6 mg/kg a aproximadamente 9 mg/kg, de aproximadamente 7 mg/kg a aproximadamente 9 mg/kg o de aproximadamente 8 mg/kg a aproximadamente 16 mg/kg. En determinadas realizaciones, la cantidad eficaz de compuesto desde el punto de vista terapéutico es aproximadamente 8 mg/kg. Se apreciará que los intervalos de dosis descritos en la presente memoria sirven de guía para administrar a un adulto las composiciones farmacéuticas proporcionadas. Un facultativo o un experto en la materia pueden determinar la cantidad que se ha de administrar, por ejemplo, a un niño o a un adolescente, y esta puede ser inferior o la misma que la administrada a un adulto.

20 [00129] La cantidad exacta de un compuesto necesaria para lograr una cantidad eficaz será distinta entre sujetos, dependiendo, por ejemplo, de la especie, la edad y el estado general del sujeto, la identidad del/los compuesto(s) concreto(s), el modo de administración, etc. La dosis deseada se puede administrar tres veces al día, dos veces al día, una vez al día, cada dos días, cada tres días, cada semana, cada dos semanas, cada tres semanas o cada cuatro semanas. En determinadas realizaciones, la dosis deseada se puede administrar mediante más de una administración (por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce o más administraciones).

30 [00130] También se apreciará que un compuesto o una composición, tal y como se describen en la presente memoria, se pueden administrar en combinación con uno o más agentes adicionales activos desde el punto de vista terapéutico. Los compuestos o composiciones se pueden administrar en combinación con agentes adicionales activos desde el punto de vista terapéutico que mejoren su biodisponibilidad, mejoren y/o modifiquen su metabolismo, inhiban su excreción y/o modifiquen su distribución en el organismo.

35 [00131] El compuesto o composición se puede administrar simultáneamente con, antes de, o después de, uno o más agentes adicionales activos desde el punto de vista terapéutico. En general, cada agente se administrará a una dosis y/o con la pauta determinada para ese agente. También se apreciará que el agente adicional activo desde el punto de vista terapéutico utilizado en esta combinación se puede administrar conjuntamente en una composición única o se puede administrar por separado en composiciones distintas. Para la combinación concreta que hay que emplear en una pauta de administración se tendrá en cuenta la compatibilidad del compuesto de la invención con el agente adicional activo desde el punto de vista terapéutico y/o el efecto terapéutico que se desea lograr. En general, se prevé que los agentes adicionales activos desde el punto de vista terapéutico utilizados en combinación se administren en concentraciones que no sobrepasen las concentraciones a las que se administran individualmente. En algunas realizaciones, las concentraciones utilizadas en combinación serán más bajas que las utilizadas individualmente. Algunos ejemplos de agentes activos desde el punto de vista terapéutico son: moléculas orgánicas pequeñas como fármacos (por ejemplo, compuestos autorizados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. (*US Food and Drug Administration*) previstos en el Código de Regulaciones Federales [CRF]), péptidos, proteínas, carbohidratos, monosacáridos, oligosacáridos, polisacáridos, nucleoproteínas, mucoproteínas, lipoproteínas, proteínas o polipéptidos sintéticos, moléculas pequeñas unidas a proteínas, glucoproteínas, esteroides, ácidos nucleicos, ADN, ARN, nucleótidos, nucleósidos, oligonucleótidos, oligonucleótidos antisentido, lípidos, hormonas, vitaminas y células.

40 [00132] La composición farmacéutica también puede estar en combinación con al menos un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacológico. El vehículo, que en la técnica también se conoce como excipiente, auxiliar, adyuvante o diluyente, es cualquier sustancia inerte desde el punto de vista farmacéutico que confiere una consistencia o forma adecuada a la composición, y que no reduce la eficacia terapéutica de los compuestos. El vehículo es «aceptable desde el punto de vista farmacéutico o farmacológico» si cuando se administra a un mamífero o persona, según proceda, no produce reacciones adversas o alérgicas, ni ninguna otra reacción no deseada.

[00133] Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos o esteroides de la presente descripción pueden estar formuladas de cualquier manera convencional. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida. Las composiciones de la descripción se pueden formular para cualquier vía de administración, siempre que se pueda acceder al tejido de destino por esa vía. Entre las vías de administración adecuadas se encuentran, entre otras: la administración por vía oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa, intraarterial, subcutánea, rectal, intramuscular, intraorbitaria, intracapsular, intravertebral, intraperitoneal o intraesternal), tópica (nasal, transdérmica, intraocular), intravesical, intratecal, entérica, pulmonar, intralinfática, intracavitaria, vaginal, transuretral, intradérmica, auricular, intramamaria, bucal, ortotópica, intratraqueal, intralesional, percutánea, endoscópica, transmucosal, sublingual e intestinal. En determinadas realizaciones, la administración se realiza por vía oral. En determinadas realizaciones, la administración se realiza por vía parenteral. En determinadas realizaciones, la administración se realiza por vía intravenosa.

[00134] Los vehículos aceptables desde el punto de vista farmacéutico para el uso en las composiciones de la presente descripción son bien conocidos por los expertos en la técnica y se seleccionan con base en diversos factores, incluidos, entre otros: el compuesto específico utilizado y su concentración, la estabilidad y la biodisponibilidad prevista; la enfermedad, el trastorno o la afección tratados con la composición; el sujeto, su edad, tamaño y estado general; y/o la vía de administración. Los expertos en la técnica pueden determinar fácilmente los vehículos adecuados. (Véase, por ejemplo, J. G. Nairn, en: «Remington's Pharmaceutical Science» (A. Gennaro, ed.), Mack Publishing Co., Easton, Pa., (1985), págs. 1492-1517.)

[00135] Las composiciones se pueden formular como comprimidos, polvos dispersables, píldoras, cápsulas, cápsulas de gelatina, comprimidos oblongos, geles, liposomas, gránulos, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, elixires, pastillas, caramelos, o cualquier otra forma farmacéutica que se pueda administrar por vía oral. Las técnicas y composiciones para preparar formas farmacéuticas por vía oral útiles en la presente descripción están descritas en los siguientes ejemplos de referencias. 7 «Modern Pharmaceutics», capítulos 9 y 10 (Banker & Rhodes, Editors, 1979); Lieberman *et al.*, «Pharmaceutical Dosage Forms»: «Tablets» (1981); y Ansel, «Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms», 2.<sup>a</sup> edición (1976).

[00136] Las composiciones de la presente descripción diseñadas para su administración por vía oral comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de la descripción en un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Algunos vehículos adecuados para formas farmacéuticas sólidas son: glúcidos, almidones y otras sustancias convencionales como la lactosa, el talco, la sucrosa, la gelatina, la carboximetilcelulosa, el agar, el manitol, el sorbitol, el fosfato de calcio, el carbonato de calcio, el carbonato de sodio, el caolín, el ácido algínico, la acacia, el almidón de maíz, el almidón de patata, la sacarina de sodio, el carbonato de magnesio, el tragacanto, la celulosa microcristalina, el dióxido de silicio coloidal, la croscarmelosa de sodio, el talco, el estearato de magnesio y el ácido esteárico. Además, dichas composiciones farmacéuticas sólidas pueden estar sin recubrir o se pueden recubrir mediante técnicas conocidas (por ejemplo, para retrasar la desintegración y la absorción).

[00137] Los compuestos y esteroides de la presente descripción también se pueden formular para su administración por vía parenteral (por ejemplo, formulados para su inyección por vía intravenosa, intrarterial, subcutánea, rectal, subcutánea, intramuscular, intraorbital, intracapsular, intravertebral, intraperitoneal o intraesternal). Las composiciones de la presente descripción para administración por vía parenteral comprenden una cantidad eficaz del compuesto en un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Entre las formas farmacéuticas adecuadas para la administración por vía parenteral se incluyen las soluciones, las suspensiones, las dispersiones, las emulsiones o cualquier otra forma farmacéutica que se pueda administrar por vía parenteral. Las técnicas y las composiciones para preparar formas farmacéuticas por vía parenteral son conocidas en la técnica. Normalmente, las formulaciones por vía parenteral son estériles o se esterilizan antes de la administración.

[00138] Algunos vehículos adecuados que se utilizan para la formulación de formas farmacéuticas líquidas para la administración por vía oral o parenteral son disolventes polares no acuosos aceptables desde el punto de vista farmacéutico como aceites, alcoholes, amidas, ésteres, éteres, cetonas, hidrocarburos y mezclas de estos, así como agua, soluciones salinas, soluciones de dextrosa (por ejemplo, DW5), soluciones de electrolitos o cualquier otro líquido acuoso aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[00139] Algunos disolventes adecuados polares no acuosos aceptables desde el punto de vista farmacéutico son, entre otros: alcoholes (por ejemplo,  $\alpha$ -glicerol formal,  $\beta$ -glicerol formal, 1,3-butilenglicol, alcoholes alifáticos o aromáticos que tienen de 2 a 30 átomos de carbono, como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, *t*-butanol, hexanol, octanol, hidrato de amileno, alcohol bencílico, glicerina [glicerol], glicol, hexilenglicol, alcohol tetrahidrofurfurílico, alcohol laurílico, alcohol cetílico o alcohol estearílico, ésteres de ácidos grasos de alcoholes grasos como polialquilenglicoles [por ejemplo, polipropilenglicol, polietilenglicol], sorbitán, sucrosa y colesterol); amidas (por ejemplo, dimetilacetamida [DMA], benzoato de bencilo DMA, dimetilformamida, *N*-hidroxietyl-lactamida, *N,N*-dimetilacetamida, 2-pirrolidinona, 1-metil-2-pirrolidinona o polivinilpirrolidona); ésteres (por ejemplo, 1-metil-2-pirrolidinona, 2-pirrolidinona, ésteres de acetato como monoacetina, diacetina y triacetina, ésteres alifáticos o aromáticos como caprilato de etilo u octanoato de etilo, oleato de alquilo, benzoato bencílico, acetato bencílico, dimetilsulfóxido [DMSO], ésteres de glicerina como citratos o tartratos de mono-, di- o tri-glicerilo, benzoato de etilo, acetato de etilo, carbonato de etilo, lactato de etilo, oleato de etilo, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, ésteres de ácidos grasos de PEG, monoestearato de glicerilo, ésteres de glicéridos como

mono-, di- o tri-glicéridos, ésteres de ácidos grasos como miristrato de isopropilo, ésteres de ácidos grasos de PEG como PEG-hidroxiolateo y PEG-hidroxiestearato, *N*-metilpirrolidiona, Pluronic 60, poliésteres oleicos de polioxietileno sorbitol como polioleato 2-4 de sorbitol polietoxilado 30-60, monooleato de polioxietileno 15-20, mono(12-hidroxiestearato) de polioxietileno 15-20 y monoricinoleato de polioxietileno 15-20, ésteres de polioxietileno-sorbitán [como monooleato de polioxietileno-sorbitán, monopalmitato de polioxietileno-sorbitán, monolaurato de polioxietileno-sorbitán, monoestearato de polioxietileno-sorbitán y Polysorbate® 20, 40, 60 o 80 de ICI Americas, Wilmington, Delaware, EE.UU.], polivinilpirrolidona, ésteres de ácidos grasos modificados con alquilenoxi [como aceite de ricino hidrogenado con polioxilo 40, ciclodextrinas o ciclodextrinas modificadas (por ejemplo, β-hidroxiopropilciclodextrina)], ésteres de ácidos grasos de sacáridos [es decir, el producto de condensación de un monosacárido (por ejemplo, pentosas, como ribosa, ribulosa, arabinosa, xilosa, lixosa y xilulosa, hexosas como glucosa, fructosa, galactosa, manosa y sorbosa, triosas, tetrasas, heptosas y octosas), disacáridos (por ejemplo, sucrosa, maltosa, lactosa y trehalosa), u oligosacáridos o mezclas de estos con ácido(s) graso(s) de C<sub>4</sub>-C<sub>22</sub> (por ejemplo, ácidos grasos saturados como ácido caprílico, ácido cáprico, ácido laurico, ácido mirístico, ácido palmítico y ácido esteárico, y ácidos grasos insaturados como ácido palmítico, ácido oleico, ácido eláidico, ácido erúxico y ácido linoleico), o ésteres de esteroides]; alquilo, arilo o éteres cíclicos que tienen de 2 a 30 átomos de carbono [por ejemplo, dietil éter, tetrahidrofurano, dimetil isosorbida, dietilenglicol monoetil éter]; glicofurolo (alcohol tetrahidrofurfurílico polietilenglicol éter); cetonas que tienen de 3 a 30 átomos de carbono (por ejemplo, acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona); hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos que tienen de 4 a 30 átomos de carbono (por ejemplo, benceno, ciclohexano, diclorometano, dioxolano, hexano, *n*-decano, *n*-dodecano, *n*-hexano, sulfolano, tetrametilensulfona, tetrametilensulfóxido, tolueno, dimetilsulfóxido [DMSO] o tetrametilensulfóxido); aceites de origen mineral, vegetal, animal, esencial o sintético (por ejemplo, aceites minerales como hidrocarburos alifáticos o de cera, hidrocarburos aromáticos, mezcla de hidrocarburos alifáticos y aromáticos, y aceite de parafina refinado, aceites vegetales como aceite de linaza, de tung, de cártamo, de soja, de ricino, de semilla de algodón, de maní, de colza, de coco, de palma, de oliva, de maíz, de germen de maíz, de sésamo, pérsico y de cacahuete, y glicéridos como mono-, di- o triglicéridos, aceites animales como aceites de pescado, marino, de esperma, de hígado de bacalao, de halibut y bacalao, de escualeno, de escualano y de hígado de tiburón, aceites oleicos, y aceite de ricino polioxielilado); haluros de alquilo o arilo que tienen de 1 a 30 átomos de carbono y opcionalmente más de un sustituyente halógeno; cloruro de metileno; monoetanolamina; bencina de petróleo; trolamina; ácidos grasos poliinsaturados ω-3 (por ejemplo, ácido α-linolénico, ácido eicosapentaenoico, ácido docosapentaenoico o ácido docosahexaenoico); éster de poliglicol del ácido 12-hidroxiesteárico y polietilenglicol (Solutol® HS-15 de BASF, Ludwigshafen, Alemania); polioxielilenglicerol; laurato de sodio; oleato de sodio; o monooleato de sorbitán.

[00140] Los expertos en la técnica conocen bien otros disolventes aceptables desde el punto de vista farmacéutico para su uso en la descripción, y se identifican en «The Handbook of Pharmaceutical Excipients» (American Pharmaceutical Association, Washington, D.C., EE.UU. y The Pharmaceutical Society of Great Britain, Londres, Reino Unido, 1968), «Modern Pharmaceutics» (G. Banker *et al.*, eds., 3.<sup>a</sup> ed.) (Marcel Dekker, Inc., Nueva York, EE.UU. 1995), «The Pharmacological Basis of Therapeutics» (Goodman & Gilman, McGraw Hill Publishing), «Pharmaceutical Dosage Forms» (H. Lieberman *et al.*, eds.) (Marcel Dekker, Inc., Nueva York, EE.UU. 1980), «Remington's Pharmaceutical Sciences» (A. Gennaro, ed., 19<sup>a</sup> ed.) (Mack Publishing, Easton, Pa., 1995), «The United States Pharmacopeia 24, The National Formulary 19» (National Publishing, Filadelfia, Pa., 2000), A. J. Spiegel *et al.* y «Use of Non aqueous Solvents in Parenteral Products», J. of Pharm. Sciences, Vol. 52, n.º 10, págs. 917-927 (1963).

[00141] Entre los disolventes preferidos se encuentran las ciclodextrinas o ciclodextrinas modificadas (por ejemplo, hidroxipropil-ciclodextrina), así como aceites ricos en triglicéridos, como, por ejemplo, el aceite de cártamo, el aceite de soja o mezclas de estos, y ésteres de ácidos grasos modificados con alquilenoxi, como el aceite de ricino hidrogenado polioxielilenado 40. Entre los triglicéridos disponibles en el mercado se incluyen el aceite de soja emulsionado Intralipid® (Kabi-Farmacia Inc., Estocolmo, Suecia), la emulsión Nutralipid® (McGaw, Irvine, California, EE.UU.), la emulsión Liposyn® II al 20% (una solución emulsionada grasa al 20% que contiene 100 mg de aceite de cártamo, 100 mg de aceite de soja, 12 mg de fosfoglicéridos de huevo y 25 mg de glicerina por cada ml de solución; Abbott Laboratories, Chicago, Illinois, EE.UU.), la emulsión Liposyn® III al 2% (una solución emulsionada grasa al 2% que contiene 100 mg de aceite de cártamo, 100 mg de aceite de soja, 12 mg de fosfoglicéridos de huevo y 25 mg de glicerina por cada ml de solución; Abbott Laboratories, Chicago, Illinois, EE.UU.), derivados del glicerol naturales o sintéticos que contienen el grupo docosahexaenoilo a concentraciones de entre el 25% y el 100% en peso con base en el contenido total de ácidos grasos (Dhasco® (de Martek Biosciences Corp., Columbia, Maryland, EE.UU.), DHA Maguro® (de Daito Enterprises, Los Ángeles, California, EE.UU.), Soyacal® y Travemulsion®.

[00142] En las composiciones de la descripción se pueden incluir componentes secundarios adicionales para diversos fines bien conocidos en la industria farmacéutica. Estos componentes por lo general imparten propiedades que potencian la retención del compuesto en el sitio de administración, protegen la estabilidad de la composición, regulan el pH, facilitan el procesamiento del compuesto para producir una forma farmacéutica, etc. Preferentemente, cada uno de estos componentes está individualmente presente en menos del 15% en peso de la composición total, más preferentemente en menos del 5% en peso, y aún más preferentemente en menos del 0,5% en peso de la composición total. Algunos componentes, como los materiales de relleno o los diluyentes, pueden constituir hasta un 90% en peso de la composición total, como es bien conocido en galénica. Algunos de estos aditivos son agentes crioprotectores para evitar la reprecipitación, tensoactivos, humectantes o emulsionantes (por ejemplo, lecitina, polisorbato-80, Tween® 80, Pluronic 60, estearato de polioxietileno), conservantes (por ejemplo, *p*-hidroxibenzoato de etilo), conservantes

microbianos (por ejemplo, alcohol bencílico, fenol, *m*-cresol, clorobutanol, ácido sórbico, timerosal y parabeno), agentes para ajustar el pH o tampones (por ejemplo, ácidos, bases, acetato de sodio, monolaurato de sorbitán), agentes para ajustar la osmolaridad (por ejemplo, glicerina), espesantes (por ejemplo, monoestearato de aluminio, ácido esteárico, alcohol cetílico, alcohol estearílico, goma guar, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, tristearina, ésteres de cera cetílica, polietilenglicol), colorantes, tintes, fluidificantes, siliconas no volátiles (por ejemplo, ciclometicona), arcillas (por ejemplo, bentonitas), adhesivos, agentes voluminizadores, condimentos, edulcorante, adsorbentes, materiales de relleno (por ejemplo, glúcidos como lactosa, sucrosa, manitol o sorbitol, celulosa o fosfato de calcio), diluyentes (por ejemplo, agua, solución salina, solución electrolítica), aglutinantes (por ejemplo, almidones como almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz o almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polivinilpirrolidona, glúcidos, polímeros, acacia), agentes desintegradores (por ejemplo, almidones como almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata o almidón de carboximetilo, polivinilpirrolidona reticulada, agar, ácido alginico o una sal de este como alginato de sodio, croscarmelosa de sodio o crospovidona), lubricantes (por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico o sales de estos como estearato de magnesio o polietilenglicol), agentes de recubrimiento (por ejemplo, soluciones concentradas de glúcidos incluidas la goma arábiga, el talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol o dióxido de titanio) y antioxidantes (por ejemplo, metabisulfito de sodio, bisulfito de sodio, sulfito de sodio, dextrosa, fenoles y tiofenoles).

[00143] La pauta de administración por estas vías puede ser continua o intermitente, dependiendo, por ejemplo, del estado fisiológico del paciente, de si la administración tiene fines terapéuticos o preventivos, y de otros factores que el experto en la materia conoce y puede evaluar.

[00144] Los expertos en la administración de anestésicos pueden determinar fácilmente la dosis y la pauta de administración de las composiciones farmacéuticas de la descripción, o ajustar a una dosis eficaz para el tratamiento del insomnio, los trastornos del estado de ánimo, los trastornos convulsivos, la ansiedad o síntomas del síndrome de abstinencia por alcoholismo. Se entiende que la dosis de los compuestos dependerá de la edad, el sexo, el estado de salud y el peso de quien la reciba, el tipo de tratamiento concomitante, si lo hubiera, la frecuencia del tratamiento y la naturaleza del efecto deseado. Para cualquier modo de administración, la cantidad real de compuesto administrado, así como la pauta posológica necesaria para lograr los efectos beneficiosos descritos en la presente memoria también dependerán, en parte, de factores como la biodisponibilidad del compuesto, el trastorno que se está tratando, la dosis terapéutica deseada y otros factores que resultarán obvios a los expertos en la materia. La dosis administrada a un animal y, en concreto, a una persona, en el contexto de la presente descripción, debe ser la suficiente para afectar a la respuesta terapéutica deseada en el animal durante un período razonable de tiempo. Preferentemente, una cantidad eficaz del compuesto, tanto si se administra por vía oral como por cualquier otra vía, es cualquier cantidad que produce una respuesta terapéutica deseada cuando se administra por esa vía. La dosis puede ser distinta dependiendo de la pauta posológica, que se puede ajustar según sea necesario para lograr el efecto terapéutico deseado. La dosis más preferida se adapta al sujeto específico, y el experto en la técnica la puede conocer y determinar sin realizar demasiados experimentos.

[00145] En una realización, las soluciones para administración por vía oral se preparan disolviendo el compuesto en cualquier disolvente aceptable desde el punto de vista farmacéutico en el que el compuesto se pueda disolver (por ejemplo, etanol o cloruro de metileno) para formar una solución. A la solución se añade, mientras esta se agita, un volumen adecuado de un vehículo que es una solución, como  $\beta$ -hidroxipropil-ciclodextrina, para formar una solución aceptable desde el punto de vista farmacéutico que se administra por vía oral a un paciente. Si se desea, tales soluciones se pueden formular para que contengan una cantidad mínima de etanol, o para no tenerlo, pues en la técnica se sabe que puede ocasionar efectos fisiológicos adversos cuando se administra a determinadas concentraciones en formulaciones por vía oral.

[00146] En otra realización, el polvo o los comprimidos para administración por vía oral se preparan disolviendo el compuesto en cualquier disolvente aceptable desde el punto de vista farmacéutico en el que el compuesto se pueda disolver (por ejemplo, etanol o cloruro de metileno) para formar una solución. El disolvente se ha de poder opcionalmente evaporar cuando la solución se seca al vacío. Se puede añadir un vehículo adicional a la solución antes del secado, como  $\beta$ -hidroxipropil-ciclodextrina. La solución resultante se seca al vacío para formar un vidrio. El vidrio se mezcla con un aglutinante para formar un polvo. El polvo se mezcla con materiales de relleno u otros agentes de compactación convencionales, y se procesa para formar un comprimido que se administra por vía oral a un paciente. El polvo también se puede añadir a cualquier vehículo líquido como los descritos más arriba para formar una solución, emulsión, suspensión, etc. para administración por vía oral.

[00147] Las emulsiones para administración por vía parenteral se pueden preparar disolviendo un compuesto en cualquier disolvente aceptable desde el punto de vista farmacéutico en el que el compuesto se pueda disolver (por ejemplo, etanol o cloruro de metileno) para formar una solución. A la solución se añade, mientras esta se agita, un volumen adecuado de un vehículo que es una emulsión, como las emulsiones Liposyn® II o Liposyn® III, para formar una emulsión aceptable desde el punto de vista farmacéutico que se administra por vía parenteral a un paciente.

[00148] Las emulsiones para administración por vía parenteral se pueden preparar disolviendo un compuesto en cualquier disolvente aceptable desde el punto de vista farmacéutico en el que el compuesto se pueda disolver (por

ejemplo, etanol o cloruro de metileno) para formar una solución. A la solución se añade, mientras esta se agita, un volumen adecuado de un vehículo que es una solución, como  $\beta$ -hidroxipropil-ciclodextrina, para formar una solución aceptable desde el punto de vista farmacéutico que se administra por vía parenteral a un paciente.

5 [00149] Si se desea, las emulsiones o soluciones descritas más arriba para su administración por vía oral o parenteral se pueden embalar en bolsas para infusión intravenosa, viales u otros recipientes convencionales en forma concentrada y diluida con cualquier líquido aceptable desde el punto de vista farmacéutico, como solución salina, para dar una concentración aceptable antes del uso como se conoce en la técnica.

10 [00150] Además, la invención también abarca kits (por ejemplo, envases farmacéuticos). Los kits proporcionados comprenden un compuesto de la invención (con la Fórmula **(I-g)**) y un recipiente (por ejemplo, un vial, ampolla, frasco, jeringa y/o envase dosificador, u otro recipiente adecuado). En algunas realizaciones, los kits proporcionados pueden opcionalmente incluir un segundo recipiente que comprende un vehículo farmacéutico para la dilución o suspensión de la composición farmacéutica o compuesto. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica o compuesto facilitados en el recipiente y el segundo recipiente se combinan para dar una forma farmacéutica unitaria.

15 [00151] Opcionalmente, en dichos kits de la invención se facilitan de manera adicional instrucciones de uso. Por lo general, dichas instrucciones pueden proporcionar, por ejemplo, instrucciones para la pauta posológica y la administración. En otras realizaciones, las instrucciones pueden además proporcionar datos adicionales relacionados con instrucciones específicas para determinados recipientes y/o sistemas de administración. Además, las instrucciones pueden proporcionar instrucciones específicas para su uso en combinación y/o en combinación con otro agente terapéutico.

### 3. DEFINICIONES

25 [00152] El término «esteroide», tal y como se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un compuesto orgánico que contiene en su estructura química base el sistema de anillos ciclopenta[*a*]fenantreno.

30 [00153] Tal y como se utiliza en la presente memoria, el término «sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico» hace referencia a aquellas sales que, dentro del alcance del criterio médico sensato, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de personas y animales inferiores sin producir una toxicidad excesiva, irritación, respuestas alérgicas, etc., y son acordes con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, en *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19, Berge *et al.* describen con detalle sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Entre las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos de esta invención (con la Fórmula **(I-g)**) se incluyen aquellas que se derivan de bases y ácidos inorgánicos y orgánicos adecuados. Algunos ejemplos de sales de adición de ácidos no tóxicas aceptables desde el punto de vista farmacéutico son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos, como ácido clorhídrico, ácido hidrobromico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico, o con ácidos orgánicos, como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico, o mediante otros métodos utilizados en la técnica, como intercambio iónico. Otras sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico incluyen las sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etansulfonato, formato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, sulfato de laurilo, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, *p*-toluensulfonato, undecanoato, valerato, etc. Algunas sales derivadas de bases adecuadas incluyen las sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y  $N^+$ (alquilo de  $C_{1-4}$ )<sub>4</sub>. Algunas sales representativas de metales alcalinos o alcalinotérreos incluyen las sales de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, etc. Otras sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico incluyen, cuando proceda, cationes no tóxicos de amonio, de amonio cuaternario y de aminas formados con contraiones como haluros, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilos de cadena corta y sulfonato de arilo.

40 [00155] Tal y como se utiliza en la presente memoria, algunos «sujetos» a los que se les puede realizar la administración incluyen, entre otros: mamíferos, por ejemplo, personas (es decir, varón o hembra de cualquier grupo etario, por ejemplo, un sujeto pediátrico [por ejemplo, niño, adolescente] o un adulto [por ejemplo, adulto joven, adulto de mediana edad o adulto de edad avanzada]), otros primates (por ejemplo, macacos cangrejeros, macacos Rhesus) y mamíferos de interés disponibles en el mercado como ganado bovino, cerdos, caballos, ovejas, cabras, gatos y/o perros. En todos los aspectos y/o realizaciones de la invención, el sujeto es una persona.

55 [00156] Tal y como se utiliza en la presente memoria, una «cantidad eficaz desde el punto de vista terapéutico», «una cantidad suficiente» o «cantidad suficiente» de un compuesto significa el nivel, la cantidad o la concentración de compuesto necesarias para lograr una respuesta biológica deseada, por ejemplo, analgesia.

60 [00157] El término «saturado», tal y como se utiliza en la presente memoria, describe el estado en el que todos los enlaces de valencia disponibles de un átomo (especialmente carbono) están unidos a otros átomos.

- [00158] El término «insaturado», tal y como se utiliza en la presente memoria, hace referencia al estado en el que no todos los enlaces de valencia disponibles a lo largo de la cadena alquímica están unidos a otros átomos; en estos compuestos los enlaces adicionales normalmente forman enlaces dobles o triples (principalmente con carbono).
- 5 [00159] Cuando se da un intervalo de valores, se pretende abarcar cada valor y los subintervalos dentro del intervalo. Por ejemplo, con «alquilo de C<sub>1-4</sub>» se pretende abarcar, alquilo de C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>1-3</sub>, C<sub>1-2</sub>, C<sub>2-4</sub>, C<sub>2-3</sub> y C<sub>3-4</sub>, mientras que con «alquilo de C<sub>1-22</sub>» se pretende abarcar, por ejemplo, alquilo de C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, etc., así como alquilo de C<sub>1-21</sub>, C<sub>1-20</sub>, C<sub>1-15</sub>, C<sub>1-10</sub>, C<sub>2-20</sub>, C<sub>2-15</sub>, C<sub>2-10</sub>, C<sub>3-15</sub>, C<sub>3-10</sub>, etc.
- 10 [00160] Tal y como se utiliza en la presente memoria, el término «alquilo» hace referencia a un radical de un grupo hidrocarbonado saturado ramificado o de cadena recta que, en algunas realizaciones, tiene de 1 a 4 átomos de carbono («alquilo de C<sub>1-4</sub>») y, en otras realizaciones, de 1 a 22 átomos de carbono («alquilo de C<sub>1-22</sub>»). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono («alquilo de C<sub>1-3</sub>»). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 2 átomos de carbono («alquilo de C<sub>1-2</sub>»). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene 1 átomo de carbono («alquilo de C<sub>1</sub>»). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono («alquilo de C<sub>2-4</sub>»). En otras realizaciones más, un grupo alquilo tiene de 1 a 21 átomos de carbono («alquilo de C<sub>1-21</sub>»), de 1 a 20 átomos de carbono («alquilo de C<sub>1-20</sub>»), de 1 a 15 átomos de carbono («alquilo de C<sub>1-15</sub>»), de 1 a 10 átomos de carbono («alquilo de C<sub>1-10</sub>»), etc. Algunos ejemplos de dichos grupos alquilo son metilo (C<sub>1</sub>), etilo (C<sub>2</sub>), *n*-propilo (C<sub>3</sub>), isopropilo (C<sub>3</sub>), *n*-butilo (C<sub>4</sub>), *tert*-butilo (C<sub>4</sub>), *sec*-butilo (C<sub>4</sub>), *iso*-butilo (C<sub>4</sub>), pentilo (C<sub>5</sub>), etc.
- 15 [00161] Tal y como se utiliza en la presente memoria, los términos «alquenilo» o «alqueno» hacen referencia a un radical de un grupo hidrocarbonado de cadena recta o ramificada que, en algunas realizaciones, tiene de 2 a 4 átomos de carbono («alquenilo de C<sub>2-4</sub>») y, en otras realizaciones, de 2 a 22 átomos de carbono («alquenilo de C<sub>2-22</sub>»), y uno o más dobles enlaces carbono-carbono. En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 3 átomos de carbono («alquenilo de C<sub>2-3</sub>»). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene 2 átomos de carbono («alquenilo de C<sub>2</sub>»). En otras realizaciones más, un grupo alquenilo tiene de 2 a 21 átomos de carbono («alquenilo de C<sub>2-21</sub>»), de 2 a 20 átomos de carbono («alquenilo de C<sub>2-20</sub>»), de 2 a 15 átomos de carbono («alquenilo de C<sub>2-15</sub>»), de 2 a 10 átomos de carbono («alquilo de C<sub>2-10</sub>»), etc. El/los doble(s) enlace(s) carbono-carbono puede(n) ser interno(s) (como en 2-butenilo) o terminal(es) (como en 1-butenilo). Algunos ejemplos de estos grupos alquenilo son: etenilo (C<sub>2</sub>), 1-propenilo (C<sub>3</sub>), 2-propenilo (C<sub>3</sub>), 1-butenilo (C<sub>4</sub>), 2-butenilo (C<sub>4</sub>), butadienilo (C<sub>4</sub>), 1-pentenilo (C<sub>5</sub>), 2-pentenilo (C<sub>5</sub>), etc.
- 20 [00162] Tal y como se utiliza en la presente memoria, los términos «alquinilo» o «alquino» hacen referencia a un radical de un grupo hidrocarbonado de cadena recta o ramificada que tiene de 2 a 4 átomos de carbono y uno o más triples enlaces carbono-carbono («alquinilo de C<sub>2-4</sub>»). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 3 átomos de carbono («alquinilo de C<sub>2-3</sub>»). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene 2 átomos de carbono («alquinilo de C<sub>2</sub>»). El/los triple(s) enlace(s) carbono-carbono puede(n) ser interno(s) (como en 2-butenilo) o terminal(es) (como en 1-butenilo). Algunos ejemplos de grupos alquinilo de C<sub>2-4</sub> son, entre otros: etenilo (C<sub>2</sub>), 1-propinilo (C<sub>3</sub>), 2-propinilo (C<sub>3</sub>), 1-butenilo (C<sub>4</sub>), 2-butenilo (C<sub>4</sub>), etc.
- 25 [00163] Tal y como se utiliza en la presente memoria, el término «arilo» hace referencia a un radical de un sistema monocíclico o policíclico (por ejemplo, bicíclico o tricíclico) de anillos aromáticos 4n+2 (por ejemplo, que tiene 6, 10 o 14 electrones compartidos en una disposición cíclica) que tiene de 6 a 14 átomos de carbono y cero heteroátomos en el sistema de anillos aromáticos («arilo de C<sub>6-14</sub>»). En algunas realizaciones, un grupo arilo tiene un esqueleto cíclico con 6 átomos de carbono («arilo de C<sub>6</sub>», por ejemplo, fenilo). En algunas realizaciones, un grupo arilo tiene un esqueleto cíclico con 10 átomos de carbono («arilo de C<sub>10</sub>», por ejemplo, naftilo, como 1-naftilo y 2-naftilo). En algunas realizaciones, un grupo arilo tiene un esqueleto cíclico con 14 átomos de carbono («arilo de C<sub>14</sub>», por ejemplo, antracilo).
- 30 [00164] Como se utiliza en la presente memoria, el término «alcoxi» hace referencia a un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo como los aquí definidos, unido a un radical de oxígeno.
- 35 [00165] Los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo y arilo, tal y como se definen en la presente memoria, no están sustituidos o, cuando se indica de manera explícita que están «opcionalmente sustituidos», también pueden estar sustituidos. En general, el término «sustituido», vaya o no precedido por el término «opcionalmente», significa que al menos un hidrógeno presente en un grupo (por ejemplo, un átomo de carbono o nitrógeno) está reemplazado con un sustituyente permitido, por ejemplo, un sustituyente que cuando se utiliza para una sustitución da lugar a un compuesto estable, por ejemplo, un compuesto que no sufre ninguna transformación espontánea como un reordenamiento, una ciclación, una eliminación u otra reacción. A menos que se indique lo contrario, un grupo «sustituido» tiene un sustituyente en una o más posiciones del grupo sustituible, y cuando en una estructura determinada más de una posición está sustituida, el sustituyente es el mismo o distinto en cada posición. Con el término «sustituido» se pretende incluir la sustitución con todos los sustituyentes permitidos de compuestos orgánicos, cualquiera de los sustituyentes descritos en la presente memoria que dan lugar a la formación de un compuesto estable. Cuando, en el contexto de los compuestos de la presente invención con la Fórmula (I-g), la sustitución de estos grupos se indica como una posibilidad (mediante las palabras «opcionalmente sustituido»), la presente invención contempla todas y cada una de dichas combinaciones para obtener un compuesto estable. Para los fines de esta invención (como se define en su sentido más
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

amplio mediante los compuestos con la Fórmula (I-g)), los heteroátomos como el nitrógeno pueden tener sustituyentes hidrógeno y/o cualquier sustituyente adecuado, como los descritos en la presente memoria, que satisfagan las valencias de los heteroátomos y den lugar a la formación de un fragmento estable.

5 [00166] Algunos ejemplos de sustituyentes incluyen grupos que contienen un heteroátomo (como átomos de nitrógeno, oxígeno, silicona, fósforo, boro, azufre o halógenos), halógeno (por ejemplo, cloro, bromo, flúor o yodo), un heterociclo, alcoxi, alquenoxi, alquinoxí, ariloxi, hidroxi, hidroxi protegido, cetona, acilo, aciloxi, nitro, amino, amida, nitro, ciano, tiol, cetales, acetales, ésteres y éteres.

## 10 Métodos de tratamiento

[00167] En estudios anteriores (véase, por ejemplo, Gee *et al.*, European Journal of Pharmacology, 136:419-423 [1987]) se demostró que determinados esteroides 3 $\alpha$ -hidroxilados son varios órdenes de magnitud más activos como moduladores del complejo receptor del GABA (GRC) de lo que se había publicado (véase, por ejemplo, Majewska *et al.*, Science 232: 1004-1007 (1986); Harrison *et al.*, J Pharmacol. Exp. Ther. 241 :346-353 [1987]). Majewska *et al.* y Harrison *et al.* demostraron que los esteroides 3-hidroxilados-5-reducidos muestran niveles de eficacia mucho más bajos. Se ha demostrado con datos experimentales *in vitro* e *in vivo* que la elevada actividad de estos esteroides permite que sean útiles desde el punto de vista terapéutico en la modulación de la excitabilidad cerebral mediante el GRC (véase, por ejemplo, Gee *et al.*, European Journal of Pharmacology, 136:419-423 [1987]; Wieland *et al.*, Psychopharmacology 118(1):65-71 [1995]).

[00168] También se han preparado diversos esteroides sintéticos como esteroides neuroactivos. Véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. n.º 5.232.917, en la que se describen compuestos esteroides neuroactivos con utilidad para el tratamiento del estrés, la ansiedad, el insomnio, trastornos convulsivos y trastornos del estado de ánimo tratables con agentes que actúan sobre el GRC, como la depresión, de una manera beneficiosa desde el punto de vista terapéutico. Además, se ha demostrado previamente que estos esteroides interactúan en un sitio único en el GRC, que es distinto a otros sitios de interacción conocidos (por ejemplo, barbitúricos, benzodiazepinas y GABA) en los que con anterioridad se han producido efectos beneficiosos desde el punto de vista terapéutico en el estrés, la ansiedad, trastornos del sueño, trastornos convulsivos y trastornos del estado de ánimo (véase, por ejemplo, Gee, K.W. y Yamamura, H.I., «Benzodiazepines and Barbiturates: Drugs for the Treatment of Anxiety, Insomnia and Seizure Disorders» en Central Nervous System Disorders, Horvell, ed., Marcel-Dekker, Nueva York (1985), págs. 123-147; Lloyd, K.G. Y Morselli, P.L., «Psychopharmacology of GABAergic Drugs» en Psychopharmacology: The Third Generation of Progress, H.Y. Meltzer, ed., Raven Press, Nueva York (1987), págs. 183-195; y Gee *et al.*, European Journal of Pharmacology, 136:419- 423 (1987). Estos compuestos presentan ventajas en términos de su duración, potencia y actividad oral (junto con otras formas de administración).

[00169] Los compuestos de la presente invención (definidos en su sentido más amplio por los compuestos con la Fórmula (I-g)), por lo general están diseñados para modular la función del GABA y, por lo tanto, para actuar como esteroides neuroactivos para el tratamiento y la prevención en un sujeto de trastornos relacionados con el SNC. El término «modulación», tal y como se utiliza en la presente memoria, hace referencia a la inhibición o potenciación de la función del receptor del GABA. Por lo tanto, los compuestos y composiciones farmacéuticas proporcionados en la presente memoria se pueden aplicar en la prevención y/o el tratamiento de trastornos del SNC en mamíferos, incluidos personas y el resto de mamíferos. Así, y como se afirmó con anterioridad, la presente invención incluye dentro de su ámbito y abarca los compuestos de la Fórmula (I-g) para tales métodos, y el uso de tales compuestos para la preparación de medicamentos útiles para tales métodos.

[00170] En una realización, en la presente memoria se describen métodos de tratamiento de un trastorno relacionado con la modulación del receptor GABA<sub>A</sub> mediante la administración a un sujeto de una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente memoria. Algunos ejemplos de trastornos relacionados con la modulación del receptor GABA<sub>A</sub> son, entre otros: (a) trastornos neurológicos, incluidos trastornos del sueño (por ejemplo, el insomnio y el trastorno de la conducta durante el sueño REM), la epilepsia (por ejemplo, el estado epiléptico, formas monogénicas de epilepsia [por ejemplo, el síndrome de Dravet], el síndrome de Lennox-Gastaut, los espasmos infantiles, la epilepsia mioclónica infantoyjuvenil, las crisis reiteradas agudas, las crisis febriles), trastornos del movimiento (por ejemplo, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la ataxia cerebelar, la ataxia de Friedreich, el síndrome de Stiff-Person, la distonía, el síndrome de Tourette, el temblor hereditario), el traumatismo craneoencefálico, trastornos del dolor (por ejemplo, el dolor neuropático, el dolor crónico relacionado con una lesión, el dolor pasajero, la jaqueca, el estado jaquecoso), trastornos vasculares (por ejemplo, el accidente cerebrovascular, la isquemia, las secuelas de malformaciones vasculares), trastornos neurodegenerativos (por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, la demencia de cuerpos de Lewy, la demencia frontotemporal, la atrofia multisistémica, la demencia multiinfarto) y los acúfenos; (b) trastornos psiquiátricos, incluidos la esquizofrenia y el trastorno esquizoafectivo, trastornos del estado de ánimo (por ejemplo, la depresión, el trastorno distímico, el trastorno bipolar, trastornos de ansiedad [por ejemplo, el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de ansiedad social, la fobia, el trastorno obsesivo-compulsivo, el trastorno de pánico, el trastorno por estrés postraumático], el estrés), trastornos cognitivos (por ejemplo, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad), trastornos de la personalidad (por ejemplo, el trastorno de personalidad antisocial, el trastorno de personalidad obsesiva-compulsiva), trastornos del espectro autista (por ejemplo, el autismo idiopático, causas

- monogénicas de autismo [por ejemplo, el síndrome de Rett, el complejo de esclerosis tuberosa, el síndrome del cromosoma X frágil, el síndrome de Angleman]) y trastornos relacionados con las sustancias de abuso (por ejemplo, adicción a los opiáceos, adicción a los estimulantes [por ejemplo, adicción a la cocaína], adicción al alcohol); (c) trastornos de la salud de la mujer, incluidos la depresión puerperal, el trastorno disfórico puerperal, el síndrome de los ovarios poliquísticos, la epilepsia menstrual, el parto prematuro, la preeclampsia, la eclampsia, la jaqueca premenstrual y menstrual; (d) trastornos inflamatorios, incluidos la esclerosis múltiple, el asma y la artritis reumatoide; (e) indicaciones de anestesia que comprenden el espectro completo de sedación, incluidas la sedación leve/ansiólisis, la sedación moderada/de procedimiento, los cuidados anestésicos monitorizados, la sedación profunda y la anestesia general.
- 5 [00171] En otro aspecto, se proporciona un método para tratar o prevenir la excitabilidad cerebral en un sujeto susceptible de padecer un trastorno asociado a la excitabilidad cerebral, o que lo padece, que comprende la administración al sujeto de una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención (con la Fórmula **(I-g)**).
- 10 [00172] En otro aspecto adicional, se proporciona un método para tratar o prevenir el estrés o la ansiedad en un sujeto, que comprende administrar al sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención (con la Fórmula **(I-g)**), o una composición de este.
- 15 [00173] En otro aspecto adicional, se proporciona un método para paliar o prevenir la actividad convulsiva en un sujeto, que comprende administrar al sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención (con la Fórmula **(I-g)**).
- 20 [00174] En otro aspecto adicional, se proporciona un método para paliar o prevenir el insomnio en un sujeto, que comprende administrar al sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención (con la Fórmula **(I-g)**), o una composición de este.
- 25 [00175] En otro aspecto adicional, se proporciona un método para inducir el sueño y mantener sustancialmente el nivel de sueño REM que ocurre en el sueño normal, donde no se induce insomnio de rebote sustancial, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención (con la Fórmula **(I-g)**).
- 30 [00176] En otro aspecto adicional, se proporciona un método para paliar o prevenir el síndrome premenstrual o la depresión puerperal en un sujeto, que comprende administrar al sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención (con la Fórmula **(I-g)**).
- 35 [00177] En otro aspecto adicional, se proporciona un método para tratar o prevenir los trastornos del estado de ánimo en un sujeto, que comprende administrar al sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención (con la Fórmula **(I-g)**). En determinadas realizaciones, el trastorno del estado de ánimo es la depresión.
- 40 [00178] En otro aspecto adicional, se proporciona un método para inducir la anestesia en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención (con la Fórmula **(I-g)**).
- 45 [00179] En otro aspecto adicional, se proporciona un método para aumentar la capacidad intelectual o tratar trastornos de la memoria mediante la administración al sujeto de una cantidad eficaz desde el punto de vista terapéutico de un compuesto de la presente invención (con la Fórmula **(I-g)**). En determinadas realizaciones, el trastorno es la enfermedad de Alzheimer. En determinadas realizaciones, el trastorno es el síndrome de Rett.
- 50 [00180] En otro aspecto adicional, se proporciona un método para tratar trastornos de la atención mediante la administración al sujeto de una cantidad eficaz desde el punto de vista terapéutico de un compuesto de la presente invención (con la Fórmula **(I-g)**). En determinadas realizaciones, el trastorno de la atención es el TDAH.
- 55 [00181] En otro aspecto adicional, se da a conocer una combinación de un compuesto de la presente invención (con la Fórmula **(I-g)**) y otro agente activo desde el punto de vista farmacológico. Los compuestos proporcionados en la presente memoria se pueden administrar como el único agente activo o se pueden administrar en combinación con otros agentes. La administración en combinación se puede realizar mediante una técnica obvia para los expertos en la materia, como, por ejemplo, la administración por separado, secuencial, concomitante y alternada.
- [00182] En determinadas realizaciones, el compuesto se administra al sujeto de manera crónica. En determinadas realizaciones, el compuesto se administra al sujeto por vía oral, subcutánea, intramuscular o intravenosa.
- 60 [00183] Anestesia/Sedación
- [00184] La anestesia es un estado reversible inducido farmacológicamente de amnesia, analgesia, pérdida de reactividad, pérdida de reflejos de los músculos esqueléticos, respuesta reducida al estrés o todos estos simultáneamente. Estos efectos se pueden obtener de un único fármaco que por sí solo aporta la combinación correcta de efectos u, ocasionalmente, con una combinación de fármacos (por ejemplo, hipnóticos, sedantes, paralizantes,
- 65

analgésicos) para lograr una combinación específica de resultados. La anestesia permite que los pacientes puedan someterse a una intervención quirúrgica y otros procedimientos sin el malestar y dolor que de lo contrario padecerían.

5 [00185] La sedación es la reducción de la irritabilidad o la agitación mediante la administración de un agente farmacológico, generalmente para facilitar un procedimiento médico o de diagnóstico.

[00186] La sedación y la analgesia incluyen un espectro continuo de estados de consciencia que van de la sedación mínima (ansiólisis) a la anestesia general.

10 [00187] La sedación mínima también se conoce como ansiólisis. La sedación mínima es un estado inducido por fármacos durante el cual el paciente responde normalmente a órdenes verbales. La función cognitiva y la coordinación pueden verse afectadas. Las funciones respiratoria y cardiovascular no se ven afectadas.

15 [00188] La analgesia/sedación moderada (sedación con consciencia) es una disminución inducida por fármacos del grado de conciencia durante la cual el paciente responde de forma deliberada a órdenes verbales, con o sin estimulación táctil ligera. No es necesario realizar intervenciones para mantener la permeabilidad de las vías respiratorias. La ventilación espontánea es suficiente. La función cardiovascular normalmente se mantiene.

20 [00189] La analgesia/sedación profunda es una disminución inducida por fármacos del grado de conciencia durante la cual el paciente no se puede despertar fácilmente, pero responde de manera deliberada (no un reflejo de retirada causado por un estímulo doloroso) tras la estimulación reiterada o dolorosa. La función respiratoria independiente puede verse afectada. El paciente puede necesitar ayuda para mantener la permeabilidad de las vías respiratorias. La ventilación espontánea puede no ser suficiente. La función cardiovascular normalmente se mantiene.

25 [00190] La anestesia general es una pérdida de la consciencia inducida por fármacos durante la cual el paciente no se puede despertar, ni siquiera con estímulos dolorosos. La capacidad para mantener la función respiratoria independiente a menudo se ve afectada. Normalmente se necesita ayuda para mantener la permeabilidad de las vías respiratorias. Debido a una ventilación espontánea reducida o a una disminución de la función neuromuscular inducida por fármacos, es posible que sea necesario aplicar ventilación con presión positiva. La función cardiovascular puede verse afectada.

30 [00191] La sedación en la unidad de cuidados intensivos (UCI) permite disminuir la percepción del entorno por parte del paciente y reduce la respuesta de este a estímulos externos. Desempeña un papel clave en el cuidado de los pacientes gravemente enfermos, y abarca un amplio espectro de control de síntomas que será distinto para cada paciente y entre individuos durante el curso de su enfermedad. En los cuidados intensivos, la sedación profunda se ha utilizado para facilitar la tolerancia al tubo endotraqueal y la sincronización del ventilador, a menudo con bloqueantes neuromusculares.

35 [00192] En algunas realizaciones, la sedación (por ejemplo, la sedación prolongada, la sedación continua) se induce y se mantiene en la UCI durante un período prolongado de tiempo (por ejemplo, 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 1 mes, 2 meses). La acción de los agentes de sedación prolongada puede ser duradera. Los agentes de sedación en la UCI pueden tener una semivida de eliminación corta.

40 [00193] La sedación y analgesia de procedimiento, a la que también se hace referencia como «sedación consciente», es una técnica de administración de sedantes o agentes disociativos con o sin analgésicos para inducir un estado que permite que un sujeto tolere procedimientos desagradables al mismo tiempo que mantiene la función cardiorrespiratoria.

#### *Trastornos de ansiedad*

45 [00194] El término «trastornos de ansiedad» es un término general que abarca diversas formas de miedo y ansiedad excesivos y patológicos. Los criterios diagnósticos psiquiátricos actuales incluyen una amplia variedad de trastornos de ansiedad.

50 [00195] El trastorno de ansiedad generalizada es un trastorno crónico común caracterizado por una ansiedad de larga duración que no está concentrada en un objeto o situación. Quienes padecen ansiedad generalizada presentan un miedo e inquietud persistentes y no específicos, y se preocupan en exceso por asuntos cotidianos. El trastorno de ansiedad generalizada es el trastorno de ansiedad más habitual que afecta a los adultos de más edad.

55 [00196] En el trastorno de pánico, una persona padece ataques breves de terror y aprensión intensos, a menudo caracterizados por temblores, agitación, confusión, mareos, náuseas, dificultad para respirar. Estos ataques de pánico, definidos por la Asociación Estadounidense de Psicología (APA, *American Psychological Association*) como miedo o malestar que surge de manera abrupta y alcanza una intensidad máxima en menos de diez minutos, pueden durar varias horas y pueden ser producidos por el estrés, el miedo o incluso el ejercicio físico, aunque la causa específica no es siempre obvia. Además de los ataques de pánico inesperados repetidos, para que se pueda diagnosticar trastorno de pánico también es preciso que dichos ataques tengan consecuencias crónicas: inquietud sobre las posibles repercusiones del ataque, miedo persistente a ataques futuros o cambios considerables en el comportamiento

relacionados con los ataques. Por lo tanto, quienes padecen trastorno de pánico presentan síntomas incluso fuera de los episodios específicos de pánico. A menudo, quien padece un ataque de pánico percibe cambios normales en el ritmo cardíaco, lo que le hace pensar que hay un problema con el corazón o que va a tener otro ataque de pánico. En algunos casos, durante los ataques de pánico se da una percepción agudizada (hiperalerta) del funcionamiento del organismo, donde cualquier cambio fisiológico que se percibe se interpreta como una enfermedad potencialmente mortal (es decir, hipocondría extrema).

[00197] El trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) es un tipo de trastorno de ansiedad caracterizado principalmente por obsesiones repetitivas (pensamientos o imágenes inquietantes, persistentes y molestos) y compulsiones (necesidad imperiosa de llevar a cabo actos o rituales específicos). Las pautas de pensamiento en el TOC se pueden comparar a las supersticiones, en la medida en que conllevan una creencia en una relación causal cuando, en realidad, no hay ninguna. A menudo el proceso es completamente ilógico, por ejemplo, la compulsión de caminar de una determinada manera puede tener como finalidad mitigar la obsesión de daño inminente. Además, en muchos casos, la compulsión es completamente inexplicable, y es tan solo una necesidad imperiosa de completar un ritual desencadenada por el nerviosismo. En muy pocos casos, los pacientes de TOC pueden presentar solo obsesiones sin compulsiones manifiestas; un número mucho más pequeño de pacientes presentan solo compulsiones.

[00198] La categoría única más grande de trastornos de ansiedad es la fobia, que incluye todos los casos en los que una situación o estímulo determinado desencadena el miedo y la ansiedad. Los pacientes normalmente anticipan consecuencias aterradoras en presencia del objeto de su temor, que puede ser cualquier cosa desde un animal a un lugar o a un fluido corporal.

[00199] El trastorno por estrés postraumático (TEPT) es un trastorno de ansiedad producido por una experiencia traumática. Cualquier situación extrema, como un combate, una violación, situaciones de secuestro o incluso un accidente grave, puede causar trastorno por estrés postraumático. También se puede producir debido a una exposición prolongada (crónica) a un estrés intenso, por ejemplo, en soldados que se enfrentan a batallas individuales pero que no pueden hacer frente a un combate continuo. Algunos síntomas habituales son las analepsis, los comportamientos evasivos y la depresión.

#### *Trastornos y enfermedades neurodegenerativas*

[00200] El término «enfermedad neurodegenerativa» incluye enfermedades y trastornos que se asocian a la pérdida progresiva de la estructura o función de las neuronas, o a la muerte de las neuronas. Entre las enfermedades y trastornos neurodegenerativos se incluyen, entre otros: la enfermedad de Alzheimer (incluidos síntomas de deficiencias cognitivas leves, moderadas o graves); la esclerosis lateral amiotrófica (ELA); lesiones anóxicas e isquémicas; la ataxia y el espasmo (incluidos para el tratamiento y la prevención de convulsiones causadas por trastornos esquizoafectivos o por fármacos utilizados para tratar la esquizofrenia); la amnesia benigna; el edema cerebral; la ataxia cerebelosa, incluido el síndrome de neuroacantocitosis de McLeod (MLS); el traumatismo craneoencefálico cerrado; el coma; las lesiones contusas (por ejemplo, lesión de la médula espinal y traumatismo craneoencefálico); las demencias, incluidas la demencia multiinfarto y la demencia senil; las alteraciones de la conciencia; el síndrome de Down; el parkinsonismo medicamentoso o provocado por fármacos (como la acatisia aguda provocada por neurolépticos, la distonía aguda, el parkinsonismo o la discinesia tardía, el síndrome maligno provocado por neurolépticos o el temblor postural medicamentoso); la epilepsia; el síndrome del cromosoma X frágil; el síndrome de Gilles de la Tourette; el traumatismo craneoencefálico; la deficiencia y pérdida auditiva; la enfermedad de Huntington; el síndrome de Lennox; la discinesia provocada por levodopa; el retraso mental; los trastornos del movimiento, incluidos acinesias y síndromes aquinéticos (rígidos), incluidos la calcificación de los núcleos basales, la degeneración corticobasal, la atrofia multisistémica, el complejo demencia-Parkinson-ELA, la enfermedad de Parkinson, el parkinsonismo posencefálico y la parálisis supranuclear progresiva); los espasmos musculares y los trastornos asociados a la espasticidad muscular o a la debilidad, incluidos la corea (como la corea hereditaria benigna, la corea provocada por fármacos, el hemibalismo, la enfermedad de Huntington, la neuroacantocitosis, la corea de Sydenham y la corea sintomática), la discinesia (incluidos tics como tics complejos, tics simples y tics sintomáticos), la mioclonía (incluida la mioclonía generalizada y la mioclonía focal), el temblor (como el temblor de reposo, el temblor postural y el temblor intencional) y la distonía (incluida la distonía axial, el calambre distónico del escribiente, la distonía hemipléjica, la distonía paroxística y la distonía focal como el blefaroespasma, la distonía bucomandibular, la disfonía espasmódica y la tortícolis); el daño neuronal, incluido el daño ocular, la retinopatía o la degeneración macular del ojo; la lesión neurotóxica que acontece tras una apoplejía cerebral, la apoplejía tromboembólica, la apoplejía hemorrágica, la isquemia cerebral, el vasoespasmo cerebral, la hipoglucemia, la amnesia, la hipoxia, la anoxia, la asfisia perinatal y el paro cardíaco; la enfermedad de Parkinson; las convulsiones; el estado epiléptico; la apoplejía; los acúfenos; la esclerosis tubular; y la neurodegeneración provocada por una infección vírica (por ejemplo, causada por el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y encefalopatías). Entre los trastornos neurodegenerativos también se incluyen, entre otros: la lesión neurotóxica que acontece tras una apoplejía cerebral, la apoplejía tromboembólica, la apoplejía hemorrágica, la isquemia cerebral, el vasoespasmo cerebral, la hipoglucemia, la amnesia, la hipoxia, la anoxia, la asfisia perinatal y el paro cardíaco. Los métodos para tratar o prevenir una enfermedad neurodegenerativa también incluyen el tratamiento o la prevención de la pérdida de la función neuronal característica de los trastornos neurodegenerativos.

*Epilepsia*

5 [00201] La epilepsia es un trastorno cerebral caracterizado por crisis reiteradas a lo largo del tiempo. Entre los tipos de epilepsia se incluyen, entre otros: la epilepsia de ausencias de la infancia, la epilepsia mioclónica infantojuvenil, la epilepsia con crisis tonicoclónicas generalizadas al despertar, el síndrome de West, el síndrome de Lennox-Gastaut, la epilepsia parcial, por ejemplo, la epilepsia del lóbulo temporal, la epilepsia del lóbulo frontal, la epilepsia focal benigna de la infancia.

10 *Estado epiléptico (EE)*

10 [00202] El estado epiléptico (EE) puede incluir: el estado epiléptico convulsivo, por ejemplo, el estado epiléptico en estadio inicial, el estado epiléptico consolidado, el estado epiléptico refractario, el estado epiléptico muy refractario; el estado epiléptico no convulsivo, por ejemplo, el estado epiléptico generalizado, el estado epiléptico parcial complejo; las descargas epileptiformes periódicas generalizadas; y las descargas epileptiformes periódicas lateralizadas. El estado epiléptico convulsivo se caracteriza por la presencia de crisis del estado epiléptico convulsivo y puede incluir el estado epiléptico en estadio inicial, el estado epiléptico consolidado, el estado epiléptico refractario y el estado epiléptico muy refractario. El estado epiléptico en estadio inicial se aborda con un tratamiento de primera línea. El estado epiléptico consolidado se caracteriza por crisis del estado epiléptico que persisten a pesar de un tratamiento de primera línea, y se administra un tratamiento de segunda línea. El estado epiléptico refractario se caracteriza por crisis del estado epiléptico que persisten a pesar de un tratamiento de primera línea y un tratamiento de segunda línea, y generalmente se administra un anestésico general. El estado epiléptico muy refractario se caracteriza por crisis del estado epiléptico que persisten a pesar de un tratamiento de primera línea, un tratamiento de segunda línea y un anestésico general durante 24 horas o más.

25 [00203] El estado epiléptico no convulsivo puede incluir, por ejemplo: el estado epiléptico no convulsivo focal, por ejemplo, el estado epiléptico no convulsivo parcial complejo, el estado epiléptico no convulsivo parcial simple, el estado epiléptico no convulsivo sutil; el estado epiléptico no convulsivo generalizado, por ejemplo, el estado epiléptico no convulsivo de ausencias de inicio tardío, el estado epiléptico no convulsivo atípico de ausencias o el estado epiléptico no convulsivo típico de ausencias.

30 [00204] Las composiciones descritas en la presente memoria también se pueden administrar como profiláctico a un sujeto que presente un trastorno del SNC, por ejemplo, un traumatismo craneoencefálico, estado epiléptico, por ejemplo, estado epiléptico convulsivo, por ejemplo, estado epiléptico en estadio inicial, estado epiléptico consolidado, estado epiléptico refractario, estado epiléptico muy refractario; estado epiléptico no convulsivo, por ejemplo, estado epiléptico generalizado, estado epiléptico parcial complejo; descargas epileptiformes periódicas generalizadas; y descargas epileptiformes periódicas lateralizadas; antes del comienzo de una crisis.

35 *Crisis*

40 [00205] Una crisis (*seizure*) son las manifestaciones físicas o los cambios en el comportamiento que tienen lugar tras un episodio de actividad eléctrica anormal en el cerebro. El término «crisis» a menudo se utiliza de manera intercambiable con el término «convulsión». Las convulsiones consisten en temblores rápidos e incontrolables del cuerpo de una persona. Durante las convulsiones, los músculos de la persona se contraen y se relajan de manera reiterada.

45 [00206] Basándose en el tipo de comportamiento y actividad cerebral, las crisis se dividen en dos categorías amplias: generalizadas y parciales (también denominadas locales o focales). Clasificar el tipo de crisis ayuda a los médicos a diagnosticar si un paciente tiene o no epilepsia.

50 [00207] Las crisis generalizadas se producen por impulsos eléctricos que proceden de todo el cerebro, mientras que las crisis parciales se producen (al menos inicialmente) por impulsos eléctricos procedentes de una parte relativamente pequeña del cerebro. La parte del cerebro que genera las crisis a veces se denomina foco.

55 [00208] Existen seis tipos de crisis generalizadas. La más habitual e intensa, y por lo tanto, la más conocida, son las convulsiones generalizadas, también denominadas crisis tonicoclónicas generalizadas. En este tipo de crisis, el paciente pierde el conocimiento y normalmente se desmaya. Tras la pérdida del conocimiento tiene lugar un entumecimiento del cuerpo (lo que se conoce como la fase «tónica» de la crisis) durante 30 a 60 segundos, y entonces empiezan las sacudidas violentas (la fase «clónica») durante 30 a 60 segundos, tras lo cual el paciente entra en sueño profundo (la fase «poscrítica» o posterior a la crisis). Durante las crisis tonicoclónicas generalizadas, se pueden dar lesiones y accidentes, como la mordedura de lengua y la incontinencia urinaria.

60 [00209] Las crisis de ausencia ocasionan una pérdida breve del conocimiento (solo unos pocos segundos) con pocos síntomas o ninguno. El paciente, con frecuencia un niño, normalmente interrumpe una actividad y mira al vacío. Estas crisis empiezan y terminan de manera abrupta y pueden ocurrir varias veces al día. Normalmente, los pacientes no son

conscientes de que están teniendo una crisis, con la excepción de que pueden ser conscientes de estar «perdiendo el tiempo».

5 [00210] Las crisis mioclónicas consisten en sacudidas esporádicas, normalmente en ambos lados del cuerpo. Algunos pacientes describen las sacudidas como choques eléctricos breves. Cuando son violentas, estas crisis pueden producir la caída o el lanzamiento involuntario de objetos.

[00211] Las crisis clónicas son sacudidas repetitivas y rítmicas de los dos lados del cuerpo al mismo tiempo.

10 [00212] Las crisis tónicas se caracterizan por el entumecimiento de los músculos. Las crisis atónicas consisten en una pérdida del tono muscular repentina y generalizada, sobre todo en los brazos y las piernas, lo que a menudo produce una caída.

#### *Autismo*

15 [00213] El autismo consiste en un síndrome del desarrollo neuroconductual que se presenta en la primera infancia y que comprende una combinación de déficits sociales, comunicación verbal y/o no verbal limitada y modelos de conducta, actividades o intereses limitados, repetitivos y estereotipados. El trastorno del espectro autista, como se define en el manual diagnóstico y estadístico (DSM-V) de la Asociación Psiquiátrica norteamericana, incluye el autismo, 20 el síndrome de Asperger, el trastorno desintegrativo de la infancia y el trastorno generalizado del desarrollo no especificado (PDD-NOS).

[00214] El autismo aparece antes de los tres años de edad. Ello implica que existe un período de desarrollo normal tras el cual tiene lugar un período de regresión.

25 [00215] El síndrome de Asperger comprende déficits sociales e intereses limitados, repetitivos y estereotipados sin que haya un retraso en el lenguaje ni en el desarrollo cognitivo.

[00216] El trastorno desintegrativo de la infancia es una forma más leve de regresión autística que aparece después de los tres años de edad.

30 [00217] El PDD-NOS se caracteriza por síntomas más leves que el autismo en una sola área (por ejemplo, déficits sociales).

[00218] El trastorno del espectro autista puede ser idiopático. Sin embargo, existen muchas causas genéticas del autismo, incluidas las mutaciones de genes únicos con un alto grado de penetración (por ejemplo, el síndrome de Rett, el complejo de esclerosis tuberosa, el síndrome del cromosoma X frágil, el síndrome de Angelman). En algunos casos, la mutación genética por sí sola se utiliza para referirse a la enfermedad (por ejemplo, síndrome de la delección 22q13.3).

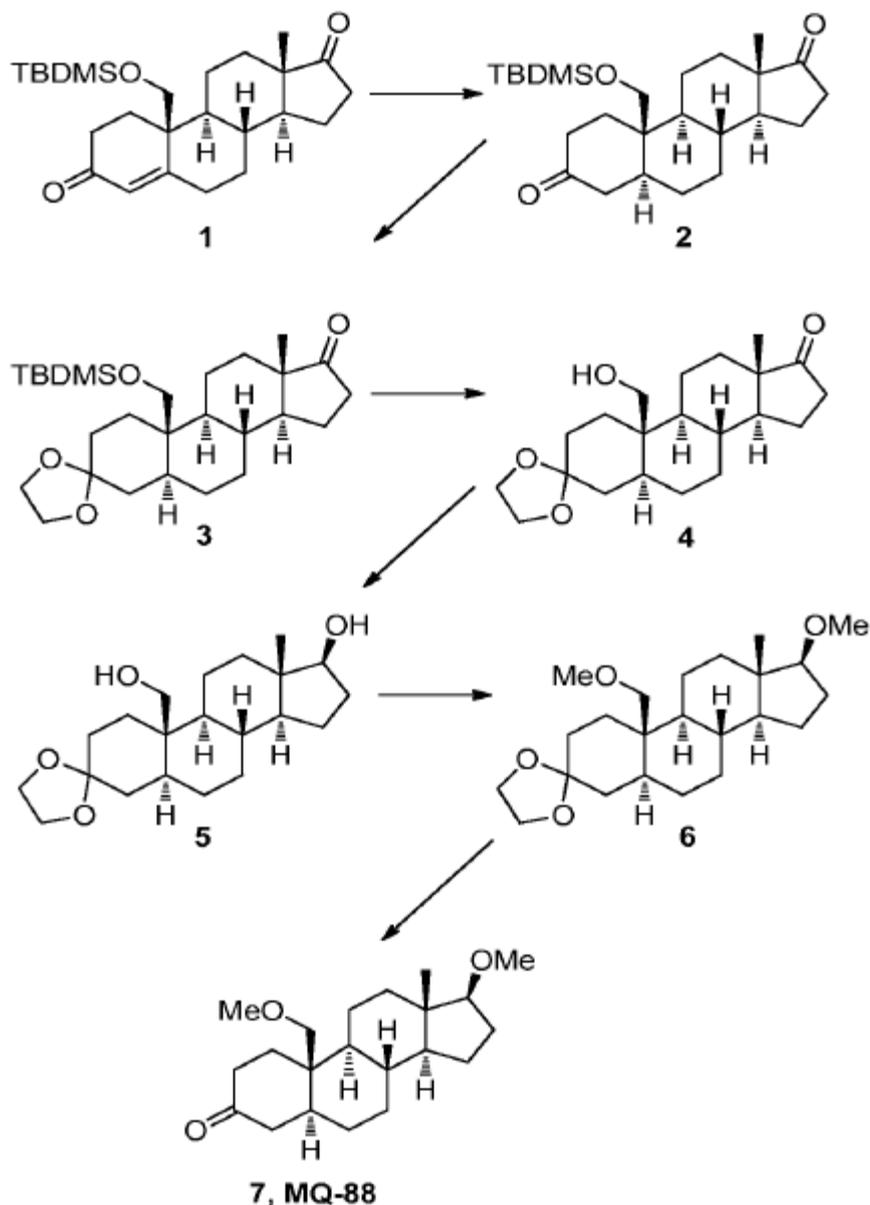
#### **EJEMPLOS**

40 [00219] En los siguientes ejemplos se describen o ilustran diversas realizaciones de la presente descripción. De los siguientes ejemplos, solo los compuestos MQ-89, MQ-90, MQ-91, MQ-92, MQ-93, MQ-97, MQ-98 y KK-125 son compuestos conforme a la presente invención, definidos en su sentido más amplio por la Fórmula (I-g). Todos los otros compuestos que aparecen en los ejemplos son intermedios o se sintetizan para fines de comparación.

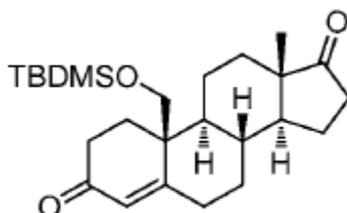
#### **A. Química de los compuestos**

[00220] Según los siguientes métodos y ejemplos, se prepararon los siguientes compuestos con fines ilustrativos:

## Esquema 1

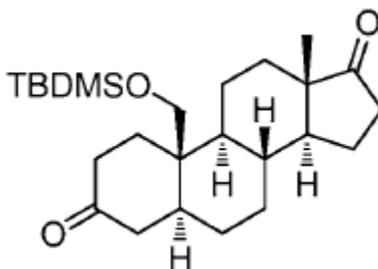


5 [00221] Según el Esquema 1, se prepararon los siguientes compuestos mediante métodos generalmente conocidos en la técnica que se describen más abajo.

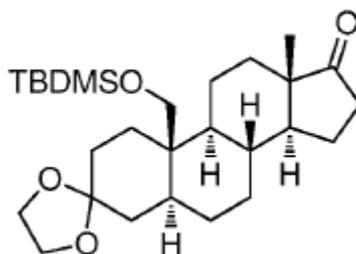


10 [00222] **19-[[[(1,1-Dimetil)dimetilsilil]oxi]-androst-4-en-3,17-diona (1)**. Una mezcla de 19-hidroxiandrostendiona (1 g, 3,31 mmol), cloruro de *tert*-butildimetilsililo (602 mg, 4 mmol), imidazol (315 mg, 4,63 mmol), DMF (5 ml) y cloruro de metileno (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Se añadió agua (100 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo con cloruro de metileno (50 ml x 3). Las fases de orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y concentraron para dar un sólido blanco. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice utilizando como eluyente AcOEt al 10-20% en hexanos) para dar un sólido blanco (1,3 g, 94%): p.f. 154-156 °C; IR  $\nu_{\text{max}}$  2856, 2930, 1739, 1670, 1472, 1359, 1255, 1228  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,85 (s, 1H), 3,87 (dd,  $J = 12,9, 10,0$  Hz, 2H),

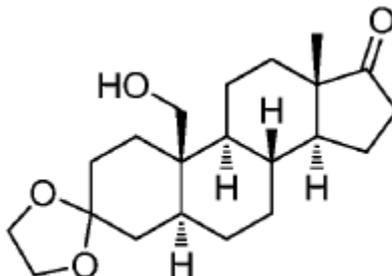
2,65-0,95 (m), 0,89 (s, 3H), 0,83 (s, 9H), 0,03 (s, 3H), 0,02 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  220,0, 199,6, 167,2, 126,0, 65,8, 54,0, 51,3, 47,5, 43,5, 35,9, 35,6, 34,6, 33,5, 33,2, 31,7, 30,7, 25,7 (3  $\times$  C), 21,6, 20,9, 18,0, 13,8, -5,76, -5,83.



5 [00223] **(5 $\alpha$ )-19-[[[(Dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-androstan-3,17-diona (2)**. Se añadieron pequeñas piezas de hilos de litio (140 mg, 20 mmol) a una solución fría (-78 °C) en agitación de amonio líquido recién condensado (250 ml) y la mezcla se agitó durante 15 min. A la solución azul intenso resultante se añadió el esteroide **1** (1,25 g, 3 mmol) en THF (75 ml) y se continuó la agitación a -78 °C durante 2 h. Se añadió cloruro de amonio sólido (5 g) y se dejó que el amonio se evaporase. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con AcOEt (100 ml  $\times$  3). Los extractos de AcOEt combinados se lavaron con salmuera, se secaron y concentraron para dar un aceite. El aceite se disolvió en acetona (50 ml), se agitó y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió reactivo de Jones a la solución fría en agitación hasta que un color naranja se mantuvo durante 1 h. El exceso de reactivo de Jones se eliminó añadiendo unas pocas gotas de alcohol isopropílico. La acetona se eliminó a presión reducida, la solución resultante se diluyó en agua (200 ml) y se extrajo con AcOEt (80 ml  $\times$  3). Los extractos de AcOEt combinados se secaron y eliminaron para dar un sólido blanco que se purificó mediante cromatografía (gel de sílice) para dar el esteroide **2** (830 mg, 63%): p.f. 130-132 °C; IR  $\nu_{\text{max}}$  3339, 2922, 2857, 1445, 1360  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,87 (dd,  $J$  = 212, 10,0 Hz, 2H), 2,60-0,70 (m), 0,87 (s, 9H), 0,07 (s, 3H), 0,06 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  220,6, 211,8, 60,9, 54,3, 51,6, 47,7, 46,1, 44,8, 39,4, 38,5, 35,7, 35,4, 33,9, 31,9, 30,5, 28,3, 25,7 (3  $\times$  C), 21,7, 18,0, 13,8, -5,7, -5,9.

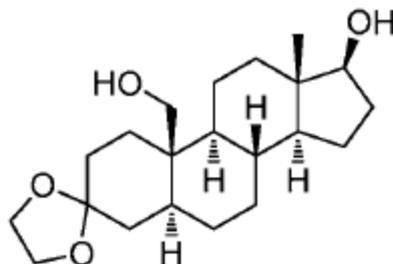


20 [00224] **3-(1,2-Etanodiil acetal cíclico) de (5 $\alpha$ )-19-[[[(dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-androstan-3,17-diona (3)**. Una solución del esteroide **2** (4,6 g, 11,0 mmol) en benceno (~100 ml) que contenía etilenglicol (5 ml) y PPTS (500 mg) se calentó a reflujo con un aparato Dean-Stark durante 4 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice utilizando como eluyente AcOEt al 20% en hexanos) para dar el 3,17- biscetal (3,5 g) y el esteroide **3** como una espuma solidificada (1,25 g):  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,85-3,90 (m, 4H), 3,81 (d,  $J$  = 10,6 Hz, 1H), 3,65 (d,  $J$  = 10,6 Hz, 1H), 2,36-0,76 (m), 0,83 (s, 9H), 0,10 (d,  $J$  = 3,9 Hz, 6H);  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  221,2, 109,1, 64,1, 60,3, 59,9, 54,5, 51,8, 47,8, 43,6, 39,2, 38,3, 35,7, 35,4, 32,0, 31,3, 30,7, 30,6, 27,8, 25,7, 21,7, 20,9, 17,0, 14,1, -5,7, -5,9; Análisis elemental. Calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{Si}$ : C: 70,08; H: 10,02. Encontrado: C: 69,89; H: 10,0.

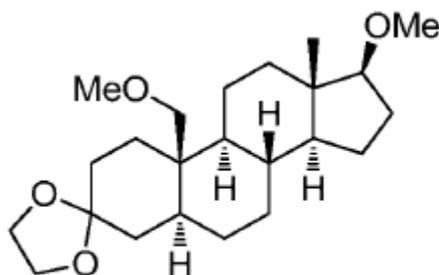


30 [00225] **3-(1,2-Etanodiil acetal cíclico) de (5 $\alpha$ )-19-hidroxiandrostan-3,17-diona (4)**. A una solución del esteroide **3** (1,0 g, 2,4 mmol) en THF (10 ml) se añadió TBAF (6,0 mmol, 1,0 M en THF, 6,0 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 16 h y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice utilizando como eluyente AcOEt al 30% en hexanos) para dar el esteroide **4** como aceite (638 mg, 84%): IR  $\nu_{\text{max}}$  3487, 1738  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,90-3,85 (m, 4H), 3,86 (d,  $J$  = 11,4

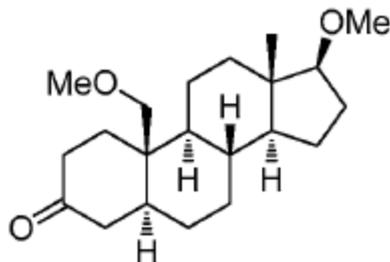
Hz, 1H), 3,78 (d,  $J = 11,4$  Hz, 1H), 2,42-0,76 (m), 0,86 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  221,4, 108,9, 64,1, 64,0, 60,0, 54,4, 51,6, 47,8, 43,7, 39,2, 38,2, 35,7, 35,4, 31,9, 31,4, 30,6, 30,1, 27,7, 21,9, 21,7, 13,9.



5 [00226] **1,2-Etanodiil acetal cíclico de (5 $\alpha$ ,17 $\beta$ )-17,17-dihidroandrostan-3-ona (5)**. A una solución del esteroide **4** (635 mg, 1,8 mmol) en etanol (40 ml) se añadió borohidruro de sodio (152 mg, 4 mmol) a temperatura ambiente. Después de 3 h, la mezcla se neutralizó con una solución acuosa de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . La mezcla se extrajo con AcOEt (50 ml  $\times$  3), las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice utilizando como eluente AcOEt al 35% en hexanos) para dar el esteroide **5** como aceite (638 mg, 100%):  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,92-3,90 (m, 5H), 3,90 (d,  $J = 12,4$  Hz, 1H), 3,61 (t,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 2,22-0,73 (m), 0,76 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  109,1, 81,8, 64,2, 64,1, 60,2, 54,4, 51,3, 43,8, 43,1, 39,3, 38,3, 37,2, 36,0, 31,6, 31,3, 30,4, 30,1, 27,9, 23,4, 22,5, 11,4.



15 [00227] **1,2-Etanodiil acetal cíclico de (5 $\alpha$ ,17 $\beta$ )-17,19-dimetoxiandrostan-3-ona (6)**. A una solución del esteroide **5** (635 mg, 1,8 mmol) en THF (30 ml) se añadió hidruro de sodio (400 mg, 60% en aceite mineral, 6,0 mmol). Tras la adición, la mezcla se mantuvo a reflujo durante 1 h, se añadió yodometano y el reflujo se mantuvo durante otras 3 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se neutralizó con agua y se extrajo con AcOEt (100 ml  $\times$  3). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice utilizando como eluente AcOEt al 20% en hexanos) para dar el esteroide **6** (623 mg, 92%): p.f. 102-104  $^\circ\text{C}$ ; IR  $\nu_{\text{max}}$  2922, 1448  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,84 (m, 4H), 3,43 (d,  $J = 9,4$  Hz, 1H), 3,36 (d,  $J = 9,4$  Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,12 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 2,10-0,63 (m), 0,68 (3H);  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  109,1, 90,6, 70,9, 64,0 (2  $\times$  C), 58,9, 57,6, 54,2, 51,3, 43,7, 42,9, 38,8, 38,3, 38,2, 35,6, 31,4, 31,3, 30,9, 28,0, 27,5, 23,2, 21,9, 11,5.

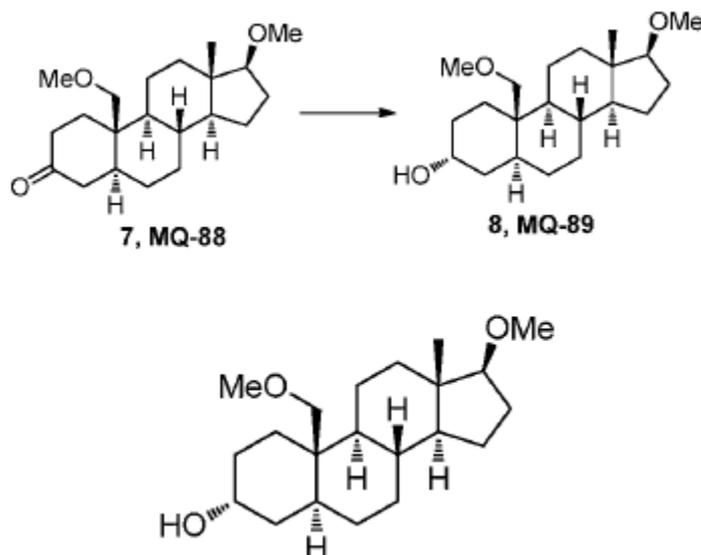


30 [00228] **(5 $\alpha$ ,17 $\beta$ )-17,19-Dimetoxiandrostan-3-ona (7, MQ-88)**. Una mezcla del esteroide **6** (625 mg, 1,65 mmol), APTS (100 mg), acetona (30 ml) y agua (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Los disolventes se eliminaron a presión reducida, se añadió una solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  y el producto se extrajo con AcOEt (100 ml  $\times$  3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice utilizando como eluente AcOEt al 20% en hexanos) para dar el esteroide **7** (408 mg, 74%): p.f. 91-93  $^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 18,4$  ( $c = 0,37$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $\nu_{\text{max}}$  2922, 1714  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,60 (d,  $J = 10,2$  Hz, 1H), 3,55 (d,  $J = 9,7$  Hz, 1H), 3,24 (s, 6H), 3,12 (t,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 2,45-0,64 (m), 0,70 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  212,1,

90,4, 71,8, 59,0, 57,6, 54,0, 51,2, 46,3, 44,8, 42,8, 38,8, 38,7, 38,0, 35,5, 34,3, 31,0, 28,3, 27,5, 23,1, 21,8, 11,5. Análisis elemental. Calculado para  $C_{21}H_{34}O_3$ : C: 75,41; H: 10,25. Encontrado: C: 75,37; H: 10,13.

### Esquema 2

5



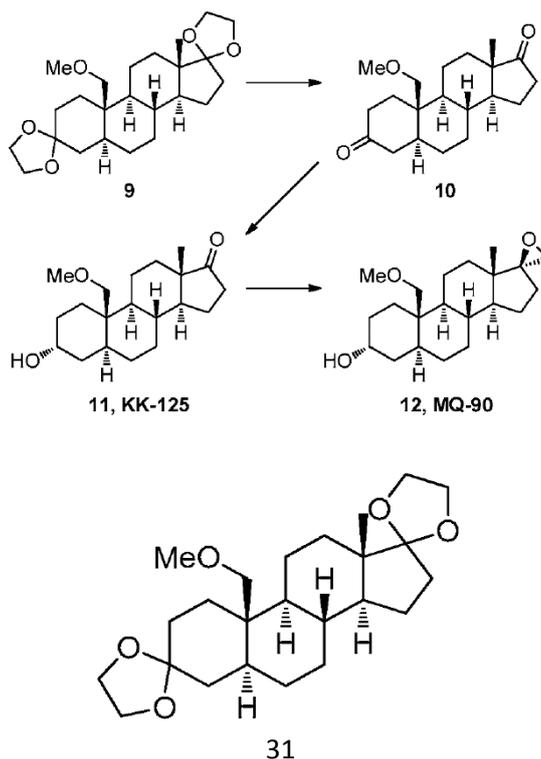
[00229] **(5 $\alpha$ ,17 $\beta$ )-17,19-Dimetoxiandrostan-3-ol (8, MQ-89)**. A una solución del esteroide **7** (200 mg, 0,60 mmol) en THF (10 ml) se añadió K-selectride® (1,0 mmol, 1,0 M en THF, 1,0 ml) a  $-78^\circ\text{C}$ . Después de 2 h, se añadió NaOH 3 N (10 ml) y  $\text{H}_2\text{O}_2$  (5 ml) a  $-78^\circ\text{C}$  y se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente durante 1 h. El producto se extrajo con AcOEt (100 ml  $\times$  2) y se lavó con salmuera. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice utilizando como eluyente AcOEt al 20% en hexanos) para dar el esteroide **8** (172 mg, 86%): p.f.  $62-64^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_D^{20} = 1,1$  ( $c = 0,26$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $\nu_{\text{max}}$  3382, 1447  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,10-4,05 (m, 1H), 3,50 (d,  $J = 10,2$  Hz, 1H), 3,42 (d,  $J = 9,8$  Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,23 (t,  $J = 8,2$ , 1H), 2,01- 0,80 (m), 0,76 (s, 3H);  $^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  90,9, 71,1, 66,4, 59,1, 57,8, 54,7, 51,6, 43,0, 39,6, 39,3, 38,5, 36,2, 35,8, 31,5, 29,5, 28,1, 27,7, 27,0, 23,3, 21,7, 11,7. Análisis elemental. Calculado para  $C_{21}H_{36}O_3$ : C: 74,95; H: 10,78. Encontrado: C: 75,19; H: 10,79.

10

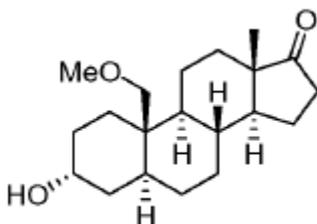
15

### Esquema 3

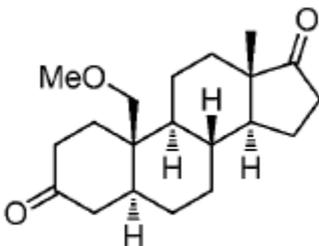
20



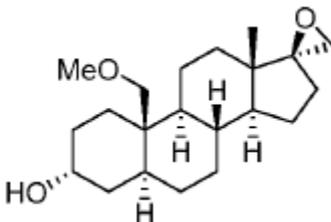
[00230] **bis-(1,2-Etanodiil acetal cíclico) de (5 $\alpha$ )-19-metoxiandrostan-3,17-diona (9)**. Una mezcla del compuesto conocido *bis*-(1,2-etanodiil acetal cíclico) de (5 $\alpha$ )-19-hidroxiandrostan-3,17-diona (430 mg, 1,1 mmol), NaH (200 mg, 5 mmol) y THF (10 ml) se calentó a reflujo durante 2 h bajo N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, se añadió yoduro de metilo (2 ml, 32 mmol) y la mezcla se continuó agitando a temperatura ambiente durante 13 h. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C y el exceso de NaH se neutralizó cuidadosamente añadiendo MeOH (2 ml). Se añadió agua (100 ml) y el producto se extrajo con AcOEt (80 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y concentraron para dar un líquido incoloro. El producto en crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice utilizando como eluyente AcOEt al 15-20% en hexanos) para dar el producto como un líquido incoloro (440 mg, 99%): IR  $\nu_{\max}$  2923, 1457, 1378, 1306, 1210 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN  $\delta$  3,89 (s, 4H), 3,87-3,82 (m, 4H), 3,47 (d,  $J$  = 10,0 Hz, 1H), 3,39 (d,  $J$  = 9,9 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,20-0,85 (m), 0,82 (s, 3H); <sup>13</sup>C-RMN  $\delta$  119,3, 109,2, 71,0, 65,0, 64,5, 64,0, 59,0, 54,0, 50,4, 46,0, 43,8, 38,9, 38,4, 36,2, 34,1, 31,5, 31,1, 31,0 (2 x C), 29,6, 28,1, 22,6, 21,7, 14,4. Análisis elemental. Calculado para: C: 70,90%; H: 9,42%. Encontrado: C: 71,17%; H: 9,53%.



(5 $\alpha$ )-19-Metoxiandrostan-3,17-diona (10). Una mezcla del esteroide **9** (400 mg, 0,98 mmol), APTS (100 mg), acetona (8 ml) y agua (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La reacción se neutralizó con una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y la acetona se eliminó a presión reducida. Se añadió agua (80 ml) y el producto se extrajo con AcOEt (60 ml x 3). Los extractos de AcOEt combinados se secaron y se concentraron para dar un sólido blanco que se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice utilizando como eluyente AcOEt al 20-30% en hexanos) para dar el producto **10** (230 mg, 73%): p.f. 94-96 °C; IR  $\nu_{\max}$  2918, 1738, 1712, 1452, 1407, 1373, 1270, 1248, 1220, 1202, cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN  $\delta$  3,60 (d,  $J$  = 11,0 Hz, 1H), 3,57 (d,  $J$  = 11,0 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,50-0,74 (m), 0,82 (s, 3H); <sup>13</sup>C-RMN  $\delta$  220,5, 211,7, 71,7, 59,0, 53,9, 51,3, 47,6, 46,1, 44,7, 38,9, 38,5, 35,6, 35,3, 34,2, 31,5, 30,3, 28,1, 21,5, 21,3, 13,7. EMAR Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>: 318,2195. Encontrado: 318,2180.

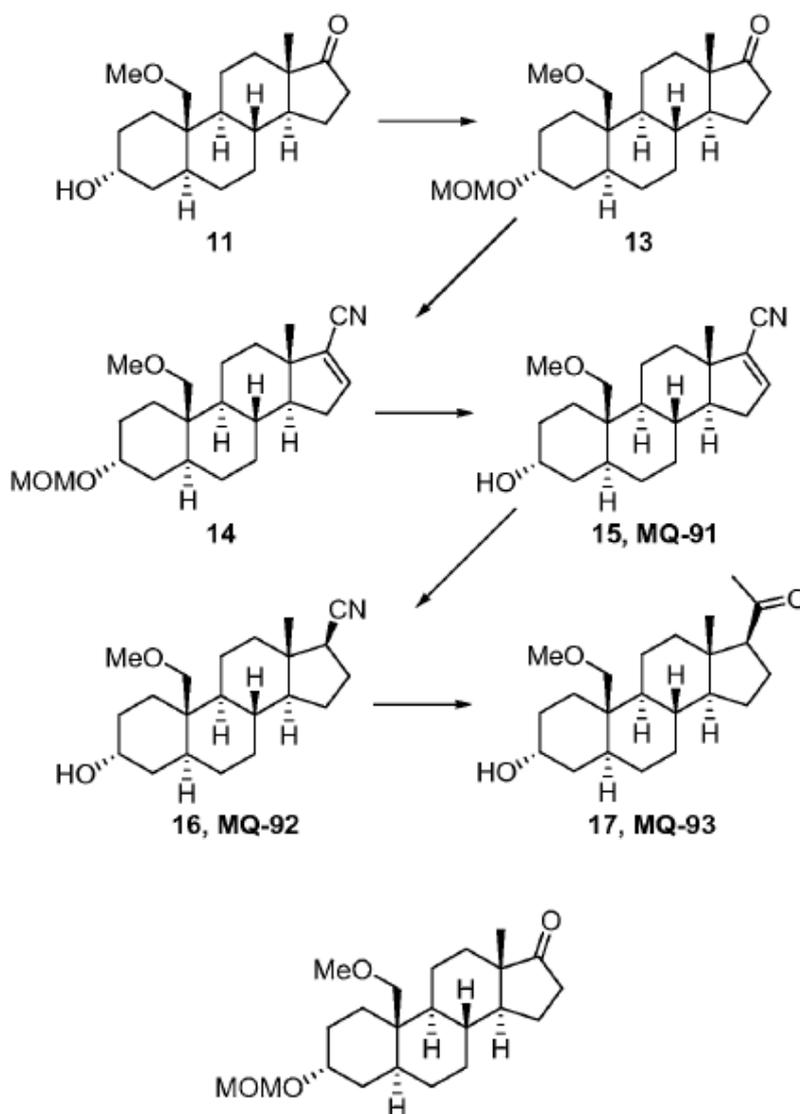


[00231] **(3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ )-3-Hidroxi-19-metoxiandrostan-17-ona (11, KK-125)**. Se añadió una solución en THF de K-Selectride® 1 M (2 ml, 2 mmol, 3 eq) a una solución fría (-78 °C) del esteroide **10** (210 mg, 0,66 mmol) en THF (5 ml) y la reacción se agitó a -78 °C durante 1,5 h. La reacción se neutralizó con unas pocas gotas de acetona y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa de NaOH 3 N (10 ml) seguido de una solución acuosa de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30% (10 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. El producto se extrajo con AcOEt (3 x 60 ml) y los extractos de AcOEt combinados se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para dar un sólido beige que se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice utilizando como eluyente AcOEt al 20-40% en hexanos). El producto **11** (142 mg, 67%) tenía: p.f. 172-174 °C; IR  $\nu_{\max}$  3436, 2921, 1738, 1453, 1406, 1372, 1248, 1203 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN  $\delta$  4,05 (s, amplio 1H), 3,48 (d,  $J$  = 9,9 Hz, 1H), 3,38 (d,  $J$  = 10,2 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,39 (dd,  $J$  = 19,3, 8,8 Hz, 1H), 2,2,10-0,70 [sic] (m), 0,84 (s, 3H); <sup>13</sup>C-RMN  $\delta$  221,5, 71,1, 66,1, 59,0, 54,6, 51,7, 47,8, 39,6, 39,2, 36,0, 35,7, 35,5, 31,8, 30,7, 29,2, 27,9, 27,1, 21,6, 21,1, 13,8. Análisis elemental. Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>: C: 74,96%; H: 10,06%. Encontrado: C: 74,91%; H: 9,86%.

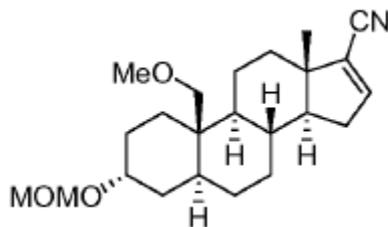


[00232] **(3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,17 $\beta$ )-19-Metoxiespiro[androstan-17,2'-oxiran]-3-ol (12, MQ-90)**. A una solución del esteroide **11** (100 mg, 0,3 mmol) en DMF (10 ml) se añadió yoduro de trimetilsulfonio (306 mg, 1,5 mmol) y *tert*-butóxido de potasio (168 mg, 1,5 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con una solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl después de 2 h. La mezcla se extrajo con diclorometano (100 ml x 2) y se lavó con salmuera. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice utilizando como eluente AcOEt al 25% en hexanos) para dar el esteroide **12** (76 mg, 75%): p.f. 168-170 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -3,1$  (*c* = 0,16, CHCl<sub>3</sub>);  $\nu_{max}$  3420, 1445 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4,10-4,05 (m, 1H), 3,51 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 3,42 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,90 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 2,60 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 2,00-0,77 (m), 0,89 (s, 3H); <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  71,0, 70,6, 66,4, 59,1, 54,6, 53,6, 53,1, 40,2, 39,6, 39,3, 36,2, 36,1, 34,3, 31,4, 29,4, 29,0, 28,1, 27,1, 23,5, 21,4, 14,4. Análisis elemental. Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>: C: 75,41; H: 10,25. Encontrado: C: 75,44; H: 9,98.

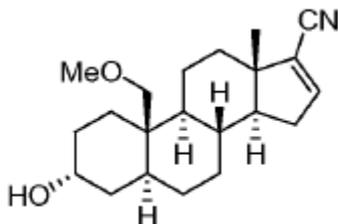
#### Esquema 4



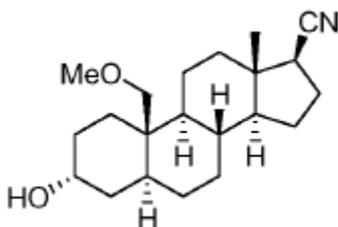
[00233] **(3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ )-19-Metoxi-3-(metoximetoxi)-androstan-17-ona (13)**: A una solución del esteroide **11** (800 mg, 2,5 mmol) en DCM (20 ml) se añadió clorometil metil éter (302 mg, 3,75 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (774 mg, 6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se neutralizó con agua después de 16 h, se extrajo con AcOEt (100 ml x 2) y se lavó con salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice utilizando como eluente AcOEt al 25% en hexanos) para dar el producto **13** como aceite (900 mg, 100%): IR  $\nu_{max}$  2921, 1740 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4,65 (q, *J* = 6,6, 10,9, 1H), 3,86-3,84 (m, 1H), 3,52 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 3,43 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 2,44-0,83 (m), 0,86 (s, 3H); <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  221,4, 94,5, 71,3, 71,2, 59,1, 55,1, 54,6, 51,7, 47,9, 39,9, 39,4, 35,8, 35,5, 34,0, 31,9, 30,8, 28,0, 27,7, 26,5, 21,7, 21,2, 13,9.



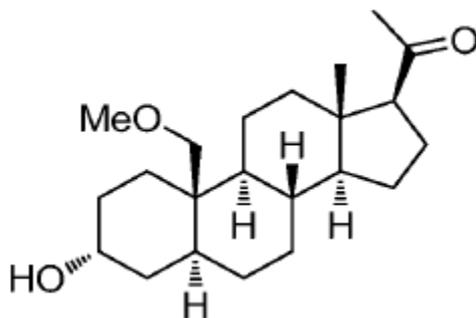
[00234] **(3α,5α)-19-Metoxi-3-(metoximetoxi)-androst-16-en-17-carbonitrilo (14)**: A una solución del esteroide **13** (800 mg, 2,5 mmol) en THF (20 ml) se añadió *bis*(trimetilsilil)amiduro de potasio (3,0 mmol, 0,5 M en tolueno, 6,0 ml) a -78 °C. Después de 30 min, se añadió *N*-feniltrifluorometanosulfonimida (1,07 g, 3,0 mmol) en 5 ml de THF a -78 °C. Después de 2 h a -78 °C, la mezcla se neutralizó con agua y se extrajo con AcOEt (50 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice) para dar el triflato de enol intermedio (1,21 g, que contenía una impureza que no se pudo separar). Al triflato de enol (1,21 g) depositado en un matraz redondo de 50 ml se añadió cianuro de sodio (300 mg, 6,0 mmol), yoduro de cobre (I) (120 mg, 0,6 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (60 mg) a temperatura ambiente. Se añadió acetonitrilo (25 ml) y la mezcla se mantuvo a reflujo durante 3 h. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con AcOEt (50 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice utilizando como eluente AcOEt al 10% en hexanos) para dar el producto **14** como aceite (886 mg, que contenía una impureza que no se pudo separar): <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 6,54-6,53 (m, 1H), 4,62 (q, *J* = 7,0, 9,8 Hz, 2H), 3,80-3,70 (m, 1H), 3,47 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,39 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,29-0,82 (m), 0,85 (s, 3H); <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 147,7, 127,3, 116,0, 94,4, 71,5, 71,3, 59,1, 56,2, 55,0, 54,8, 48,4, 39,9, 39,5, 34,3, 34,2, 33,8, 32,8, 31,6, 27,9, 27,4, 26,4, 21,5, 16,3.



[00235] **(3α,5α)-3-Hidroxi-19-metoxiandrost-16-en-17-carbonitrilo (15, MQ-91)**: Al esteroide **14** que contenía una impureza que no se podía separar (886 mg) en metanol (20 ml) se añadió HCl 6 N (15 ml) a temperatura ambiente. Después de 14 h, la mezcla se extrajo con diclorometano (50 ml × 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice utilizando como eluente AcOEt al 30% en hexano) para dar el producto **15** (480 mg, rendimiento del 58% calculado a partir del esteroide **13**): p.f. 167-169 °C; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = 11,1 (*c* = 0,18, CHCl<sub>3</sub>); IR *v*<sub>max</sub> 3337, 2212 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 6,59-6,55 (m, 1H), 4,08-4,05 (m, 1H), 3,53 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,43 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,37-0,89 (m), 0,91 (s, 3H); <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 147,2, 127,5, 115,9, 71,1, 66,1, 59,1, 56,2, 54,8, 48,3, 39,7, 39,3, 36,0, 34,4, 34,3, 32,8, 31,6, 29,3, 28,0, 26,9, 21,5, 16,3. Análisis elemental. Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>2</sub>: C: 76,55; H: 9,48, N, 4,25. Encontrado: C: 76,59; H: 9,32; N, 4,06.

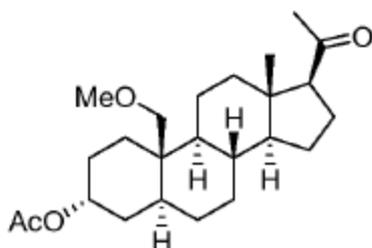
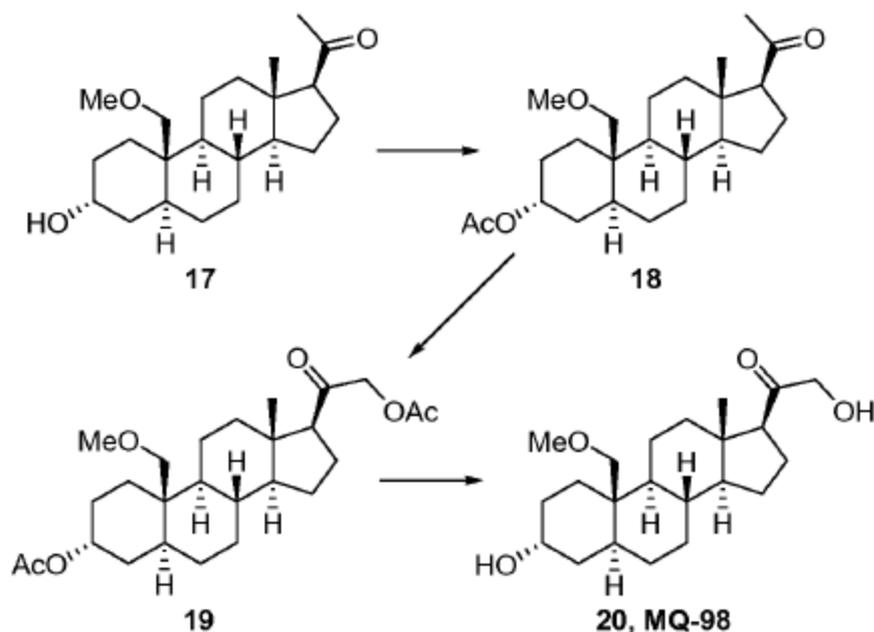


[00236] **(3α,5α,17β)-3-Hidroxi-19-metoxiandrostan-17-carbonitrilo (16, MQ-92)**: A una solución del esteroide **15** (430 mg, 1,3 mmol) en AcOEt (30 ml) se añadió Pd/C (10%, 100 mg). Se llevó a cabo una hidrogenación bajo hidrógeno a 7 atm a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se filtró con Celite y se lavó con AcOEt (100 ml). Se eliminaron los disolventes y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice utilizando como eluente AcOEt al 10% en hexanos) para dar el producto **16** (415 mg, 96%): p.f. 146-148 °C; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = 42,1 (*c* = 0,29, CHCl<sub>3</sub>); *v*<sub>max</sub> 3412, 2235 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 4,08-4,05 (m, 1H), 3,49 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,39 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,25 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 2,10-0,79 (m), 0,92 (s, 3H); <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 121,4, 70,9, 66,3, 59,1, 54,7, 54,3, 44,5, 40,2, 39,5, 39,2, 37,5, 36,4, 36,1, 31,9, 29,4, 28,0, 27,1, 26,5, 24,5, 21,6, 14,4. Análisis elemental. Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>2</sub>: C: 76,09; H: 10,03, N, 4,23. Encontrado: C: 76,16; H: 9,90; N, 4,05.

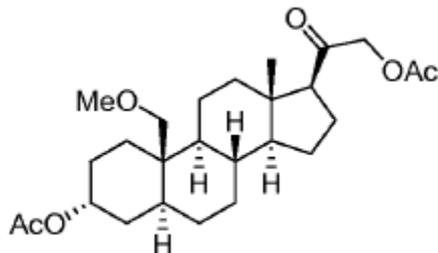


5 [00237] **(3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ )-3-Hidroxi-19-metoxipregnan-20-ona (17, MQ-93)**: A una solución del esteroide **16** (360 mg, 1,09 mmol) en THF (20 ml) se añadió bromuro de metilmagnesio (3,0 M, 2 ml, 6,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se mantuvo a reflujo durante 16 h y a continuación, se dejó enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se neutralizó con HCl 6 N. El producto se extrajo con diclorometano (50 ml  $\times$  3). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron. El  $^1\text{H-RMN}$  del producto en crudo (300 mg, 79%) mostró la presencia de 17 $\beta$  (esteroide **17**) y el diastereómero 17 $\alpha$  en una relación de 8 a 1, respectivamente. El producto en crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice utilizando como eluyente AcOEt al 25% en hexanos) para dar el producto puro **17** (135 mg): p.f. 160-162 °C;  $[\alpha]_D^{20} = 41,7$  ( $c = 0,31$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); IR  $\nu_{\text{max}}$  3407, 1703  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,07-4,05 (m, 1H), 3,47 (d,  $J = 9,8$  Hz, 1H), 3,40 (d,  $J = 10,2$  Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,50 (t,  $J = 9,4$  Hz, 1H), 2,17-0,78 (m), 2,08 (s, 3H), 0,59 (s, 3H);  $^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  209,8, 70,9, 66,3, 63,8, 59,0, 56,9, 54,4, 44,3, 39,5, 39,4, 39,2, 36,1, 35,9, 31,8, 31,4, 29,3, 28,1, 26,9, 24,3, 22,6, 22,0, 13,5. Análisis elemental. Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_3$ : C: 75,82; H: 10,41; encontrado: C: 75,71; H: 10,29.

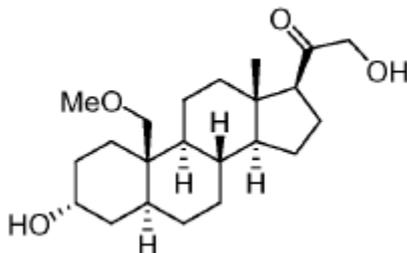
15

**Esquema 5**

[00238] **(3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ )-3-(Acetiloxi)-19-metoxipregnan-20-ona (18)**: A una solución del esteroide **17** (100 mg, 0,29 mmol) en piridina (5 ml) se añadió anhídrido acético (51 mg, 0,5 mmol) y DMAP (5 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se neutralizó con agua después de 2 h y se extrajo con AcOEt (50 ml  $\times$  2). Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice utilizando como eluente AcOEt al 20% en hexanos) para dar el producto **18** como aceite (112 mg, 100%): <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5,01-4,98 (m, 1H), 3,46 (d,  $J$  = 9,8 Hz, 1H), 3,37 (d,  $J$  = 9,8 Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,47 (t,  $J$  = 9,0 Hz, 1H), 2,22-0,79 (m), 2,06 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 0,57 (s, 3H); <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  209,4, 170,5, 70,9, 69,9, 63,7, 59,0, 56,8, 54,2, 44,2, 40,1, 39,3, 39,1, 35,8, 33,1, 31,7, 31,4, 27,8, 27,7, 26,3, 24,2, 22,6, 21,9, 21,4, 13,4.

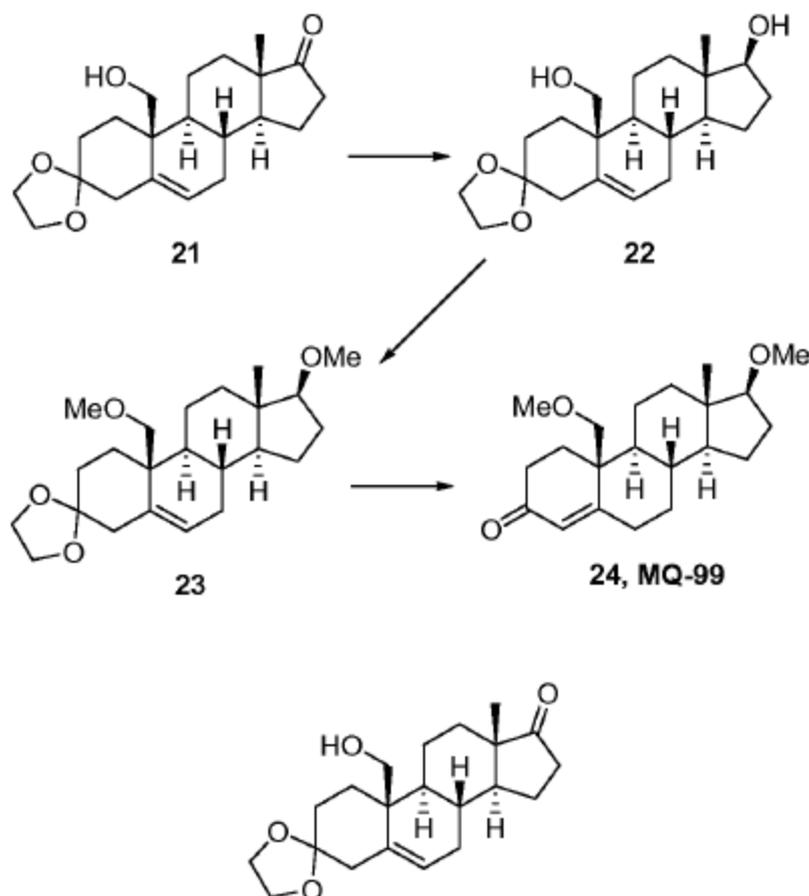


10 **(3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ )-3,21-bis(Acetiloxi)-19-metoxilpregnan-20-ona (19)**: A una solución del esteroide **18** (112 mg, 0,29 mmol) en benceno (10 ml) y metanol (0,5 ml) se añadió tetraacetato de plomo (513 mg, 1,15 mmol) y complejo de trifluoruro de boro y éter (1 ml) a temperatura ambiente. Después de 3 h, se añadió agua y el producto se extrajo con AcOEt (50 ml  $\times$  2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice utilizando como eluente AcOEt al 25% en hexanos) para dar el producto **19** como aceite (82 mg, 63%): <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5,03-5,01 (m, 1H), 4,70 (d,  $J$  = 16,8 Hz, 1H), 4,53 (d,  $J$  = 16,8 Hz, 1H), 3,47 (d,  $J$  = 10,2 Hz, 1H), 3,34 (d,  $J$  = 10,2 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,47 (t,  $J$  = 9,0 Hz, 1H), 2,20-0,80 (m), 2,14 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 0,65 (s, 3H); <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  203,8, 170,6, 170,2, 70,9, 69,9, 69,1, 59,4, 59,0, 57,1, 54,2, 45,0, 40,1, 39,2, 39,1, 35,9, 33,2, 31,8, 27,9, 27,8, 26,4, 24,4, 22,7, 22,0, 21,5, 20,4, 13,3.

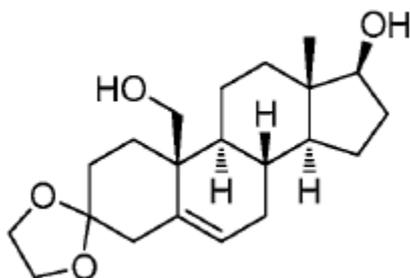


20 [00239] **(3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ )-3,21-Dihidroxi-19-metoxipregnan-20-ona (20, MQ-98)**: A una solución del esteroide **19** (82 mg, 0,18 mmol) en metanol se añadió bicarbonato de potasio (280 mg, 2,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se mantuvo a reflujo durante 5 h. Se añadió agua y el producto se extrajo con AcOEt (50 ml  $\times$  2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice utilizando como eluente AcOEt al 25% en hexanos) para dar el producto **20** (22 mg, 37%): p.f. 88-90 °C;  $[\alpha]_D^{20}$  = 50,0 ( $c$  = 0,13, CHCl<sub>3</sub>); IR  $\nu_{max}$  3415, 1708 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4,20-4,10 (m, 3H), 3,49 (d,  $J$  = 9,8 Hz, 1H), 3,42 (d,  $J$  = 9,8 Hz, 1H), 3,28 (d,  $J$  = 1,9 Hz, 3H), 2,47 (t,  $J$  = 8,6 Hz, 1H), 2,22-0,80 (m), 0,65 ( $J$  = 1,2 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  210,4, 70,9, 69,4, 66,4, 59,4, 59,1, 57,1, 54,3, 45,1, 39,5, 39,2, 39,1, 36,1, 36,0, 31,9, 29,4, 28,1, 27,0, 24,5, 22,9, 22,0, 13,6. Análisis elemental. Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub>: C: 72,49; H: 9,95; encontrado: C: 72,77; H: 10,10.

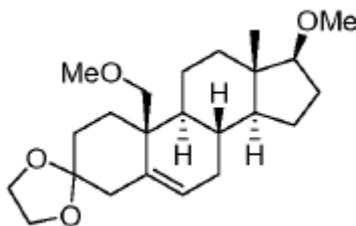
### Esquema 6



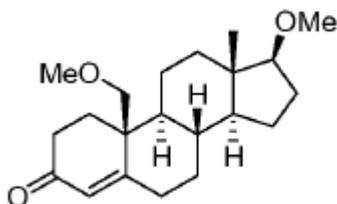
[00240] **3-(1,2-Etanodiil acetal cíclico) de 19-hidroxiandrost-5-en-3,17-diona (21):** A una solución del compuesto conocido 19-hidroxiandrost-4-en-3,17-diona (1,0 g, 3,3 mmol) en benceno (100 ml) se añadió etilenglicol (267 mg, 4,3 mmol) y PPTS (100 mg). La mezcla se mantuvo a reflujo en un matraz equipado con una trampa de Dean Stark. Después de 4 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice utilizando como eluente AcOEt al 15% en hexanos) para dar el compuesto conocido 3,17-*bis*(1,2-etanodiil acetal cíclico) de 19-hidroxiandrost-5-en-3,17-diona (260 mg, 20%) y el producto **21** (450 mg, 39%): p.f. 190-192 °C; IR  $\nu_{\max}$  3468, 1735  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,67-5,65 (m, 1H), 3,93-3,3,77 [sic] (m, 5H), 3,58-3,55 (m, 1H), 2,48-0,96 (m), 0,87 (s, 3H);  $^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  221,2, 135,4, 126,4, 109,0, 64,4, 64,2, 62,5, 52,4, 50,0, 47,8, 41,8, 41,6, 35,7, 32,8, 32,4, 31,6, 31,3, 30,0, 21,7, 20,9, 13,9.



[00241] **3-(1,2-Etanodiil acetal cíclico) de (17β)-17,19-dihidroxiandrost-5-en-3-ona (22):** A una solución del esteroide **21** (450 mg, 1,29 mmol) en etanol (50 ml) se añadió borohidruro de sodio (152 mg, 4 mmol) a temperatura ambiente. Después de 3 h, se añadió una solución acuosa de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y el producto se extrajo con AcOEt (50 ml  $\times$  3). Las fases orgánicas combinadas se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice utilizando como eluente AcOEt al 35% en hexanos) para dar el producto **22** (374 mg, 83%): p.f. 208-210 °C; IR  $\nu_{\max}$  3440  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,74-5,70 (m, 1H), 4,00-3,92 (m, 4H), 3,85 (d,  $J = 11,4$  Hz, 1H), 3,70-3,62 (m, 2H), 2,22-0,84 (m), 0,82 (s, 3H);  $^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  135,1, 127,3, 109,1, 81,8, 64,5, 64,3, 62,6, 52,1, 50,0, 42,9, 41,9, 41,8, 36,8, 33,4, 32,4, 31,4, 30,6, 30,5, 23,3, 21,3, 11,3.

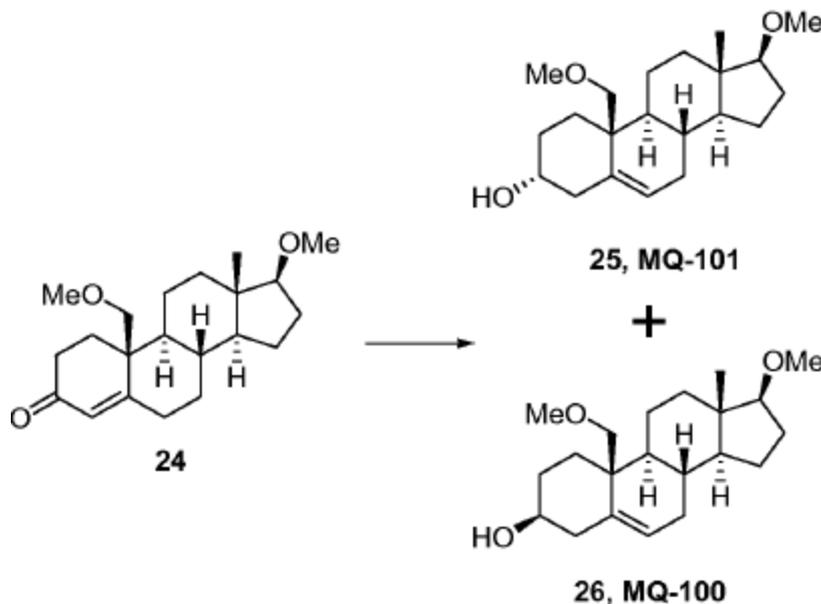


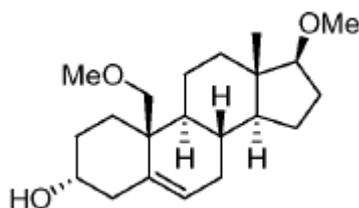
[00242] **3-(1,2-Etanodiil acetal cíclico) de (17β)-17,19-dimetoxiandro-5-en-3-ona (23):** A una solución del esteroide **22** (374 mg, 0,72 mmol) en THF (30 ml) se añadió hidruro de sodio (400 mg, 60% en aceite mineral, 6,0 mmol). Tras la adición, la mezcla se mantuvo a reflujo durante 1 h, se añadió yodometano (2,13 g, 15 mmol) y el reflujo se mantuvo durante 3 h más. Tras dejar enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua y el producto se extrajo con AcOEt (100 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice utilizando como eluyente AcOEt al 20% en hexanos) para dar el producto **22** (402 mg, 100%): p.f. 97-99 °C; IR  $\nu_{\max}$  2918, 1450, 1105 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 5,52-5,50 (m, 1H), 3,95-3,83 (m, 4H), 3,51 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,27 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,15 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 2,56-0,78 (m), 0,73 (s, 3H); <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 136,1, 124,8, 109,1, 90,6, 73,6, 64,2, 64,0, 58,8, 57,6, 51,9, 49,9, 42,6, 42,0, 40,6, 38,0, 32,6, 32,5, 31,3, 30,8, 27,5, 23,1, 21,2, 11,3.



[00243] **(17β)-17,19-Dimetoxiandro-4-en-3-ona (24, MQ-99):** A una solución del esteroide **23** (402 mg, 1,07 mmol) en THF (20 ml) se añadió HCl 3 N (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h y el producto se extrajo con diclorometano (50 ml × 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice utilizando como eluyente AcOEt al 25% en hexanos) para dar el producto **24** (355 mg, 100%): IR  $\nu_{\max}$  1671 cm<sup>-1</sup>; p.f. 93-95 °C; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = 124,7 (c = 0,32, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 5,80 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 3,68 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,51 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,18 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 2,27-0,90 (m), 0,74 (s, 3H); <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 199,9, 167,5, 125,5, 90,2, 76,0, 59,2, 57,7, 54,1, 50,9, 42,8, 42,7, 37,8, 35,9, 34,8, 33,6, 33,4, 31,6, 27,4, 23,0, 21,2, 11,5. Análisis elemental. Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>3</sub>: C: 75,86, H: 9,70. Encontrado: C: 76,00, H: 9,98.

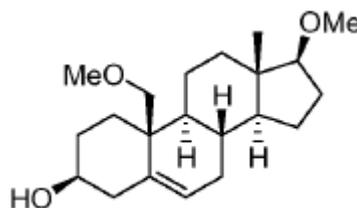
## 25 Esquema 7





25, MQ-101

y



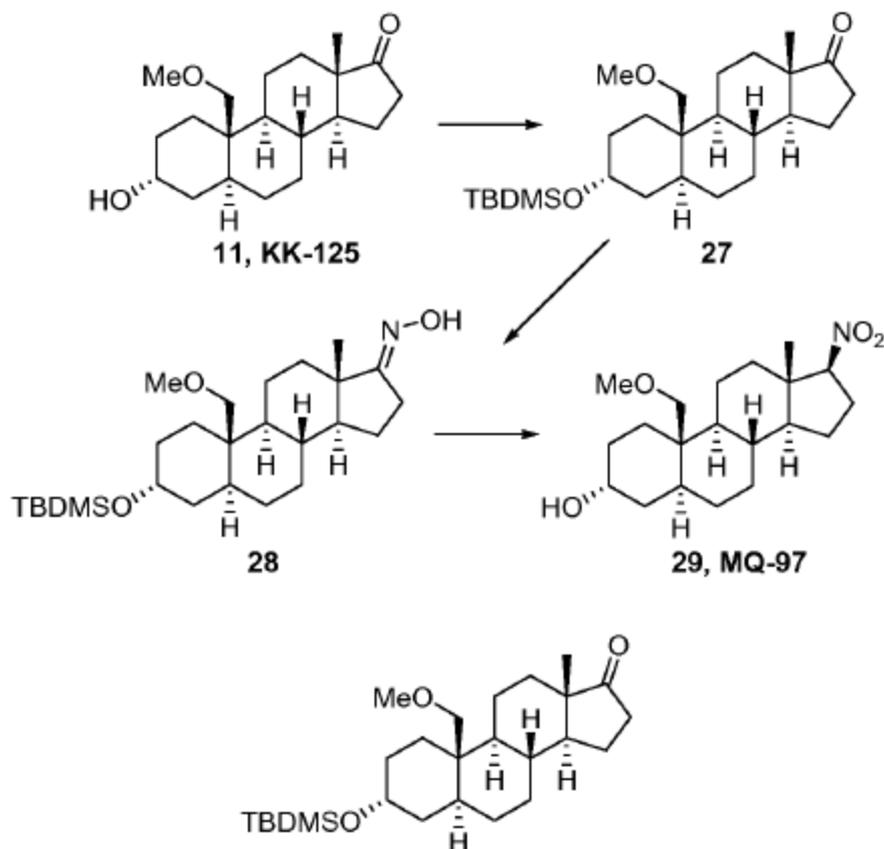
26, MQ-100

5 [00244] (**3 $\alpha$ ,17 $\beta$** )-17,19-Dimetoxiandrost-5-en-3-ol (**25, MQ-101**) y (**3 $\beta$ ,17 $\beta$** )-17,19-dimetoxiandrost-5-en-3-ol (**26, MQ-100**). A una solución del esteroide **24** (355 mg, 1,07 mmol) en anhídrido acético (10 ml) se añadió yoduro de sodio (600 mg, 4 mmol) y TMSCl (435 mg, 4 mmol) a 0 °C. Tras la adición, se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente durante 1 h. La cromatografía en capa fina mostró que no quedaba producto de partida. Se añadió una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y el producto se extrajo con AcOEt (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo de disolvió en etanol (20 ml) y se añadió NaBH<sub>4</sub> (200 mg).  
10 Después de 16 h, se añadió una solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl y el producto se extrajo con AcOEt (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice utilizando como eluente AcOEt al 30% en hexanos) para dar el producto **25** (30 mg, 8%) y el producto **26** (248 mg, 69%).

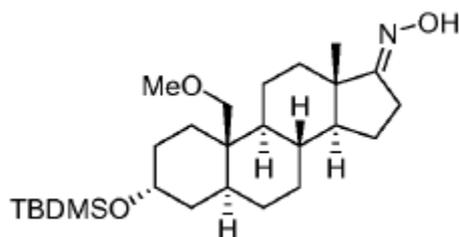
15 [00245] El producto **25** tiene: p.f. 132-134 °C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -64,0 (*c* = 0,10, CHCl<sub>3</sub>); IR  $\nu_{\max}$  3337, 1446 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5,67-5,65 (m, 1H), 4,05-4,00 (m, 1H), 3,60 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,28 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,25 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 2,64-2,60 (m, 1H), 2,17-0,85 (m), 0,80 (s, 3H); <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  134,8, 126,9, 90,8, 73,7, 66,9, 59,1, 57,9, 52,1, 50,8, 42,8, 41,5, 40,0, 38,2, 32,9, 31,1, 30,2, 29,3, 27,7, 23,3, 21,1, 11,5. Análisis elemental. Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>: C: 75,41, H: 10,25. Encontrado: C: 75,31, H: 10,41.

20 [00246] El producto **26** tiene: p.f. 160-162 °C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -76,7 (*c* = 0,45, CHCl<sub>3</sub>); IR  $\nu_{\max}$  3408 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5,53-5,50 (m, 1H), 3,54 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,51-3,44 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,22 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,18 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 2,65 (s, br, 1H), 2,32- 0,76 (m), 0,73 (s, 3H); <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  136,9, 124,4, 90,7, 73,8, 71,1, 58,8, 57,7, 51,9, 50,4, 42,6, 42,2, 40,5, 38,0, 33,6, 32,6, 31,6, 30,7, 27,5, 23,1, 21,2, 11,3. Análisis elemental. Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>: C: 75,41, H: 10,25. Encontrado: C: 75,51, H: 10,30.

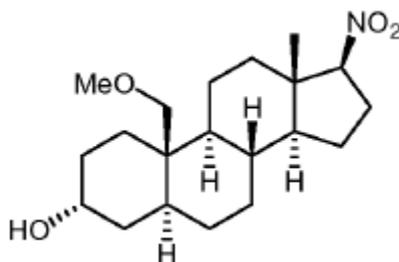
### Esquema 8



5 [00247] **(3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ )-3-[[[(Dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-19-metoxiandrostan-17-ona (27):** A una solución del esteroide **11** (150 mg, 0,47 mmol) en DMF (5 ml) se añadió cloruro de *tert*-butildimetilsililo (150 mg, 1,0 mmol) e imidazol (132 mg, 2,0 mmol) a temperatura ambiente. Después de 16 h, se añadió agua y el producto se extrajo con AcOEt (50 ml  $\times$  2). Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se eliminaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice utilizando como eluyente AcOEt al 10% en hexanos) para dar el producto **27** como aceite (198 mg, 99%): <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4,00-3,95 (m, 1H), 3,51 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,40 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,44-0,80 (m), 0,89 (s, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,00 (d, *J* = 1,6 Hz, 6H); <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  221,6, 71,3, 66,6, 59,1, 54,7, 51,7, 47,9, 39,6, 39,2, 37,0, 35,8, 35,5, 31,8, 30,9, 29,9, 28,1, 27,2, 25,8 (3  $\times$  C), 25,6, 21,7, 21,2, 13,9, -4,90, -4,92.

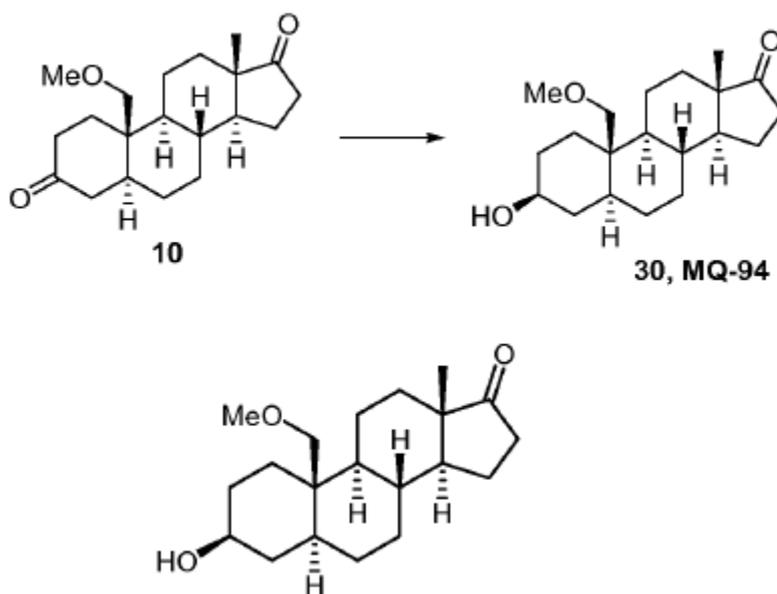


15 **Oxima de (3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ )-3-[[[(dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-19-metoxiandrostan-17-ona (28):** A una solución del esteroide **27** (195 mg, 0,45 mmol) en piridina (10 ml) se añadió hidrocloreto de hidroxilamina (140 mg, 2,0 mmol) a temperatura ambiente. Después de 14 h, se añadió agua y el producto se extrajo con AcOEt (50 ml  $\times$  2). Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se eliminaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice utilizando como eluyente AcOEt al 20% en hexanos) para dar el producto **28** como aceite (202 mg, 100%): <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9,05 (s, amplio, 1H), 4,00-3,95 (m, 1H), 3,50 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,41 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,50-0,82 (m), 0,91 (s, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,11 (d, *J* = 1,9 Hz, 6H); <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  171,1, 71,4, 66,7, 59,1, 54,7, 54,1, 44,2, 39,6, 39,2, 37,1, 35,2, 34,3, 31,5, 30,0, 28,2, 27,1, 25,8 (3  $\times$  C), 25,0, 23,1, 21,5, 18,1, 17,2, -4,85, -4,89.

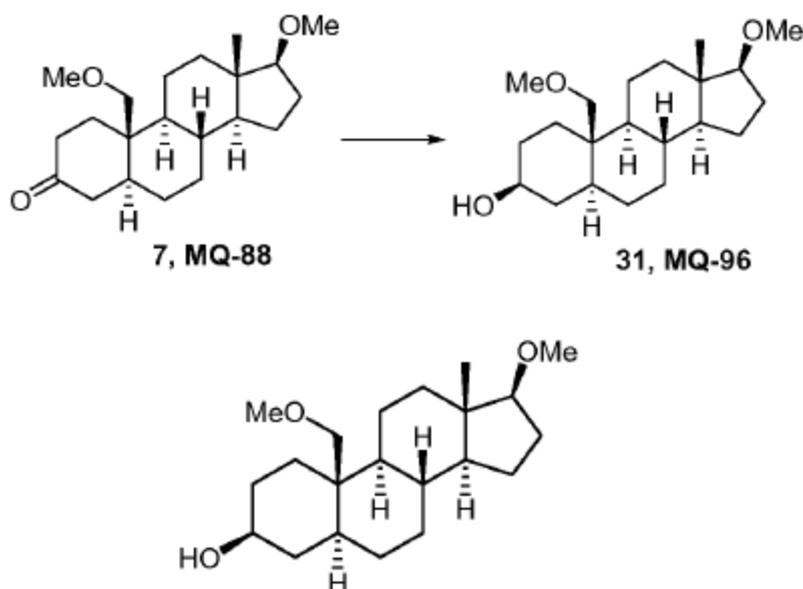


5 [00248] **(3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,17 $\beta$ )-19-Metoxi-17-nitroandrostano-3-ol (29, MQ-97)**: A una solución de NBS (231 mg, 1,3 mmol) en dioxano (4 ml) se añadió una solución acuosa de  $\text{KHCO}_3$  (260 mg, 2,6 mmol, 4 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y a continuación, se añadió la oxima (202 mg, 0,45 mmol) en dioxano (10 ml). La reacción se agitó en un matraz abierto durante 14 h a temperatura ambiente. Se añadió  $\text{NaBH}_4$  (200 mg) en 5 porciones y la reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Se añadió lentamente  $\text{HCl}$  6 N (10 ml) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 1 h. El producto se extrajo con diclorometano (50 ml  $\times$  2). Las fases orgánicas combinadas se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se eliminaron. El residuo se purificó mediante  
10 cromatografía en columna flash (gel de sílice utilizando como eluyente  $\text{AcOEt}$  al 30% en hexanos) para dar el producto **29** (79 mg, 50%): p.f. 52-54 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 25,8$  ( $c = 0,21$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); IR  $\nu_{\text{max}}$  3307, 1541, 1370  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,38 (t,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 4,10-4,05 (m, 1H), 3,49 (d,  $J = 9,8$  Hz, 1H), 3,41 (d,  $J = 9,8$  Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,55-0,79 (m), 0,74 (s, 3H);  $^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  94,5, 71,0, 66,3, 59,1, 54,2, 53,4, 46,0, 39,5, 39,1, 37,6, 36,0, 31,5, 29,3, 28,0, 27,1, 24,7, 23,6, 21,7, 12,2. Análisis elemental. Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{O}_4$ : C: 68,34; H: 9,46. Encontrado: C: 68,40; H: 9,45.

15 **Esquema 9**



20 [00249] **(3 $\alpha$ ,5 $\beta$ )-3-Hidroxi-19-metoxiandrostano-17-ona (30, MQ-94)**: A una solución del esteroide **10** (295 mg, 0,93 mmol) en THF (10 ml) se añadió hidruro de tri-(*tert*-butoxi)aluminio y litio (2,0 mmol, 1,0 M en THF, 2,0 ml) a -40 °C. Después de 2 h, la mezcla se neutralizó con  $\text{HCl}$  3 N a -40 °C y se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente durante 1 h. El producto se extrajo con diclorometano (100 ml  $\times$  2) y se lavó con salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante  
25 cromatografía en columna flash (gel de sílice utilizando como eluyente  $\text{AcOEt}$  al 30% en hexanos) para dar el producto **30** (239 mg, 81%): p.f. 208-210 °C; IR  $\nu_{\text{max}}$  3428, 1737, 1642  $\text{cm}^{-1}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 81,3$  ( $c = 0,31$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,65-3,58 (m, 1H), 3,52 (d,  $J = 9,8$  Hz, 1H), 3,43 (d,  $J = 9,8$  Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,44-0,65 (m), 0,85 (s, 3H);  $^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  221,4, 71,5, 70,8, 59,1, 54,6, 51,6, 47,9, 44,9, 39,0, 38,3, 35,8, 35,5, 32,0, 31,8, 31,6, 30,8, 28,0, 21,7, 21,6, 13,8. Análisis elemental. Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_3$ : C: 74,96; H: 10,06. Encontrado: C: 75,10; H: 9,95.

**Esquema 10**

5 [00250] (**3β,5α,17β**)-17,19-Dimetoxiandrostan-3-ol (**31, MQ-96**): A una solución del esteroide **7** (65 mg, 0,20 mmol) en THF (10 ml) se añadió hidruro de tri-(*tert*-butoxi)aluminio y litio (1,0 mmol, 1,0 M en THF, 1,0 ml) a -40 °C. Después de 2 h, la mezcla se neutralizó con HCl 3 N a -40 °C y se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente durante 1 h. El producto se extrajo con diclorometano (50 ml × 2) y se lavó con salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice utilizando como eluyente AcOEt al 25% en hexanos) para dar el producto **31** (55 mg, 85%): p.f. 164-166 °C; IR  $\nu_{\max}$  3370 cm<sup>-1</sup>;  $[\alpha]_D^{20} = 1,0$  ( $c = 0,10$ , CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 3,65-3,57 (m, 1H), 3,51 (d,  $J = 10,2$  Hz, 1H), 3,43 (d,  $J = 10,2$  Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,22 (t,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 2,24-0,60 (m), 0,76 (s, 3H); <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 90,8, 71,5, 71,0, 59,1, 57,8, 54,7, 51,5, 45,0, 43,0, 38,9, 38,5, 38,4, 35,8, 32,0, 31,8, 31,6, 28,2, 27,7, 23,2, 22,2, 11,7. Análisis elemental. Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub>: C: 74,95; H: 10,78. Encontrado: C: 74,91; H: 10,82.

15 **B. Desplazamiento de [<sup>35</sup>S]-TBPS**

[00251] En el Cuadro 1 se muestran los valores de IC<sub>50</sub> para los compuestos que desplazan de manera no competitiva [<sup>35</sup>S]-TBPS del sitio de unión de la picrotoxina en los receptores GABA<sub>A</sub>.

20 **CUADRO 1:****Inhibición de la unión de [<sup>35</sup>S]-TBPS con los ejemplos de compuestos<sup>a</sup>**

Compuesto	IC <sub>50</sub> (nM)	Coefficiente de Hill
<b>7, MQ-88 (Profármaco)</b>	8.700 ± 1.500	1,27 ± 0,15
<b>8, MQ-89</b>	56 ± 2	1,05 ± 0,03
<b>10 (Profármaco)</b>	-	-
<b>11, KK-125</b>	4.300 ± 1.200	0,95 ± 0,15
<b>12, MQ-90</b>	79 ± 4	1,06 ± 0,04
<b>15, MQ-91</b>	118 ± 13	1,01 ± 0,10
<b>16, MQ-92</b>	63 ± 7	1,24 ± 0,14
<b>17, MQ-93</b>	47 ± 4	1,17 ± 0,09

20, MQ-98	345 ± 61	0,88 ± 0,12
24, MQ-99 (Profármaco)	14.500 ± 10.700	1,24 ± 0,47
25, MQ-101	583 ± 71	0,94 ± 0,09
26, MQ-100 (Profármaco)	17.800 ± 8.400	1,19 ± 0,24
29, MQ-97	37 ± 44	0,88 ± 0,08
30, MQ-94 (Profármaco)	>30,000	-
31, MQ-96 (Profármaco)	7.800 ± 2.900	1,27 ± 0,33

[00252] <sup>a</sup> Los resultados presentados corresponden a experimentos duplicados realizados por triplicado. Los límites de error se calcularon como el error estándar de la media. Los métodos utilizados se conocen en la técnica (véase Jiang, X., *et al.*, Neurosteroid analogues. 9. *Conformationally constrained pregnanes: structure-activity studies of 13,24-cyclo-18,21-dinorcholane analogues of the GABA modulatory and anesthetic steroids (3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ )- and (3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ )-3-hydroxypregnan-20-one*. J. Med. Chem., 46: 5334-48 (2003) - cuyos contenidos están incorporados en su totalidad en el presente documento mediante referencias).

### C. Resultados de electrofisiología

[00253] Los compuestos de la presente descripción se evaluaron para estudiar su capacidad de potenciar las corrientes de cloruro reguladas por GABA a 2  $\mu$ M en receptores GABA<sub>A</sub>  $\alpha$ <sub>1</sub> $\beta$ <sub>2</sub> $\gamma$ <sub>2L</sub> de rata expresados en oocitos de *Xenopus laevis*, y los resultados se muestran en el Cuadro 2.

### CUADRO 2 – Modulación de la función del receptor GABA<sub>A</sub> $\alpha$ <sub>1</sub> $\beta$ <sub>2</sub> $\gamma$ <sub>2L</sub> de rata mediante los ejemplos de compuestos

Compuesto	Electrofisiología de los oocitos <sup>a</sup>			
	0,1 $\mu$ M	1 $\mu$ M	10 $\mu$ M	(apertura) 10 $\mu$ M
7, MQ-88 (Profármaco)	1,00 ± 0	0,85 ± 0,01	1,07 ± 0,02	0,04 ± 0,03
8, MQ-89	1,65 ± 0,08	7,63 ± 0,77	20,9 ± 2,73	0,22 ± 0,01
10 (Profármaco)	-	-	-	-
11, KK-125	0,71 ± 0,02	0,76 ± 0,07	2,17 ± 0,12	0 ± 0,07
12, MQ-90	1,24 ± 0,05	7,40 ± 1,43	18,7 ± 6,19	0,14 ± 0,04
15, MQ-91	1,27 ± 0,13	5,34 ± 0,86	25,6 ± 3,23	0,10 ± 0,09
16, MQ-92	1,52 ± 0,02	9,79 ± 0,53	25,7 ± 2,11	0,25 ± 0,11
17, MQ-93	2,15 ± 0,19	12,8 ± 1,74	33,8 ± 5,44	0,23 ± 0,07
20, MQ-98	0,98 ± 0,01	2,76 ± 0,27	19,0 ± 2,31	0,09 ± 0,05
24, MQ-99 (Profármaco)	0,88 ± 0,08	0,63 ± 0,06	1,06 ± 0,17	0,11 ± 0,17
25, MQ-101	0,94 ± 0,07	1,97 ± 0,08	15,7 ± 0,90	0,08 ± 0,07
26, MQ-100 (Profármaco)	0,83 ± 0,03	0,76 ± 0,02	0,78 ± 0,02	0,02 ± 0,02

<b>29, MQ-97</b>	2,07 ± 0,09	15,7 ± 1,45	26,6 ± 4,34	0,11 ± 0,01
<b>30, MQ-94 (Profármaco)</b>	0,90 ± 0,02	0,88 ± 0,01	0,84 ± 0,02	0,03 ± 0,02
<b>31, MQ-96 (Profármaco)</b>	0,91 ± 0,02	0,97 ± 0,05	1,10 ± 0,05	0,02 ± 0

[00254] <sup>a</sup>La concentración de GABA utilizada para determinar la respuesta del control fue 2 µM. Cada compuesto se evaluó en al menos cuatro oocitos distintos a las concentraciones indicadas, y los resultados presentados son la relación de las corrientes medidas en presencia/ausencia de compuesto añadido. La apertura representa la corriente continua facilitada con compuesto a una concentración de 10 µM en la ausencia de GABA, y este valor de corriente se da como la relación de la corriente observada solo con compuesto y la corriente observada en presencia de GABA a 2 µM. Los límites de error se calcularon como el error estándar de la media (N ≥ 4). Los métodos utilizados se conocen en la técnica (véase Jiang, X., *et al.*).

10 **D. Pérdida de enderezamiento y natación en renacuajos**

[00255] En el Cuadro 3 se muestran los efectos anestésicos de los compuestos de la presente descripción. En concreto, se muestra el efecto anestésico de los compuestos de la presente descripción en la pérdida del reflejo de enderezamiento y la pérdida del reflejo de natación.

15

**CUADRO 3 – Efectos de los ejemplos en los reflejos de enderezamiento y natación de renacuajos<sup>a</sup>**

Compuesto	Renacuajo Pérdida del reflejo de enderezamiento EC <sub>50</sub> (µM)	Renacuajo Pérdida del reflejo de enderezamiento Coeficiente de Hill	Renacuajo Pérdida del reflejo de natación EC <sub>50</sub> (µM)	Renacuajo Pérdida del reflejo de natación Coeficiente de Hill
<b>7, MQ-88 (Profármaco)</b>	1,71 ± 0,25	-2,41 ± 0,56	5,48 ± 0,12	-33,3 ± 0,10
<b>8, MQ-89 (Profármaco)</b>	332 ± 43	-2,32 ± 0,75	1,07 ± 0,01	-16,1 ± 0,64
<b>10 (Profármaco)</b>	-	-	-	-
<b>11, KK-125</b>	7,95 ± 3,29	-1,81 ± 0,97	17,3 ± 0,2	-36,2 ± 0,2
<b>12, MQ-90</b>	1,73 ± 0,05	-2,53 ± 0,11	3,54 ± 2,33	-17,9 ± 71
<b>15, MQ-91</b>	1,22 ± 0,94	-7,11 ± 28,0	2,71 ± 0	-21,4 ± 0,7
<b>16, MQ-92</b>	0,36 ± 0,04	-3,37 ± 1,34	0,99 ± 0,17	-21,7 ± 0,6
<b>17, MQ-93</b>	0,36 ± 0,04	-2,74 ± 1,12	1,71 ± 0,03	-36,3 ± 0,1
<b>20, MQ-98</b>	3,15 ± 0,50	-2,54 ± 1,23	5,48 ± 0,12	-33,3 ± 0,1
<b>24, MQ-99 (Profármaco)</b>	Ninguna	-	Ninguna	-
<b>25, MQ-101</b>	3,38 ± 0,38	-2,80 ± 1,13	10,5 ± 0	-21,1 ± 0
<b>26, MQ-100 (Profármaco)</b>	Ninguna	-	Ninguna	-

29, MQ-97	0,16 ± 0,01	-1,84 ± 0,11	0,55 ± 0,01	-33,3 ± 0,1
30, MQ-94 (Profármaco)	>10	-	Ninguna	-
31, MQ-96 (Profármaco)	7,04 ± 1,98	-1,66 ± 0,51	16,8 ± 5,9	-3,27 ± 2,5

[00256] Los métodos utilizados se conocen en la técnica (véase Jiang, X., *et al.*). Los límites de error se calcularon como el error estándar de la media (N = 10 o más animales a cada una de cinco o más concentraciones distintas).

5 **E. Pérdida del reflejo de enderezamiento en ratas**

[00257] Se obtuvo la farmacocinética en plasma y una evaluación cualitativa de la sedación en ratas macho Sprague Dawley conforme al siguiente procedimiento. A las ratas se les administró una dosis en bolo por vía intravenosa (60 segundos) por la vena dorsal del pie en dosis de 5 a 15 mg/kg en un vehículo adecuado. Con el fin de evaluar la sedación, las ratas se sujetaban manualmente con suavidad para mantenerlas en posición lateral al administrar la dosis. Si se observaba una disminución del tono muscular durante la administración de la dosis, la sujeción se reducía gradualmente. Si el animal era incapaz de ponerse en posición vertical, el tiempo se registraba como el inicio de pérdida del reflejo de enderezamiento. Si durante la administración no tenía lugar una pérdida del reflejo de enderezamiento, los animales se evaluaban a intervalos de 5 minutos a partir de entonces tras colocarlos en decúbito supino. El enderezamiento lento o incompleto dos veces consecutivas en un intervalo de 30 segundos o menos se consideraba como una pérdida del reflejo de enderezamiento. Tras el inicio de la pérdida del reflejo de enderezamiento, los animales se evaluaban cada 5 minutos de la misma manera. La recuperación del reflejo de enderezamiento se define como la capacidad de una rata de enderezarse completamente en 20 segundos o menos tras haber sido colocada en decúbito supino. La duración de la pérdida del reflejo de enderezamiento se define como el tiempo transcurrido entre la pérdida del reflejo de enderezamiento y la recuperación del reflejo de enderezamiento.

**CUADRO 4 – Pérdida del reflejo de enderezamiento en ratas**

	<u>Duración de la pérdida del reflejo de enderezamiento en ratas</u>	<u>Dosis a las ratas</u>
29, MQ-97	B	15 mg/kg
16, MQ-92	B	5 mg/kg
8, MQ-89	C	15 mg/kg
17, MQ-93	C	15 mg/kg
20, MQ-98	A	15 mg/kg

A < 10 min; B 10-20 min; C > 20 min.

25 **F. Pérdida del decúbito lateral en perros**

[00258] Se obtuvo la farmacocinética en plasma y una evaluación cualitativa de la sedación en perros macho Beagle conforme al siguiente procedimiento. A los perros se les administró una dosis en bolo por vía intravenosa (60 segundos) por la vena cefálica en dosis de 5 mg/kg en un vehículo adecuado. Con el fin de evaluar la sedación, los perros se sujetaban con suavidad durante la administración de la dosis. Si se observaba una disminución del tono muscular, debilidad en las extremidades o caída de la cabeza durante la administración de la dosis, se registraba el inicio del decúbito lateral. Si durante la administración no tenía lugar el decúbito lateral, los animales se evaluaban a intervalos de 5 minutos a partir de entonces tras colocarlos en decúbito lateral. El enderezamiento lento o incompleto para alcanzar la posición esternal se consideraba decúbito lateral. Tras el inicio del decúbito lateral, los animales se evaluaban cada 5 minutos de la misma manera. La duración del decúbito lateral se registró como el tiempo transcurrido entre el inicio del decúbito lateral y la recuperación de la posición esternal.

**CUADRO 5 – Duración del decúbito lateral en perros**

	<u>Duración del decúbito lateral en perros</u>	<u>Dosis a los perros</u>
29, MQ-97	C	5 mg/kg
16, MQ-92	B	5 mg/kg
8, MQ-89	C	5 mg/kg

A < 10 min; B 10-20 min; C > 20 min.

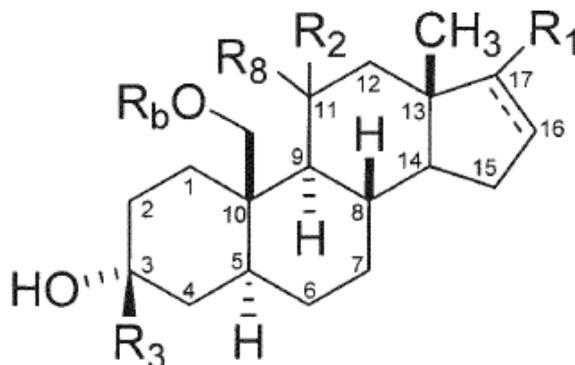
## 5 Métodos generales

[00259] Los compuestos descritos en la presente descripción se prepararon como se describe en otros apartados de esta descripción y mediante los siguientes métodos.

- 10 [00260] Los disolventes se utilizaron tal cual o se secaron y purificaron mediante métodos convencionales. Los disolventes para extracción se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y tras la filtración, se eliminaron en un rotavapor. La cromatografía en columna flash se realizó con gel de sílice (32-63 μm) adquirido de Scientific Adsorbents (Atlanta, Georgia, EE.UU.). Los puntos de fusión se determinaron en una microplaca caliente de Kofler y no están corregidos. Los espectros de FT-IR se registraron con una película depositada sobre una pastilla de NaCl. Los espectros de RMN se registraron en CDCl<sub>3</sub> a temperatura ambiente a 300 MHz (<sup>1</sup>H) o 74 MHz (<sup>13</sup>C). La pureza se determinó mediante CCF en Uniplates™ de 250 μm de grosor de Analtech (Newark, Delaware, EE.UU.). Todos los compuestos puros (pureza > 95%) dieron una única mancha en la capa fina. Los análisis elementales se llevaron a cabo en M-H-W Laboratories (Phoenix, Arizona, EE.UU.).

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto con la Fórmula (I-g):



(I-g)

5

o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico;

donde:

10

R<sub>1</sub> se selecciona de entre (alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O, espirooxirano, ciano, =O, nitro, (alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)C(O) y HO(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)C(O);

15

R<sub>2</sub> es =O, H u OR<sub>a</sub>, donde R<sub>a</sub> se selecciona de entre H, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido, con el requisito de que cuando R<sub>2</sub> es =O, R<sub>8</sub> no se encuentra presente;

R<sub>3</sub> es H, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido, alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido, alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido;

20

R<sub>b</sub> es metilo;

R<sub>8</sub>, cuando está presente, es H o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido.

25

- - - indica un enlace C-C adicional opcional, lo que da lugar a un enlace C=C entre C<sub>16</sub> y C<sub>17</sub>, con el requisito de que cuando está presente, R<sub>1</sub> no es ni =O ni espirooxirano.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde el grupo R<sub>3</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, metilo y trifluorometilo.

30

3. El compuesto de la reivindicación 1, donde R<sub>2</sub> es =O, metoxi o H.

4. El compuesto de la reivindicación 1, donde R<sub>1</sub> es β-metoxi.

5. El compuesto de la reivindicación 1, donde R<sub>1</sub> es β-ciano.

35

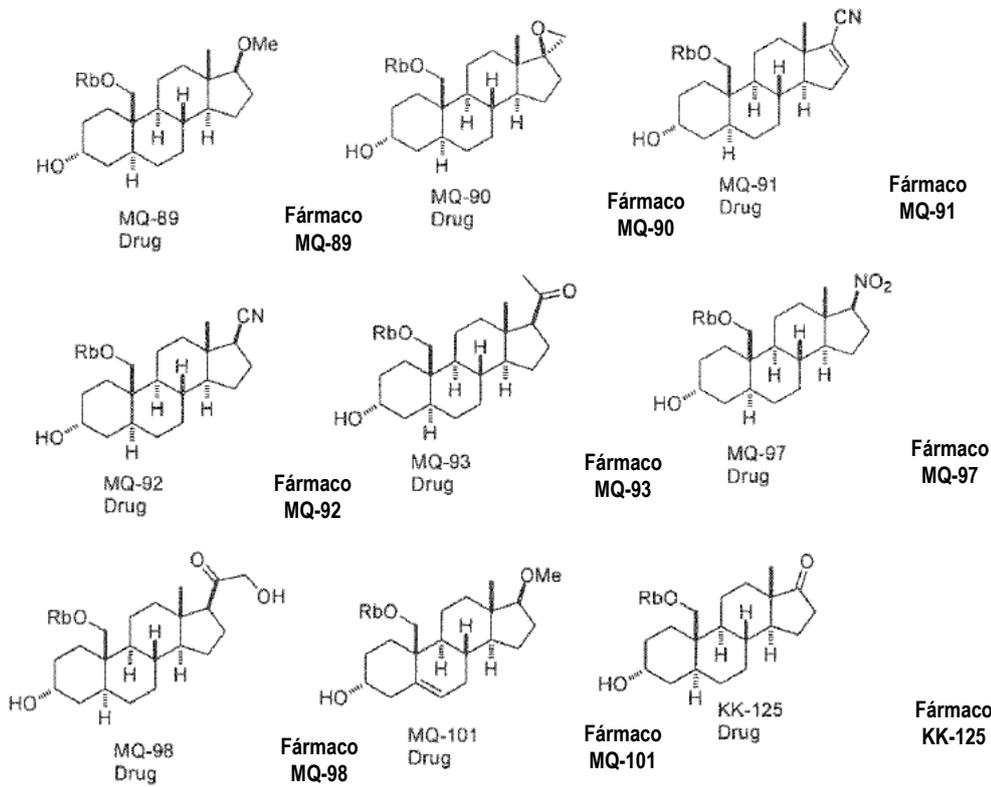
6. El compuesto de la reivindicación 1, donde R<sub>1</sub> es =O.

7. El compuesto de la reivindicación 1, donde R<sub>1</sub> es β-CH<sub>3</sub>C(O)-.

40

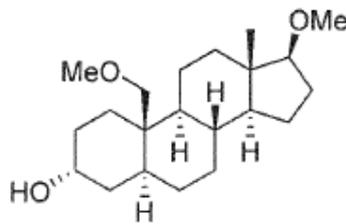
8. El compuesto de la reivindicación 1, donde R<sub>1</sub> es β-HOCH<sub>2</sub>C(O)-.

9. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:



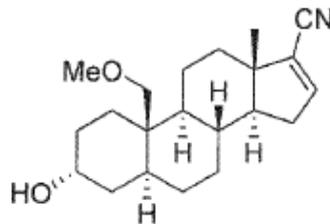
y sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

- 5 10. El compuesto de la reivindicación 1, donde R<sub>1</sub> se selecciona de entre (alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O, espirooxirano, ciano, =O, (alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)C(O) y HO(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)C(O).
11. Un compuesto conforme a la reivindicación 1 con la fórmula:



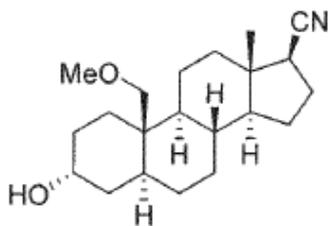
- 10 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

12. Un compuesto conforme a la reivindicación 1 con la fórmula:



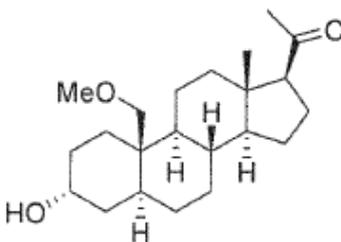
- 15 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

13. Un compuesto conforme a la reivindicación 1 con la fórmula:



o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico:

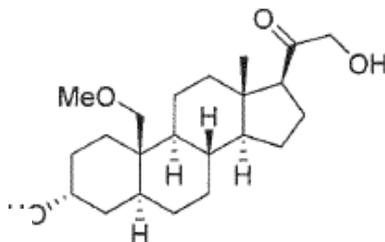
14. Un compuesto conforme a la reivindicación 1 con la fórmula:



5

o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico:

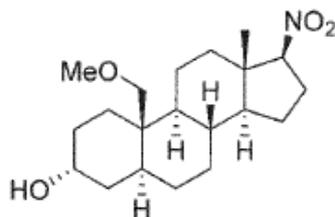
15. Un compuesto conforme a la reivindicación 1 con la fórmula:



10

o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico:

16. Un compuesto conforme a la reivindicación 1 con la fórmula:



15

o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

17. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 11 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y un excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

20

18. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 12 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y un excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

19. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 13 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y un excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

25

20. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 14 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y un excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

21. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 15 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y un excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

30

22. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 16 o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y un excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico.
- 5 23. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 17 a 22 para uso en un método de inducir la anestesia en un sujeto que lo necesite; dicho método comprende la administración al sujeto de una cantidad eficaz desde el punto de vista terapéutico del compuesto.
- 10 24. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 17 a 22 para uso en un método de tratar trastornos relacionados con la función del GABA en un sujeto que lo necesite; dicho método comprende la administración al sujeto de una cantidad eficaz desde el punto de vista terapéutico del compuesto.