República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0718945-1 B1

(22) Data do Depósito: 20/11/2007

(45) Data de Concessão: 13/10/2020

(54) Título: NOVOS ESTERÓIDES APRESENTANDO SOLUBILIDADE EM ÁGUA E RESISTÊNCIA CONTRA METABOLISMO AUMENTADAS, E MÉTODOS PARA SUA PRODUÇÃO

(51) Int.Cl.: C07J 7/00; A61K 31/568; A61K 31/5685; A61K 31/57; A61P 25/00; (...).

(30) Prioridade Unionista: 21/11/2006 US 60/860,658.

(73) Titular(es): UMECRINE COGNITION AB.

(72) Inventor(es): TORBJÖRN BÄCKSTRÖM; GIANNA RAGAGNIN.

(86) Pedido PCT: PCT SE2007050876 de 20/11/2007

(87) Publicação PCT: WO 2008/063128 de 29/05/2008

(85) Data do Início da Fase Nacional: 21/05/2009

(57) Resumo: NOVOS ESTERÓIDES APRESENTANDO SOLUBILIDADE EM ÁGUA E RESISTÊNCIA CONTRA METABOLISMO AUMENTADAS, E MÉTODOS PARA SUA PRODUÇÃO São descritos compostos esteróides apresentando resistência aumentada ao metabolismo e solubilidade em água aumentada, juntamente com métodos para sua produção. Estas substâncias são adequadas para a fabricação de fármacos para o tratamento de distúrbios do SNC relacionados ou induzidos por esteróide e para uso em métodos para a prevenção, alívio ou tratamento de tais distúrbios.

NOVOS ESTERÓIDES APRESENTANDO SOLUBILIDADE EM ÁGUA E RESISTÊNCIA CONTRA METABOLISMO AUMENTADAS, E MÉTODOS PARA SUA PRODUÇÃO

Campo da Invenção

A presente invenção refere-se a novos compostos esteróides que atuam sobre o complexo receptor de ácido gama-aminobutírico-cloro ionóforo ($GABA_A$-R), e que pode ser utilizado no tratamento de distúrbios relacionados com GABA e GABA-esteróide e/ou induzidos por esteróide do sistema nervoso central (SNC).

Antecedentes da invenção

Os metabólitos de progesterona, desoxicorticosterona, testosterona, androstenediona cortisona e cortisol conhecidos como androstanolonas e pregnanolonas têm sido assunto de vários estudos, pelo menos parcialmente elucidando seus papéis no sistema de sinal neurológico em mamíferos. Ae nomenclatura difere no campo e, por esta razão, a nomenclatura IUPAC será utilizada por todo este pedido. Os esteróides indutores de sintomas e distúrbios do SNC de interesse no presente pedido todos compartilham uma característica comum pelo fato de compreendem um grupo 3α-hidroxi, um corpo esteroidal de 5α ou 5β pregnano, e uma cetona na posição 20. Exemplos de tais esteróides são fornecidos na tabela 1:

Tabela 1. Nomenclatura do grupo pregnanolona

Nomenclatura IUPAC	Número CAS
3α-hidroxi-5α-pregnan-20-ona	516-54-1
3α-hidroxi-5β-pregnan-20-ona	128-20-1
3α,21-dihidroxi-5α-pregnan-20-ona	567-02-2
3α,21-dihidroxi-5β-pregnan-20-ona	567-03-3

3α,11β,17α,21-tetrahidroxi-5β-pregnan-20-ona	53-02-1
3α-11β,17α,21-tetrahidroxi-5α-pregnan-20-ona	302-91-0
3α-17α,21-trihidroxi-5α-pregnan-11,20-diona	547-77-3
3α-17α,21-trihidroxi-5β-pregnan-11,20-diona	53-05-4

Até onde é de conhecimento dos inventores, todos os compostos descritos como novos no relatório descritivo e nos exemplos não foram previamente descritos. Outros esteróides para o tratamento de distúrbios do SNC foram, entretanto, descritos, por exemplo, nos seguintes documentos:

U.S. 5.232.917 (Bolger *et al.*) e U.S. 5.925.630, 5.939.545, 6.143.736, 6.277.838, (Upasani *et al.*) descrevem um número de esteróides 3α-hidroxi e alguns esteróides 3β. Estas patentes referem-se à modulação agonística do receptor de GABA-A. Em outras palavras, as patentes focalizam em esteróides 3α-hidroxi e seus efeitos semelhantes à benzodiazepina. Todos os esteróides que são moduladores do receptor de GABA-A apresentam uma característica comum de uma estrutura 3α-hidroxi.

O documento WO 99/45931 (Bäckström & Wang) descreve o efeito antagonístico de um esteróide, a saber, a 3β-OH-5α-pregnan-20-ona, no entanto é silente a propósito dos esteróides descritos neste pedido.

O documento WO 03/059357 (Bäckström *et al.*) descreve vários esteróides 3β-hidroxi e seus efeitos antagonísticos no receptor de GABA-A, no entanto é silente a propósito dos esteróides descritos neste pedido.

Os efeitos antagonísticos da 3β-OH-5α-pregnan-20-ona e outros esteróides 3β-OH- 5α/β pregnano são descritos por

Wang *et al.* (Wang M.D., Bäckström T. e Landgren S. (2000). Os efeitos inibidores de alopregnanolona e pregnanolona sobre a "population spike", evocados no estrato piramidal CA1 de hipocampo de rato *in vitro,* podem ser bloqueados seletivamente pela epialopregnanolona, Acta Physiol. Scand. 169, 333-341 e Wang M, He Y, Eisenman LN, Fields C, Zeng CM, Mathews J *et al.*, "3β-hydroxypregnane steroids are pregnenolone sulfate-like GABA(A) receptor antagonists", J. Neurosci. 2002;**22**(9):3366-75). Nestes artigos, é descrito o efeito antagonístico dependente de dose dos esteróides 3β-OH-5α/β-pregnano e de esteróides sulfatados. Entretanto, os compostos da presente invenção não são mencionados.

A presente invenção refere-se ao campo da química médica e destina-se à produção de compostos e composições úteis para a modulação da excitabilidade cerebral em mamífero por meio do complexo receptor de ácido gama-aminobutírico-cloro ionóforo ($GABA_A$-R) e outros sistemas neurotransmissores que estão, direta ou indiretamente, correlacionados com o complexo $GABA_A$-R. Foi mostrado que uma variedade de moléculas esteroidais são efetivas na modulação e estímulo da sinalização de GABA, demonstrando uma variedade de efeitos fisiológicos. Foi demonstrado que os esteróides compreendendo os componentes 3α-hiroxi-5α/β-pregnan-20-ona são específicos como amplificadores do receptor de GABA-A {ácido gama-butírico (A)}. Devido a estas propriedades, estes esteróides de estresse e sexuais de ocorrência natural também apresentam efeitos adversos e causam alguns distúrbios. Os efeitos adversos dos esteróides 3α-hidroxi-pregnan-20-ona são a base para os efeitos negativos no SNC induzidos por estes esteróides. Exemplos dos compostos adversos são os esteróides 3α-hidroxi-5α/β-pregnanolona listados na tabela 1. Alguns destes esteróides são muito potentes e, por exemplo,

mostrou-se que apresentam uma capacidade em induzir anestesia em uma dose farmacológica alta.

Na medida em que os esteróides 3α-hidroxi-pregnano são produzidos de forma endógena e são metabólitos de hormônios esteroidais essenciais para a vida, sua produção não pode ser interrompida facilmente. Estes esteróides são produzidos em altas quantidades durante vários dias a várias semanas durante o estresse agudo e crônico, fase lútea do ciclo menstrual e durante a gravidez. São produzidos também no cérebro. Bloqueadores específicos são, por esta razão, necessários como terapia.

Foi já mostrado que certos esteróides 3β hidroxi pregnanolona podem bloquear o efeito cerebral negativo dos esteróides de estresse e sexuais aversivos. Um problema com os compostos descobertos anteriormente é que são facilmente metabolizados no corpo na posição 3 crítica e que são difíceis de dissolver em solução aquosa.

O mecanismo direto no sítio do receptor ainda não foi completamente elucidado, devido à complexidade estrutural do complexo $GABA_A$-R. A família do receptor de GABA inclui várias composições de sub-unidade, das quais algumas são conhecidas como relacionadas a funções e distúrbios específicos no SCN. Um objetivo da presente invenção é, desta forma, encontrar novos compostos que sejam úteis no tratamento de anomalia da excitabilidade dos receptores de GABA ou outros neurotransmissores relacionados aos receptores de GABA, de forma que possam ser genéricos ou específicos para algumas composições e funções de sub-unidades. Distúrbios que são causados pela ação de esteróides 3α-hidroxi-5α ou 3α-hidroxi-5β produzidos de forma endógena sobre o receptor de GABA-A são bem caracterizados e compreendidos. Sabe-se também que os esteróides 3α-hidroxi-5α/β podem induzir tolerância a si próprios e a outras substâncias similares após exposição, e

que efeitos de abstinência ocorrem com a retirada dos esteróides 3α-hidroxi-5α/β. Isto será posteriormente elucidado no que se segue:

Doenças causadas por esteróides 3α-hidroxi-pregna(e)no

a) Ação direta

É estabelecido que os esteróides 3α-hidroxi-5α/β podem causar diretamente inibição de funções do SNC. Exemplos de distúrbios e sintomas causados pela ação direta dos esteróides 3α-hidroxi-5α/β são distúrbio disfórico pré-menstrual, síndrome pré-menstrual, demência, doença de Alzheimer, sedação, cansaço, síndrome da fatiga crônica, distúrbio de memória, distúrbio de aprendizado, distúrbio da função motora, fraturas, inchaço, apetite aumentado e compulsão por alimentos, obesidade, humor negativo tal como tensão, irritabilidade, depressão, audição e visão reduzidas, piora da epilepsia de Petit Mal, síndrome do esgotamento.

b) Tolerância

Exposição contínua e longa a esteróides 3α-hidroxi-5α/β provoca um mal-funcionamento do sistema receptor de GABA-A. Uma tolerância se desenvolve e esta tolerância é a etapa inicial em um processo que, em última análise, leva a sensibilidade a estresse, dificuldades de concentração e perda do controle de impulso e depressão. Observou-se que a ação dos esteróides 3α-hidroxi-5α/β é um fator que reforça a dependência à droga. Isto tem sido o foco de pesquisa extensiva.

c) Abstinência

Uma exposição contínua, mas curta, a esteróides 3α-hidroxi-5α/β resulta em um efeito de retirada quando a exposição é finalizada. Este fenômeno ocorre, isto é, durante a menstruação, quando a produção de esteróides 3α-hidroxi-5α/β pelo corpo lúteo do ovário é interrompido.

Este fenômeno de retirada ocorre também após o parto (*post partum*), quando a produção de esteróide 3α-hidroxi-5α/β pela placenta é interrompida. O mesmo fenômeno é notado também quando é finalizado um período de estresse. Como resposta ao estresse, as adrenais produziram esteróides 3α-hidroxi-5α/β. Quando esta produção é interrompida, sintomas de retirada podem ocorrer. Exemplos de condições que são influenciadas por este fenômeno de retirada/abstinência é epilepsia parcial em que o paciente apresenta um foco epiléptico no córtex cerebral onde ocorre uma piora no período de retirada durante a menstruação. Este fenômeno é chamado de "epilepsia catamenial". Outros exemplos são enxaqueca relacionada com a menstruação e enxaqueca relacionada a estresse, alterações de humor *post partum* e cefaléia dos fins de semana. Abstinência é um sinal de uma tolerância desenvolvida anteriormente.

Tendo em vista o acima, fica claro que esteróides são fármacos candidatos importantes. Esteróides de ocorrência natural, entretanto, são submetidos a metabolismo intenso e são, desta forma, usualmente não adequados para administração oral. Também em outras rotas de administração o metabolismo é alto e torna impossível a utilização destes compostos como medicamento em tratamentos, na medida em que as partes ativas dos compostos são primeiramente destruídas pelo metabolismo.

Um segundo problema com compostos esteróides é que são difíceis de solubilizar em soluções aquosas e, desta forma, difíceis de administrar *in vivo*.

Estes problemas e outros são solucionados pelos compostos de acordo com a presente invenção.

Sumário da invenção

Os presentes inventores sintetizaram novos compostos que são protegidos contra metabolismo na posição 3 do

esteróide. Surpreendentemente, estes compostos também aumentaram a solubilidade em água, devido a suas características estruturais modificadas. Os inventores não desejam se prender a qualquer teoria, mas assume-se que as propriedades vantajosas dos novos compostos são devidas à presença de uma dupla ligação no núcleo esteróide, e à substituição de um grupo ceto por um grupo oxima nas posições 20, 21 ou 17, respectivamente, nos esqueletos mencionados do das séries do pregnano, pregneno, androstano e androsteno.

Em resumo. sabe-se que esteróides 3α-hidroxi-delta 4-5, 5α/β causam distúrbios d SNC através dos três mecanismos possíveis mencionados acima: a) ação direta, b) indução de tolerância, e c) efeito de retirada. Os compostos disponibilizados pelas realizações da presente invenção pertencem às séries do pregnano, pregneno, androstano androsteno, com a adição de funcionalidades adequadas. Os compostos podem ser utilizados separadamente ou como pró-fármacos e/ou em combinação com formulações e outras composições de maneira a aumentar e modular os efeitos sobre o SNC. As composições dentro do escopo desta invenção incluem todas as composições em que os compostos desta invenção estão contidos em uma quantidade que é efetiva para se alcançar os propósitos pretendidos.

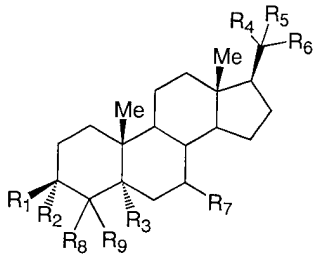
Até onde é do conhecimento dos presentes inventores, esta é a primeira vez que compostos esteróides com resistência aumentada contra metabolismo e solubilidade em água aumentada são descritos. Adicionalmente, estas substâncias são sugeridas para a fabricação de fármacos para o tratamento de muitos distúrbios do SNC específicos relacionados a esteróides ou induzidos por esteróides e para uso em métodos de tratamento, de acordo com as reivindicações anexas, as quais são incorporadas aqui como referência.

Descrição detalhada da invenção

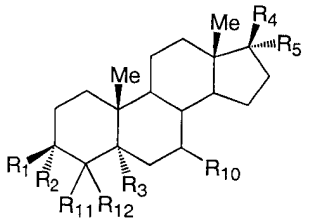
A invenção diz respeito a novos compostos com proteção contra metabolismo e com solubilidade em água aumentada, e a métodos para a produção de tais compostos com efeitos antagonísticos e de bloqueio de distúrbios do SNC induzidos pelo esteróide 3α-hidroxi-pregna(e)no. A presente invenção baseia-se na descoberta de que esteróides representados pela fórmula I ou II apresentam um efeito de moduladores da sinalização do receptor de GABA como agonistas, antagonistas ou agonistas inversos.

Os inventores demonstraram que a presença de um radical de álcool terciário na posição 3 prolonga a meia-vida de um composto esteróide no corpo pela prevenção de oxidações ou degradações metabólicas no corpo. A presença de um grupo receptor/doador de ligação de hidrogênio ligado ao anel D de uma molécula esteroidal influencia na capacidade do esteróide em modular a sinalização do receptor de GABA.

A presente invenção refere-se a novos esteróides representados pelas fórmulas I ou II, e derivados, sais, pró-fármacos ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis destes:



I



II

onde

R_1 é escolhido entre um grupo etinil, etenil, etil, ou outros grupos alquil saturados ou insaturados; hidroxil, em sua forma livre ou combinada com radicais de ácido

carboxílico, sacarídeos, grupos alquil para formar ésteres ou éter ou compostos glicosilados; flúor ou outros halogênios; um próton;

R_2 é escolhido entre um grupo etinil, etenil, etil, ou outros grupos alquil saturados ou insaturados; hidroxil, em sua forma livre ou combinada com radicais de ácido carboxílico, sacarídeos, grupos alquil para formar ésteres ou éter ou compostos glicosilados; flúor ou outros halogênios; um próton;

R_3 é 5α- ou 5β-H

R_4 é um grupo nitro, hidroxil, livre ou ligado a um éster, éter, sacarídeo; e

R_5 é um próton.

De acordo com uma realização da invenção, os compostos são esteróides representados pelas fórmulas I ou II acima, e derivados, sais, pró-fármacos ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis destes, onde

R_4, R_5 é =O ou N como oxima =NOH, ou um homo ou heterociclo;

R_6 é um metil, um grupo alquil ou $-CH_2OR$ onde R é H, um radical de ácido carboxílico, um grupo alquil ou um sacarídeo; $-CH_2X$ onde X é flúor ou u outro halogênio;

R_7, R_{10} é OH, CH_3 ou H na sétima posição.

R_8, R_9 ou R_{11}, R_{12} representam dois grupos Me, ou Me e H, respectivamente, ou dois -H.

De acordo com uma realização, R_7, R_{10} é OH ou CH_3 na sétima posição.

De acordo com uma realização da invenção, os compostos são esteróides representados pela fórmula I acima, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, onde R_1 é um grupo etinil; hidroxil, em sua forma livre ou combinada com radicais de ácido carboxílico; flúor; ou um próton; R_2 é um grupo etinil; hidroxil, em sua forma livre ou combinada com radicais de ácido carboxílico; flúor; ou

um próton; R_3 é 5α- ou 5β-H; R_4 é hidroxil e R_5 um próton, ou R_4, R_5 juntos são O ou N como oxima =NOH; R_6 é um grupo metil; R_7 é H; e R_8 = R_9 = metil ou H.

De acordo com uma realização da invenção, os compostos são esteróides representados pela fórmula II acima, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, onde R_1 é um grupo etinil ou hidroxil; R_2 é um grupo etinil ou hidroxil; R_3 é 5α- ou 5β-H; R_4 e R_5 juntos são O ou N como oxima =NOH; R_{10} é H; e R_{11} = R_{12} = H.

De acordo com uma realização, uma insaturação pode estar presente entre C4-C5 ou C5-C6 ou em outras posições na molécula.. R_8, R_9 ou R_{11}, R_{12} representam dois grupos Me-, ou Me- e H, respectivamente, ou dois -H, ou se a dita insaturação é entre C4-C5, então um de R_8, R_9 ou R_{11}, R_{12}, respectivamente, é Me- ou H, enquanto que o outro está ausente. De acordo com um aspecto desta realização, os compostos são esteróides representados pela fórmula I acima, onde R_1 é um grupo etinil group ou hidroxil; R_2 é um grupo etinil ou hidroxil; R_3 está ausente; R_4 é hidroxil; R_5 um próton; ou R_4 e R_5 são juntos =O ou N como oxima =NOH; R_6 é um grupo metil; R_7 é H; e R_8, R_{11} é metil ou H; e R_9, R_{12} é metil, H, ou, se a dita insaturação é entre C4-C5, ausente.

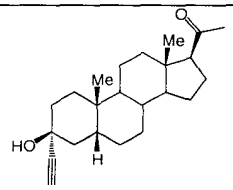
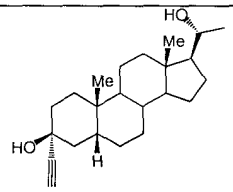
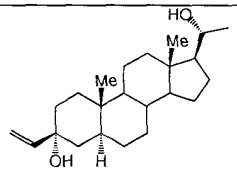
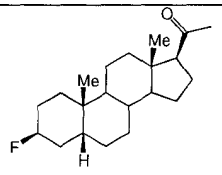
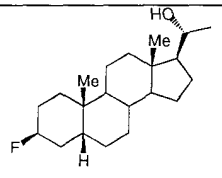
Os compostos de fórmula I e fórmula II podem existir como isômeros óticos; conseqüentemente a invenção inclui todos os isômeros individuais que possam ser separados por técnicas comuns de cromatografia, bem como por outros métodos de separação conhecidos pelos especialistas na técnica.

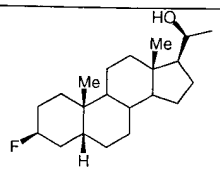
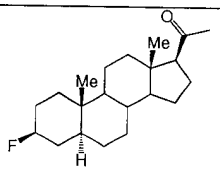
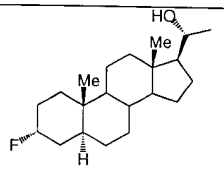
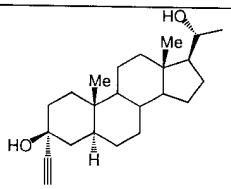
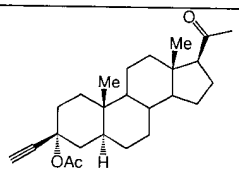
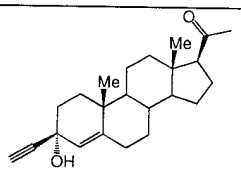
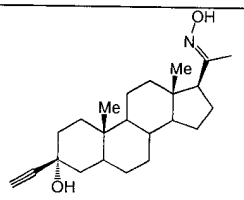
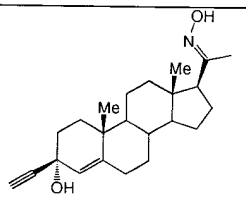
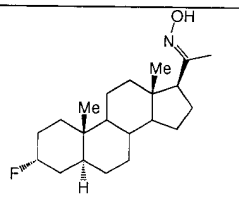
A presente invenção engloba também todos os derivados e pró-fármacos funcionais em que ésteres ou éteres foram adicionados aos grupos hidroxil dos esteróides. Exemplos de derivados adequados incluem, mas não se limitam a, sulfatos, formatos, acetatos, propionatos, glicosilações com sacarídeos ou oligossaccarídeos, metilatos, etilatos.

Um especialista na técnica pode reconhecer que outros grupos funcionais não incluídos nesta lista de exemplos podem ser empregados.

As Tabelas 2 e 3 mostram exemplos da estrutura de uma série de compostos de acordo com a invenção, onde a posição 3-hidroxi da estrutura do esteróide pregnano, pregneno, androstano ou androsteno está protegida contra metabolismo na posição 3 com uma estrutura etinil, etenil ou acetato adicionada à molécula do esteróide ou o grupo hidroxil substituído com um átomo de flúor.

Tabela 2: Novos Compostos com proteção de metabolismo com base na fórmula I

UC2005		3α-etinil, 3β-hidroxil, 5β-pregnan-20-ona
UC2007		3α-etinil, 5β-pregnan-3β,20(R)-diol
UC2009		3β-etenil, 5α-pregnan-3α, 20(R)-diol
UC2012		3β-fluor, 5β-pregnan-20-ona
UC2013		3β-fluor, 5β-pregnan-20-(R)-ol

UC2014		3β-fluor, 5β-pregnan-20-(S)-ol
UC2016		3β-fluor, 5α-pregnan-20-ona
UC2017		3α-fluor, 5α-pregnan-20-(R)-ol
UC2018		3α-etinil, 5α-pregnan-3β,20(R)-diol
UC2019		3β-etinil, 3α-acetyl, 5α-pregnan-20-ona
UC2024		3β-etinil, 3α-hidroxil, Δ4-pregnen-20-ona
UC2026		3β-etinil, 3α-hidroxil, 5α-pregnan-20-ona oxima
UC2029		3β-etinil, 3α-hidroxil, Δ4-pregnen-20-ona oxima
UC2030		3α-fluor, 5α-pregnan-20-ona oxima

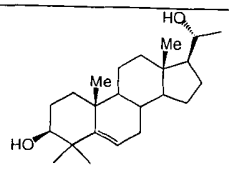
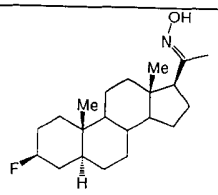
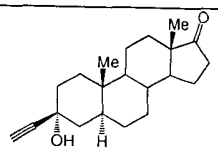
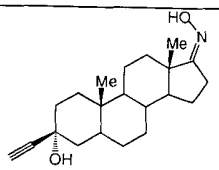
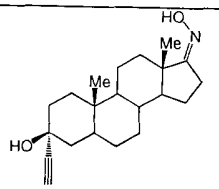
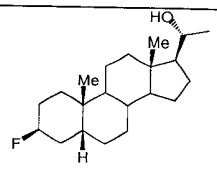
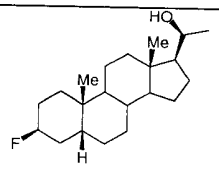
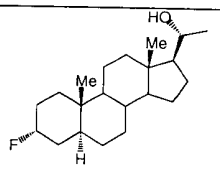
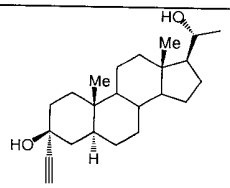
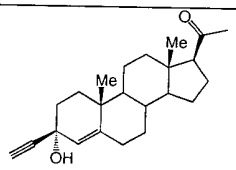
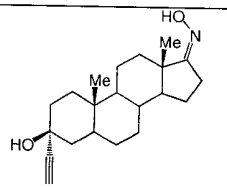
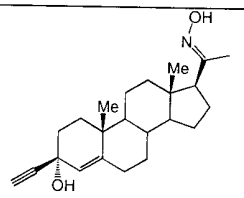
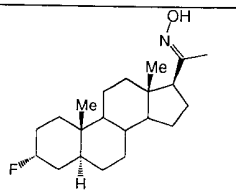
UC2032		3-dimetil, Δ5-pregnen-3β,20(R)-diol
UC2034		3β-fluor, 5α-pregnan-20-ona oxima

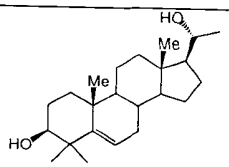
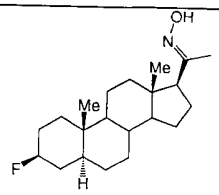
Tabela 3: Novos Compostos com proteção de metabolismo com base da fórmula II

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

Na Tabela 4 são mostrados exemplos de estruturas de uma série de compostos em que a solubilidade em água é aumentada em relação ao composto 5-saturado (UC2024) e em que a solubilidade em água é aumentada pela adição de um grupo oxima em relação ao grupo ceto ou grupo hidroxi simples (UC2027, UC2029).

Tabela 4. Exemplos de novos compostos com solubilidade em água aumentada

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

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

Tempos de retenção [min] em HPLC para compostos de acordo com a invenção

Condições da HPLC:

Sistema HPLC (Waters) Coluna Symmetry® C_{18} 3.5 µm 4.6 × 75 mm (Waters); T: 45°C; fluxo 1,0 ml/min; condições isocráticas de isocratic eluente 40:60 v/v H_2O:MeOH. Volume de injeção: 100µl.

Solventes utilizados como eluentes são de grau HPLC, água filtrada através de um aparelho Millipore; todos os solventes foram filtrados através de um filtro Millipore de 0,45 µm e degasados por corrente de N_2 antes da utilização.

Uma vez que as análises são conduzidas em fase reversa, tempos de reten~/ao mais curtos correspondem a hidrofilicidade mais alta.

Tabela 5

Substâncias de referência:	Tempo de retenção [min]
3β-5β-pregnan-20-ona	24,4
3β-5α-pregnan-20-ona	30,0

Tabela 6

Compostos da invenção:	tempo de retenção [min]
UC 2021	7,8
UC 2024	14,0
UC 2025	13,9
UC 2026	16,9

Conforme observado nas Tabelas 5 e 6 acima, os tempos de retenção para os compostos da invenção são mais curtos que para os compostos de referência, indicando que os primeiros apresentam hidrofilicidade mais alta que os últimos.

A síntese, separação e identificação dos compostos nesta invenção podem ser realizadas utilizando-se métodos conhecidos como tais pelos especialistas na técnica.

Os presentes inventores observaram surpreendentemente que a reação do reagente de etinil Grignard com esteróides 3, 20/17 dicetona é na maioria dos casos seletiva para a posição 3 e nenhuma proteção/desproteção para as outras funções cetona foi requerida. Tanto o isômero α quanto o β são formados, os quais podem ser separados por métodos cromatográficos e de recristalização.

Os materiais de partida para os compostos descritos na presente invenção são os esteróides correspondentes com um substituinte 3-hidroxil e um grupo ceto nas posições 20 ou 17. Estes podem ser convertidos nas respectivas dionas por oxidação com o reagente IBX. A reação prossegue suavemente e com conversão completa. Outros esteróides adequados podem ser empregados como materiais de partida quando requerido.

As reações são conduzidas em um solvente adequado tal como metanol, etanol, água, THF, éter dietílico, diclorometano ou outros solventes ou misturas de solventes

que um especialista na técnica possa reconhecer como adequado.

Os reagentes são escolhidos de maneira a se evitar, quando possível, o uso de reagentes, tais como metais pesados, que são tóxicos mesmo em quantidades de traços ou que sejam difíceis de serem completamente removidos no procedimento de obtenção.

Reações envolvendo reagentes ou produtos sensíveis ou ar ou à umidade são conduzidas sob atmosfera inerte, tal como atmosfera de gás nitrogênio ou argônio, na presença de solventes anidros. Éter dietílico e tetrahidrofurano são secados sobre Na na presença de benzofenona. Foram utilizadas seringas purgadas com gás inerte para a transferência dos reagentes e solventes anidros. Condições reacionais otimizadas, tais como tempo e temperatura, foram determinadas por monitoramento da formação dos produtos e consumo do material de partida utilizando-se uma técnica cromatográfica adequada, tal como TLC ou GC/MS.

As purificações foram conduzidas pela utilização de técnicas cromatográficas tais como cromatografia flash em sílica ou cromatografia líquida preparativa de alta performance (HPLC) pela utilização de um aparelho de HPLC. Os especialistas na técnica podem reconhecer que métodos de purificação alternativos podem ser empregados, e que técnicas cromatográficas de laboratório podem ser adaptadas para escala industrial pela utilização de colunas cromatográficas para preparações em escala.

A identificação dos produtos é realizada pela utilização de técnicas analíticas adequadas tais como 1H-NMR, 13C-NMR, espectrometria de massa, espectroscopia de IR e qualquer outro ensaio que um especialista na técnica possa reconhecer como adequado para a identificação estrutural e determinação de pureza dos compostos da presente invenção.

Os compostos de acordo com a invenção apresentam *inter alia* a vantagem de ser tanto protegidos contra metabolismo quando facilmente solúveis em água. O método de síntese tem a vantagem de consistir em etapas conhecidas como tal, e ser comparativamente fácil - uma vez descrita - de se utilizar.

São providos os seguintes exemplos de esteróides da presente invenção. Os exemplos são ilustrativos, mas não limitativos, dos métodos e composições da presente invenção. Um especialista na técnica irá reconhecer que reagentes, solventes, condições e parâmetros similares podem ser utilizados nas reações, dependendo do substrato. Os dados de NMR foram registrados em um espectrômetro Bruker 400 MHz.

EXEMPLOS

Exemplos baseados na fórmula I

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

3α-OH 5α-pregnan-20-one (3 mmol) foi dissolvida em 20 ml de diclorometano seco sob atmosfera de N_2. DAST (700 mg, 4,33 mmol) foi adicionado lentamente gota-a-gota à temperatura ambiente (tr) e a solução amarelada resultante foi deixada sob agitação à tr por 1 h. A reação foi seguida por TLC. A solução foi interrompida pela adição lenta de uma solução 5% de $NaHCO_3$ (60 ml). A fase aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 20 ml), as fases orgânicas coletadas foram secadas sobre $MgSO_4$ e o solvente foi removido sob pressão reduzida, produzindo um óleo amarelado que foi purificado por cromatografia em coluna flash de sílica (pentano:acetato de etila 9:1). Os produtos são, nesta ordem: eliminação de H_2O nas posições 2,3 (rendimento: 67%); fluoração em 3-OH com inversão de

configuração de 30% (UC2016); fluoração em 3-OH com manutenção de configuração (3% - traços).

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3-d6): δ 4,57-4,37 (dm, 1H); 2,51 (t, 1H); 2,12 (m, 1H); 2,11 (s, 3H); 2,02-1,99 (m, 2H); 0,83 (s, 3H); 0,67 (m, 1H); 0,61 (s, 3H).

Exemplo 2: UC2018 - 3α-etinil, 5α-pregnan-3β,20(R)-diol

3α-etinil, 3β-hidroxi, 5α-pregnan-20-ona (0,3 mmol) was dissolvida em uma solução de 2 ml de diclorometano e 5 ml de MeOH à tr, em um frasco com saída de ar. $NaBH_4$ (2,1 equiv.) foi adicionado em uma porção e a suspensão foi deixada sob agitação por 3 h à tr. a solução incolor foi evaporada a vácuo, produzindo um resíduo branco que foi extraído com 20 + 20 ml de H_2O e éter dietílico. A fase aquosa foi extraída com 30 ml de diclorometano:éter dietílico 1:1, as fases orgânicas foram coletadas, secadas sobre $MgSO_4$, e os solventes foram removidos a vácuo. O sólido branco foi purificado por cromatografia em coluna flash de sílica (1:4 éter dietílico:diclorometano). Rendimento total quantitativo. O produto com configuração (R) em 20-C é o produto principal (90%), tal como determinado por medidas de NMR.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-d_6): δ 3,72 (m, 1H); 2,49 (s, 1H); 2,02 (m, 1H); 1,86 (2m, 2H); 1,12 (d, 3H); 0,80 (s, 3H); 0,74 (s, 3H).

Exemplo 3: UC2019 - 3β-etinil, 5α-pregnan-20-ona 3α-acetato

3β-etinil, 3α-hidroxi, 5α-pregnan-20-ona (0,25 mmol) e piridina (2 equiv.) foram dissolvidas em diclorometano seco, seguindo-se a adição gota-a-gota de anidrido acético (4 equiv.) à tr sob atmosfera de nitrogênio.

A mistura foi deixada sob agitação a 40°C por três dias. A mistura escura foi interrompida pela adição de 50 ml de HCl 10%, então lavada com uma solução auosa 10% de $NaHCO_3$ (2 x 30 ml) até pH = 7. A fase orgânica foi coletada, secada sobre $MgSO_4$, e concentrada. O resíduo amarelado foi purificado por cromatografia em coluna flash de sílica (1:4 éter dietílico: diclorometano) para produzir o éster com rendimento de 87 %.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-d_6): δ 2,60 (s, 1H); 2,51 (t, 1H); 2,43 (m, 1H); 2,11 (s, 3H); 2,03 (s, 3H); 0,82 (s, 3H); 0,60 (s, 3H).

Exemplo 4: UC2024 - *3β-etinil, 3α-hidroxil, Δ-4-pregnen-20-ona*

Progesterona (1 mmol) foi dissolvida em 25 ml de THF seco à tr sob atmosfera de nitrogênio. Brometo de etinil magnésio (1,1 equiv.) foi adicionado gota-a-gota à tr sob agitação e a solução foi deixada sob agitação durante a noite à tr sob atmosfera de nitrogênio. a solução amarelada foi então interrompida com NH_4Cl (aq) saturado e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 30 ml). As fases orgânicas coletadas foram evaporadas sob pressão reduzida, o óleo amarelo resultante foi dissolvido em diclorometano, lavado com salmoura e secado sobre $MgSO_4$. a solução foi reduzida a vácuo, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash de sílica (1:4 éter dietílico: diclorometano), rendimentos típicos de 30 %.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-d_6): δ 5,32 (s, 1H); 2,51 (m, 2H); 2,14 (m, 2H); 2,11 (s, 3H); 1,05 (s, 3H); 0,64 (s, 3H).

Exemplo 5: UC2026 - 3β-etinil, 3α-hidroxil, 5α-pregnan-20-ona oxima

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

3,20-5α-pregnandiona (1,580 g, 5,0 mmol) foi dissolvida em 50 ml de THF seco à tr sob atmosfera de nitrogênio. Brometo de etinil magnésio (1,1 equiv) foi adicionado gota-a-gota à tr sob agitação e a solução foi deixada sob agitação durante a noite à tr sob fluxo de nitrogênio. A solução amarelada foi então interrompida com NH_4Cl (aq) saturado e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 30 ml). As fases orgânicas coletadas foram evaporadas sob pressão reduzida, o óleo amarelo resultante foi dissolvido em diclorometano, lavado com salmoura e secado sobre $MgSO_4$. A solução foi reduzida a vácuo, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash de sílica (1:4 éter dietílico:diclorometano), rendimentos típicos de 13%. Traços eventuais de sub-produtos podem ser eliminados por recristalização adicional a partir de éter dietílico.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-d_6): δ 2,51 (t, 1H); 2,43 (s, 3H); 2,14 (m, 1H); 2,11 (s, 3H); 0,81(s, 1H); 0,60 (s, 3H).

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

Foi obtida como sub-produto da reação descrita acima e separada por cromatografia em coluna flash de sílica. Rendimento típico de 72%.

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

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

3β-etinil, 3α-hidroxil, 5α-pregnan-20-ona (10 mmol) foi dissolvida em 5 ml de diclorometano e 50 ml de etanol à tr e atmosfera de ar, em um frasco de fundo redondo de 250 ml. Foram dissolvidos 4 equiv. de cloridrato de NH_2OH e 4 equiv. de acetato de sódio em 5 ml de H_2O e então adicionados à solução de esteróide. Foram ddos 20 ml de etanol e a mistura foi posta em refluxo durante a noite. A mistura foi então resfriada e o solvente removido sob

pressão reduzida. O resíduo branco foi então tratado com 50 ml de H_2O e 50 ml de diclorometano, a fase aquosa foi extraída com 3 x 30 ml de diclorometano. As fases orgânicas coletadas foram então secadas sobre $MgSO_4$, filtradas e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo final foi purificado por cromatografia em coluna flash de sílica (diclorometano:éter dietílico 4:1), rendimentos típicos de 95-100 %.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-d_6): δ 2,43 (s, 1H); 2,22 (t, 1H); 2,05 (m, 1H); 1,88 (s, 3H); 1,86 (m, 1H); 0,81 (s, 3H), 0,62 (s, 3H).

Exemplo 6: UC2029 - 3β-etinil, 3α-hidroxil, Δ4-pregnen-20-ona oxima

3β-etinil, 3α-hidroxil, Δ4-pregnen-20-ona (10 mmol) foi dissolvida em 5 ml de diclorometano e 50 ml de etanol à tr e atmosfera de ar, em um frasco de fundo redondo de 250 ml. Foram dissolvidos 4 equiv. de cloridrato de NH_2OH e 4 equiv. de acetato de sódio em 5 ml de H_2O e então adicionados à solução de esteróide. Foram adicionados 20 ml de etanol e amx foi posta em refluxo durante a noite. a mistura foi então resfriada e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo branco foi então tratado com 50 ml de H_2O e 50 ml de diclorometano, a fase aquosa foi extraída com 3 x 30 ml de diclorometano. As fases orgânicas coletadas foram então secadas sobre $MgSO_4$, filtradas e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo final foi purificado por cromatografia em coluna flash de sílica (diclorometano:éter dietílico 4:1), rendimentos típicos de 85%.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-d_6): δ 5,32 (s, 1H); 2,51 (s, 1H); 2,19 (m, 2H); 2,06 (m, 1H); 1,88 (s, 3H); 2,03 (s, 3H); 1,05 (s, 3H); 0,65 (s, 3H).

Exemplo 7: UC2030 - 3α-fluor, 5α-pregnan-20-ona oxima

3α-fluor, 5α-pregnan-20-ona

3α-OH 5α-pregnan-20-ona (3 mmol), foi dissolvida em 20 ml de diclorometano seco sob atmosfera de N_2. DAST (700 mg, 4,33 mmol) fpo adicionado lentamente gota-a-gota a -78°C e a solução amarelada resultante foi deixada sob açitação à tr por 1 h. A reação foi seguida por TLC. A solução foi interrompida pela adição cuidadosa de uma solução 5% de $NaHCO_3$ (60 ml). A fase aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 20 ml), as fases orgânicas coletadas foram secadas sobre $MgSO_4$ e o solvente foi removido sob pressão reduzida, produzindo um óleo amarelado que foi purificado por cromatografia em coluna flash de sílica (pentano:acetato de etila 9:1). Ps produtos eram, nesta ordem: eliminação de H_2O nas posições 2,3 (rendimento: 67%); fluoração em 3-OH com inversão de configuração de 30%; fluoração em 3-OH com manutenção de configuração (3% - traços).

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-d_6): δ 4,87-4,75 (d, 1H); 2,53 (t, 1H); 2,11 (s, 3H); 2,00 (m, 1H); 0,95 (m, 1H); 0,80 (m, 1H); 0,78 (s, 3H); 0,60 (s, 3H).

3α-fluor, 5α-pregnan-20-ona oxima

3α-fluor, 5α-pregnan-20-ona (10 mmol) foi dissolvida em 5 ml de diclorometano e 50 ml de etanol à tr e atmosfera de ar, em um frasco de fundo redondo de 250 ml. 4 equiv. de cloridrato de NH_2OH e 4 equiv. de acetato de sódio foram dissolvidos em 5 ml de H_2O e então adicionados à solução de esteróide. Foram adicionados 20 ml de etanol e a mistura foi posta em refluxo durante a noite. A mistura foi então resfriada e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo branco foi então tratado com 50 ml de H_2O e 50 ml de diclorometano, a fase aquosa foi extraída com 3 x 30 ml

de diclorometano. As fases orgânicas coletadas foram então secadas sobre $MgSO_4$, filtradas e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo final foi purificado por cromatografia em coluna flash de sílica (diclorometano:éter dietílico 4:1). Rendimento quantitativo.

^1H NMR (400 MHz, CDCl3-d6): δ 4,90-4,78 (d, 1H); 2,26 (t, 1H); 2,10 (m, 1H); 1,90 (s, 3H); 0,98 (m, 1H); 0,82 (s, 3H); 0,65 (s, 3H).

Exemplo 8: UC2034 - 3β-fluor, 5α-pregnan-20-ona oxima

Foi obtida utilizando-se o mesmpo protocolo de síntese do Exemplo 7 para UC2030, a partir do isômero 3β-fluor, 5α-pregnan-20-ona correspondente.

Exemplo 9: UC2032 - 3-dimetil, Δ5-pregnen-3β,20(R)-diol

3-dimetil, Δ5-pregnen-3,20-diona

525 mg de progesterona foram dissolvidos em 10 ml de tolueno seco à tr. Foram adicionados gota-a-gota 3,4 ml (2 equiv.) de uma solução 1,0 M de t-butilato de sódio em tolueno seco à solução de progesterona, sob agitação e atmosfera de N_2. A solução amarelada foi deixada sob agitação durante 20 minutos. Foram então adicionados gota-a-gota 2 equiv. de MeI à mistura, que foi deixada sob agitação durante a noite à tr sob atmosfera de N_2.

A mistura foi interrompida com 10 ml de água e 10 ml de diclorometano, a fase aquosa foi extraída com 2 x 30 ml de diclorometano. As fases orgânicas foram coletadas, secadas sobre MgSO4, o solvente foi removido a vácuo produzindo um resíduo amarelado, que foi purificado por cromatografia em coluna flash de sílica (1:4 éter dietílico:diclorometano). Foi realizada uma purificação adicional da fração desejada por cromatografia em coluna

flash de sílica (1:9 acetato de etila:pentano). Rendimento: 25%.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-d_6): δ 5,56 (m, 1H); 2,54 (m, 3H); 2,13 (s, 3H); 1,23 (s, 6H); 0,86 (s, 3H); 0,64 (s, 3H).

3-dimetil, Δ5-pregnen-3β,20(R)-diol

91 mg de 3-dimetil, Δ5-pregnen-3,20-diona foram dissolvidos em 3,0 ml de diclorometano e 15 ml de MeOH à tr, em um frasco com saída para o ar. Foi adicionado $NaBH_4$ (2,1 equiv.) em uma porção e a suspensão foi deixada sob agitação por 6 h à tr. a solução incolor foi evaporada a vácuo, produzindo um resíduo branco que foi extraído com 20 + 20 ml de H_2O e éter dietílico. A fase aquosa foi extraída com 30 ml de diclorometano: éter dietílico 1:1, as fases orgânicas foram coletadas, secadas sobre $MgSO_4$, e os solventes foram removidos a vácuo. O sólido branco foi purificado por cromatografia em coluna flash de sílica (1:4 éter dietílico:diclorometano), rendimento de 95%.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-d_6): δ 5,60 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 3,26 (m, 1H); 2,09-2,13 (m, 2H); 1,18 (s, 6H); 1,21 (s, 3H); 1,10 (s, 3H); 0,80 (s, 3H).

Exemplos baseados na fórmula II

Exemplo 10: UC2021 - 3β-etinil, 3α-hidroxil, androstan-17-ona

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

3,17 Androstandiona (5,0 mmol) foi dissolvida em 50 ml de THF seco à tr sob atmosfera de nitrogênio. Foi adicionado gota-a-gota brometo de etinil magnésio (1,1 equiv) à tr sob agitação e a solução foi deixada sob agitação durante a noite à tr sob fluxo de nitrogênio.

a solução foi então interrompida com NH_4Cl(aq) saturado e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (3

x 30 ml). As fases orgânicas coletadas foram evaporadas sob pressão reduzida, o óleo amarelo resultante foi dissolvido em diclorometano, lavado com salmoura e secado sobre $MgSO_4$. a solução foi reduzida a vácuo, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash de sílica (1:4 éter dietílico:diclorometano), rendimentos típicos de 8%. Traços eventuais de sub-produtos podem ser eliminados por recristalização posterior a partir de éter dietílico.

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

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

Foi obtida como sub-produto da reação descrita acima e separada por cromatografia HPLC preparativa. Rendimento típico 65%.

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

Exemplo 11: UC2025 - 3β-etinil, 3α-hidroxil, androstan-17-ona oxima

3β-etinil, 3α-hidroxil, androstan-17-ona (10 mmol) foi dissolvida em 5 ml de diclorometano e 50 ml de etanol à tr e atmosfera de ar, em um frasco de fundo redondo de 250 ml. 4 equiv. de cloridrato de NH_2OH e 4 equiv. de acetato de sódio foram dissolvidos em 5 ml de H_2O e então adicionados à solução de esteróide. Foram adicionados 20 ml de etanol e a mistura foi posta em refluxo durante a noite. A mistura foi então resfriada e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo branco foi então tratado com 50 ml de H_2O e 50 ml de diclorometano, a fase aquosa foi extraída com 3 x 30 ml de diclorometano. As fases orgânicas coletadas foram então secadas sobre $MgSO_4$, filtradas e o solvente foi removido sob pressão reduzida.

O resíduo final foi purificado por cromatografia em coluna flash de sílica (diclorometano:éter dietílico 4:1), rendimentos típicos de 95-100% (quantitativos).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-d_6): δ 2,56-2,41 (m, 2H); 2,43 (s, 1H); 1,87 (m, 2H); 1,00 (m, 1H); 0,80 (m, 1H); 0,90 (s, 3H), 0,83 (s, 3H).

Exemplo 12: UC2027- 3α-etinil, 3β-hidroxil, androstan-17-ona oxima

O composto título foi obtido com o mesmo procedimento descrito para UC2025, a partir da 3α-etinil, 3β-hidroxil, androstan-17-ona correspondente, que foi obtida como sub-produto da reação descrita para a síntese de UC2021.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-d_6): δ 2,51-2,47 (m, 2H); 2,48 (s, 1H); 1,00 (m, 1H); 0,80 (m, 1H); 0,90 (s, 3H), 0,83 (s, 3H).

REIVINDICAÇÕES

1. Composto **caracterizado** por ser 3α-etinil, 3β-hidroxi, androstan-17-ona oxima, ou seu sal farmaceuticamente aceitável.

2. Composição farmacêutica **caracterizada** por compreender uma quantidade farmaceuticamente efetiva de um composto, conforme definido na reivindicação 1, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

3. Uso de um composto, conforme definido na reivindicação 1, **caracterizado** por ser na produção de uma composição farmacêutica para o alívio, prevenção ou tratamento de um distúrbio do SNC.