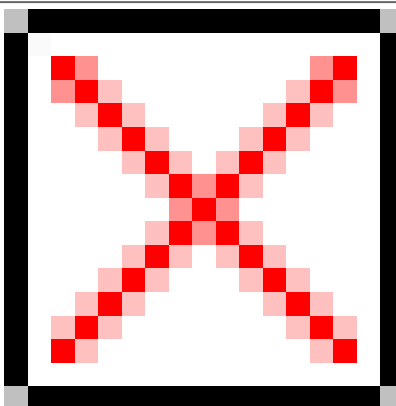


DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT



1	Título de la Invención (200 caracteres o espacios máximos)		
PROFÁRMACOS Y MODULADORES DE RECEPTORES NMDA, SALES Y USOS DE ESTOS			
2	Datos del Solicitante		
Nombre:	NAUREX, INC.	Dirección Electrónica:	Patentes.Bogota@bakermckenzie.com
Dirección:	Morris Corporate Center III, 400 Interpace Parkway, Parsippany, New Jersey 07054, USA	Domicilio/País de constitución:	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - NEW JERSEY - PARSIPPANY
Identificación:			

☐ CEDULA DE CIUDADANIA
☒ EMPRESA EXTRANJERA
☐ PASAPORTE

☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
☐ NIT

Número:

1022075-

3

Solicitantes

Apellidos - Nombres o Razón Social

Tipo

Identificación

1. NAUREX, INC.

EE

1022075

4

Datos del Inventor

Nombre:

Amin KHAN M.

**Dirección
Electrónica:**

Patentes.bogota@bakermckenzie.com

Dirección:

720 Oakton
Street #3A
Evanston, IL
60202

**Domicilio/País de
constitución:**

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA -
ILLINOIS - EVANSTON

Identificación:

☐ CEDULA DE
CIUDADANIA
☐ CEDULA DE
EXTRANJERIA
☐ EMPRESA
EXTRANJERA
☐ NIT
☐ PASAPORTE
☒ No Aplica

Número:

-

5

Inventor(es)

Apellidos - Nombres

Domicilio

1. KHAN M. Amin

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

6

Datos Inventor(es)

País de Residencia

Departamento/Estado

Ciudad

Dirección

1.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	ILLINOIS	EVANSTON	720 Oakton Street #3A Evanston, IL 60202
7	Datos del Representante Legal / Apoderado			
Nombre:		ALVARO CORREA ORDOÑEZ	Dirección Electrónica:	Patentes.Bogota@bakermckenzie.com
Dirección:		Av. 82 # 10-62, P. 5	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.
Identificación: ☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE Número: 79143366-				
Presentación de Poder				
Año de Radicación				
Número de Radicación				
8	Datos Solicitud: PCT / WO			
Número Solicitud:		PCT/US2014/062367	Fecha Solicitud:	27/10/2014
Número Publicacion:		WO/2015/065891	Fecha Publicacion:	07/05/2015
9	Declaraciones de prioridad		☒ SI ☐ NO	
1.	(33) País de origen ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	Codigo del país US	(31) No. Solicitud 61/896,308	(32) Fecha 28/10/2013
10	Reivindicaciones			
Número reivindicaciones:		69	Pago Reivindicaciones:	Si
11	Reducción de tasas.			

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

☐ Micro, pequeñas y medianas empresas

☐ Universidades públicas o privadas

☐ Entidades sin ánimo de lucro

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

12 Documentos Anexos

☒ Reivindicaciones

☒ Descripción

☒ Dibujos y/o Figuras

☒ Resumen

☐ Certificado Depósito Material Biológico

☐ Uso de Conocimiento tradicional

☐ Listado de secuencias

☐ Artes finales 12 x 12 cm

☐ Poderes, si fuere el caso

☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad

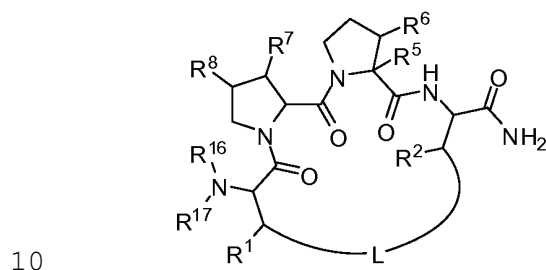
☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad

☒ Otros Anexos

REIVINDICACIONES

Se reivindica lo siguiente:

- 5 1. Un compuesto peptídico de la fórmula:



en la que:

R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo que
15 consiste en hidrógeno, halógeno, alifático ramificado o no
ramificado, sustituido o no sustituido, cíclico o acíclico;
heteroalifático ramificado o no ramificado, sustituido o no
sustituido, cíclico o acíclico; arilo sustituido o no
sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; -OR^x, -
20 NO₂, -N₃, -CN, -SCN, -SR^x, -C(O)R^x, -CO₂(R^x), -C(O)N(R^x)₂, -
C(NR^x)N(R^x)₂, -OC(O)R^x, -OCO₂R^x, -OC(O)N(R^x)₂, -N(R^x)₂, -SOR^x, -
S(O)₂R^x, -NR^xC(O)R^x, -NR^xC(O)N(R^x)₂, -NR^xC(O)OR^x, -
NR^xC(NR^x)N(R^x)₂ y -C(R^x)₃, en el que cada aparición de R^x se
selecciona independientemente del grupo que consiste en

hidrógeno, halógeno, acilo, alifático opcionalmente sustituido, heteroalifático opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido,

5

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en $-Q-Ar$ e hidrógeno, en el que Q se selecciona independientemente del grupo que consiste en alifático ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido, 10 cíclico o acíclico; heteroalifático ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido, cíclico o acíclico; y un enlace, y en el que Ar se selecciona del grupo que consiste en arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido o R^5 y R^6 , junto con los átomos a 15 los que se encuentran unidos, forman un anillo cicloalquilo o heterocíclico de 4-6 miembros sustituido o no sustituido,

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alcoxi C_1-C_6 sustituido o no 20 sustituido y arilo sustituido o no sustituido, o R^7 y R^8 , junto con los átomos a los que se encuentran unidos, forman un anillo cicloalquilo o heterocíclico de 4-6 miembros sustituido o no sustituido,

R^{16} y R^{17} se seleccionan independientemente del grupo que
 consiste en hidrógeno, alquiloC₁₋₆ opcionalmente sustituido
 por uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado
 5 independientemente del grupo que consiste en halógeno, oxo e
 hidroxilo, alqueniloC₂₋₆, opcionalmente sustituido por uno o
 más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente
 del grupo que consiste en halógeno, oxo e hidroxilo;
 alquiniloC₂₋₆, opcionalmente sustituido por uno o más
 10 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del
 grupo que consiste en halógeno, oxo e hidroxilo;
 cicloalquiloC₃₋₆, opcionalmente sustituido por uno o más
 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del
 grupo que consiste en alquiloC₁₋₆, halógeno, oxo e hidroxilo;
 15 fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes,
 cada uno seleccionado independientemente del grupo que
 consiste en alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆, halógeno e hidroxilo; -
 $C(O)R^x$, $-CO_2(R^x)$, $-C(O)N(R^x)_2$, $-C(NR^x)N(R^x)_2$ y $-C(R^x)_3$, en el
 que cada aparición de R^x se selecciona independientemente del
 20 grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquiloC₁₋₆,
 alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, cicloalquiloC₃₋₆ y fenilo, o R^{16} y
 R^{17} , junto con N, forman un anillo heterocíclico de 4-6
 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más

sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquiloC₁₋₆, halógeno, oxo e hidroxilo,

L se selecciona del grupo que consiste en alifático
 5 ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido, cíclico o acíclico; heteroalifático ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido, cíclico o acíclico; arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido, y

10

sales, estereoisómeros, metabolitos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que L es -O-
 15 (alquiloC_{1-C₂₀})-O-.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que L es -O-
 [(alquiloC_{1-C₆})-O]_n-, en el que n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

20 4. El compuesto de cualquierade las reivindicaciones 1-3, en el que al menos uno de R¹ y R² es hidroxilo.

5. El compuesto de cualquierade las reivindicaciones 1-4, en el que al menos uno de R¹ y R² es alquiloC_{1-C₆}.

6. El compuesto de cualquierade las reivindicaciones 1-5, en el que al menos uno de R^5 y R^6 es -alquilo C_1-C_6 -Ar.

5 7. El compuesto de cualquierade las reivindicaciones 1-6, en el que al menos uno de R^5 y R^6 es $-(CH_2)-Ar$.

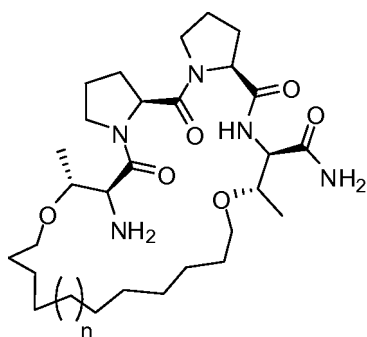
8. El compuesto de cualquierade las reivindicaciones 1-7, en el que al menos uno de R^5 y R^6 es -Q-fenilo.

10

9. El compuesto de cualquierade las reivindicaciones 1-8, en el que al menos uno de R^5 y R^6 es hidrógeno.

10. El compuesto de la reivindicación 1 representado por:

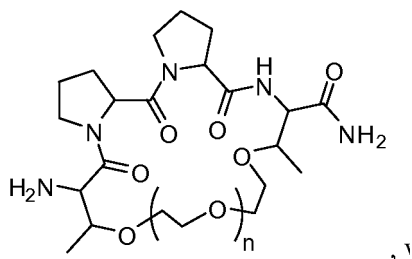
15



20

en el que n es un entero de 0-9.

11. El compuesto de la reivindicación 1 representado por:

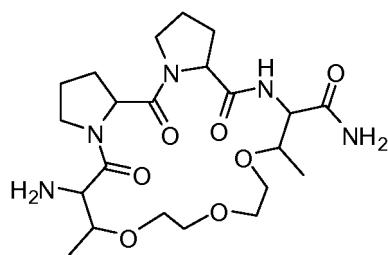


5

en el que n es un entero de 1-5.

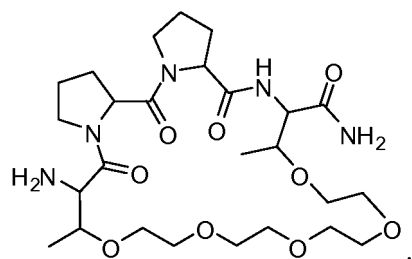
12. El compuesto de la reivindicación 1 representado por:

10



15

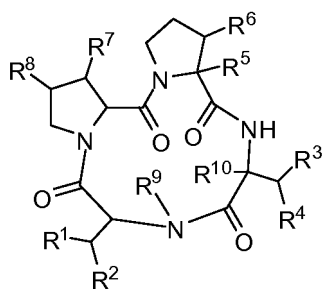
13. El compuesto de la reivindicación 1 representado por:



20

14. Un compuesto peptídico de la fórmula:

5



en la que:

R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan independientemente del grupo
 10 que consiste en hidrógeno, halógeno, alifático ramificado o
 no ramificado, sustituido o no sustituido, cíclico o
 acíclico; heteroalifático ramificado o no ramificado,
 sustituido o no sustituido, cíclico o acíclico; arilo
 sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no
 15 sustituido; -OR^x, -NO₂, -N₃, -CN, -SCN, -SR^x, -C(O)R^x, -
 CO₂(R^x), -C(O)N(R^x)₂, -C(NR^x)N(R^x)₂, -OC(O)R^x, -OCO₂R^x, -
 OC(O)N(R^x)₂, -N(R^x)₂, -SOR^x, -S(O)₂R^x, -NR^xC(O)R^x, -
 NR^xC(O)N(R^x)₂, -NR^xC(O)OR^x, -NR^xC(NR^x)N(R^x)₂ y -C(R^x)₃, en el que
 20 cada aparición de R^x se selecciona independientemente del
 grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, acilo, alifático
 opcionalmente sustituido, heteroalifático opcionalmente
 sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo
 opcionalmente sustituido,

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -Q-Ar e hidrógeno, en el que Q se selecciona independientemente del grupo que consiste en alifático ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido, 5 cíclico o acíclico; heteroalifático ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido, cíclico o acíclico; y un enlace, y en el que Ar se selecciona del grupo que consiste en arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido o R^5 y R^6 , junto con los átomos a 10 los que se encuentran unidos, forman un anillo cicloalquilo o heterocíclico de 4-6 miembros sustituido o no sustituido,

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 15 sustituido o no sustituido, alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido y arilo sustituido o no sustituido, o R^7 y R^8 , junto con los átomos a los que se encuentran unidos, forman un anillo cicloalquilo o heterocíclico de 4-6 miembros sustituido o no sustituido,

20

R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alifático ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido, cíclico o acíclico; heteroalifático ramificado o no ramificado, sustituido o no

sustituido, cíclico o acíclico; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; $-OR^x$, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, $-SCN$, $-SR^x$, $-C(O)R^x$, $-CO_2(R^x)$, $-C(O)N(R^x)_2$, $-C(NR^x)N(R^x)_2$, $-OC(O)R^x$, $-OCO_2R^x$, $-OC(O)N(R^x)_2$, $-N(R^x)_2$, $-SOR^x$, $-S(O)_2R^x$, $-NR^xC(O)R^x$, $-NR^xC(O)N(R^x)_2$, $-NR^xC(O)OR^x$, $-NR^xC(NR^x)N(R^x)_2$ y $-C(Rx)_3$, en el que cada aparición de R^x se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, acilo, alifático opcionalmente sustituido, heteroalifático opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido, o R^9 y R^{10} , junto con los átomos a los que se encuentran unidos, forman un anillo de 4-6 miembros sustituido o no sustituido y

sales, estereoisómeros, metabolitos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos.

15. El compuesto de la reivindicación 14, en el que R^9 es hidrógeno.

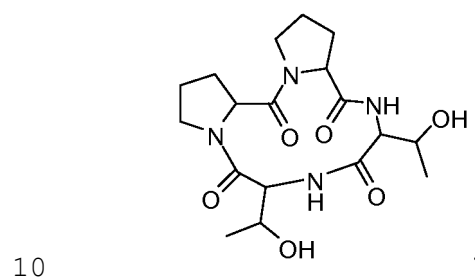
20

16. El compuesto de la reivindicación 14 o 15, en el que R^{10} es hidrógeno.

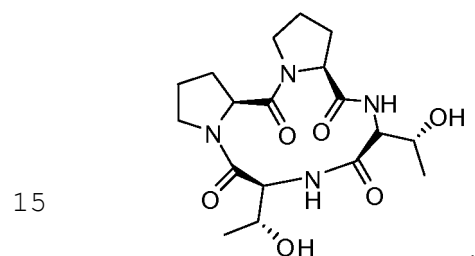
17. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 14-16,
en el que al menos uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es hidroxilo.
18. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 14-17,
5 en el que al menos uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es alquilo C_1 - C_6 .
19. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 14-18,
en el que al menos uno de R^5 y R^6 es -alquilo C_1 - C_6 -Ar.
- 10 20. El compuesto de cualquierade las reivindicaciones 14-19,
en el que al menos uno de R^5 y R^6 es $-(CH_2)$ -Ar.
21. El compuesto de cualquierade las reivindicaciones 14-20,
en el que al menos uno de R^5 y R^6 es -Q-fenilo.
- 15 22. El compuesto de cualquierade las reivindicaciones 14-21,
en el que al menos uno de R^5 y R^6 es hidrógeno.
23. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 17-22,
20 en que R^9 y R^{10} , junto con los átomos a los que se encuentran
unidos, forman un anillo de 4-6 miembros sustituido o no
sustituido.

24. El compuesto de la reivindicación 23, donde R^9 y R^{10} , junto con los átomos a los que se encuentran unidos, forman un anillo de 4 miembros.

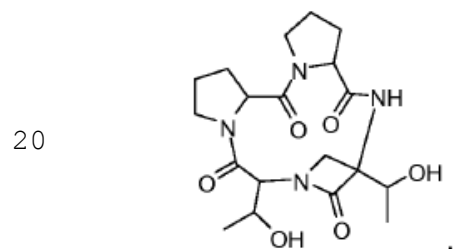
5 25. El compuesto de la reivindicación 14 representado por:



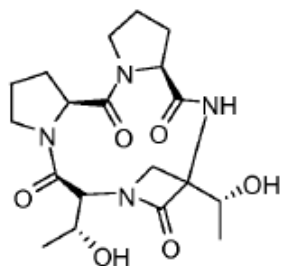
26. El compuesto de la reivindicación 14 representado por:



27. El compuesto de la reivindicación 14 representado por:

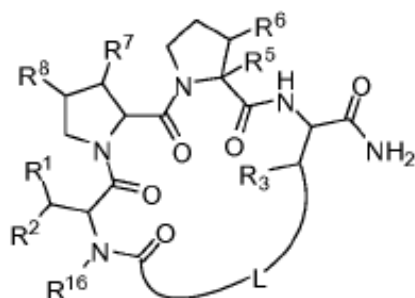


28. El compuesto de la reivindicación 14 representado por:



5

29. Un compuesto peptídico de la fórmula:



10

en la que:

- 15 R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alifático ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido, cíclico o acíclico; heteroalifático ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido, cíclico o acíclico; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; $-OR^x$, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, $-SCN$, $-SR^x$, $-C(O)R^x$, $-CO_2(R^x)$, $-C(O)N(R^x)_2$, $-C(NR^x)N(R^x)_2$, $-OC(O)R^x$, $-OCO_2R^x$, $-OC(O)N(R^x)_2$, $-N(R^x)_2$, $-SOR^x$, $-S(O)_2R^x$, $-NR^xC(O)R^x$, $-NR^xC(O)N(R^x)_2$, $-NR^xC(O)OR^x$, $-NR^xC(NR^x)N(R^x)_2$ y $-C(R^x)_3$, en el que cada aparición de R^x se
- 20

selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, acilo, alifático opcionalmente sustituido, heteroalifático opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido,

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -Q-Ar e hidrógeno, en el que Q se selecciona independientemente del grupo que consiste en alifático ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido, cíclico o acíclico, heteroalifático ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido, cíclico o acíclico, y un enlace, y en el que Ar se selecciona del grupo que consiste en arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido o R^5 y R^6 , junto con los átomos a los que se encuentran unidos, forman un anillo cicloalquilo o heterocíclico de 4-6 miembros sustituido o no sustituido,

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido y arilo sustituido o no sustituido, o R^7 y R^8 , junto con los átomos a los que se encuentran unidos, forman

un anillo cicloalquilo o heterocíclico de 4-6 miembros sustituido o no sustituido,

R^{16} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, oxo e hidroxilo; alquenilo C_2-6 , opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, oxo e hidroxilo; alquinilo C_2-6 , opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, oxo e hidroxilo; cicloalquilo C_3-6 , opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-6 , halógeno, oxo e hidroxilo; fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-6 , alcoxi C_1-6 , halógeno e hidroxilo; $-C(O)R^x$, $-CO_2(R^x)$, $-C(O)N(R^x)_2$, $-C(NR^x)N(R^x)_2$ y $-C(R^x)_3$, en el que cada aparición de R^x se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-6 , alquenilo C_2-6 , alquinilo C_2-6 , cicloalquilo C_3-6 y fenilo,

L se selecciona del grupo que consiste en alifático ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido, cíclico o acíclico; heteroalifático ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido, cíclico o acíclico; arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido, y

sales, estereoisómeros, metabolitos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos.

10

30. El compuesto de la reivindicación 29, en el que L es -O-(alquiloC₁-C₂₀)-O-.

31. El compuesto de la reivindicación 29, en el que L es -O-
15 [(alquiloC₁-C₆)-O]_n-, en el que n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

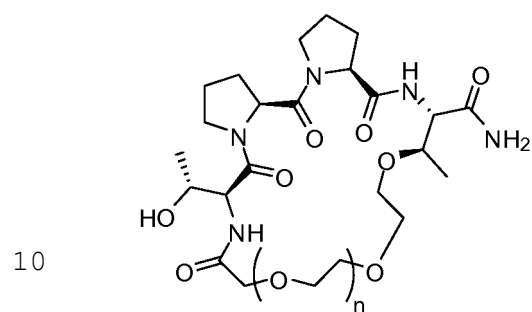
32. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 29-31, en el que al menos uno de R¹ y R² es hidroxilo.

20 33. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 29-32, en el que al menos uno de R¹ y R² es alquiloC₁-C₆.

34. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 29-33, en el que R⁵ y R⁶ son hidrógeno.

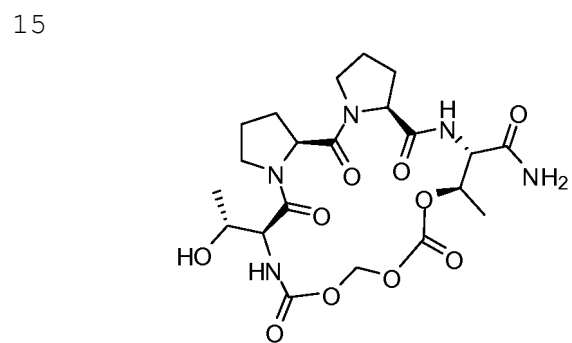
35. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 29-34, en el que R^7 y R^8 son hidrógeno.

5 36. El compuesto de la reivindicación 29 representado por:



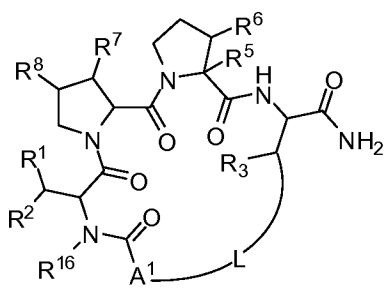
en el que n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

37. El compuesto de la reivindicación 29 representado por:



38. El compuesto de la reivindicación 29 representado por:

5



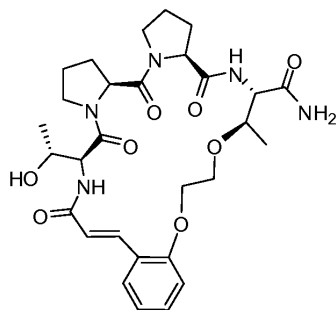
en el que:

A¹ es -(alquiloC₁-C₆)-arilo-.

10

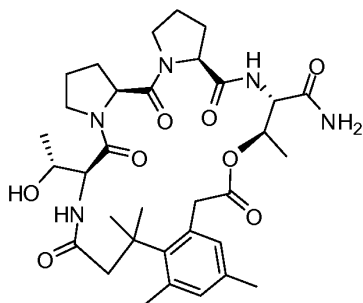
39. El compuesto de la reivindicación 38 representado por:

15



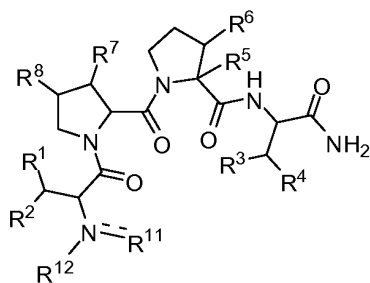
40. El compuesto de la reivindicación 38 representado por:

20



41. Un compuesto peptídico de la fórmula:

5



en la que:

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan independientemente del grupo
 10 que consiste en hidrógeno, halógeno, alifático ramificado o
 no ramificado, sustituido o no sustituido, cíclico o
 acíclico; heteroalifático ramificado o no ramificado,
 sustituido o no sustituido, cíclico o acíclico; arilo
 sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no
 15 sustituido; $-OR^x$, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, $-SCN$, $-SR^x$, $-C(O)R^x$, $-$
 $CO_2(R^x)$, $-C(O)N(R^x)_2$, $-C(NR^x)N(R^x)_2$, $-OC(O)R^x$, $-OCO_2R^x$, $-$
 $OC(O)N(R^x)_2$, $-N(R^x)_2$, $-SOR^x$, $-S(O)_2R^x$, $-NR^xC(O)R^x$, $-$
 $NR^xC(O)N(R^x)_2$, $-NR^xC(O)OR^x$, $-NR^xC(NR^x)N(R^x)_2$ y $-C(R^x)_3$, en el que
 20 cada aparición de R^x se selecciona independientemente del
 grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, acilo, alifático
 opcionalmente sustituido, heteroalifático opcionalmente
 sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo
 opcionalmente sustituido,

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -Q-Ar e hidrógeno, en el que Q se selecciona independientemente del grupo que consiste en alifático ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido, 5 cíclico o acíclico; heteroalifático ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido, cíclico o acíclico; y un enlace, y en el que Ar se selecciona del grupo que consiste en arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido o R^5 y R^6 , junto con los átomos a 10 los que se encuentran unidos, forman un anillo cicloalquilo o heterocíclico de 4-6 miembros sustituido o no sustituido,

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 15 sustituido o no sustituido, alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido y arilo sustituido o no sustituido, o R^7 y R^8 , junto con los átomos a los que se encuentran unidos, forman un anillo cicloalquilo o heterocíclico de 4-6 miembros sustituido o no sustituido,

20

R^{11} se selecciona del grupo que consiste en alifático ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido, cíclico o acíclico; heteroalifático ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido, cíclico o acíclico;

arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -alquiloC₁-C₆-fosfato, -C(O)R^x, -CO₂(R^x), -C(O)N(R^x)₂, -C(NR^x)N(R^x)₂, -N(R^x)₂, -NR^xC(O)R^x, -NR^xC(O)N(R^x)₂, -NR^xC(O)OR^x, -NR^xC(NR^x)N(R^x)₂ y -C(R^x)₃, en el que cada

5 aparición de R^x se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, acilo, alifático opcionalmente sustituido, heteroalifático opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido,

10

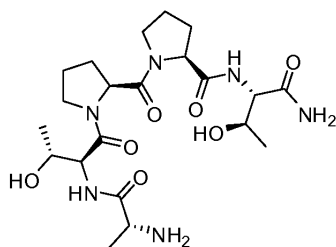
R¹² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquiloC₁-C₆ sustituido o no sustituido o R¹² está ausente cuando R¹¹ forma un enlace doble con el átomo N al cual se encuentra unido y

15

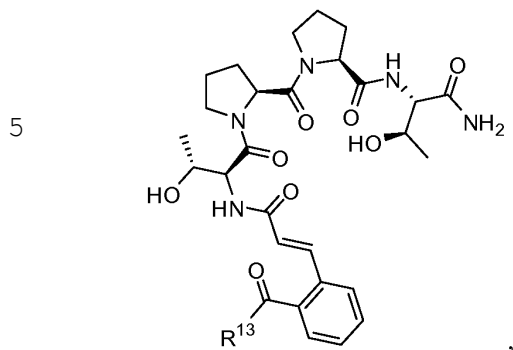
sales, estereoisómeros, metabolitos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos.

42. Un compuesto peptídico de la fórmula:

20



43. Un compuesto peptídico de la fórmula:

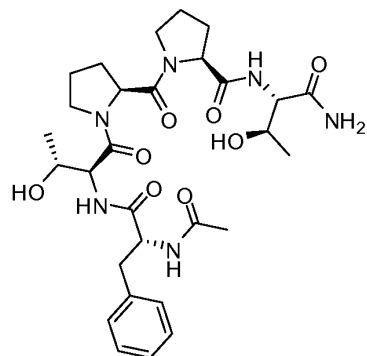


10 en el que R^{13} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alifático ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido, cíclico o acíclico;

heteroalifático ramificado o no ramificado, sustituido o no
 15 sustituido, cíclico o acíclico; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; $-OR^x$, $-SR^x$, $-C(O)R^x$, $-CO_2(R^x)$, $-C(O)N(R^x)_2$, $-C(NR^x)N(R^x)_2$, $-OC(O)R^x$, $-OCO_2R^x$, $-OC(O)N(R^x)_2$, $-N(R^x)_2$, $-NR^xC(O)R^x$, $-NR^xC(O)N(R^x)_2$, $-NR^xC(O)OR^x$, $-NR^xC(NR^x)N(R^x)_2$ y $-C(R^x)_3$, en el que cada aparición
 20 de R^x se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, acilo, alifático opcionalmente sustituido, heteroalifático opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

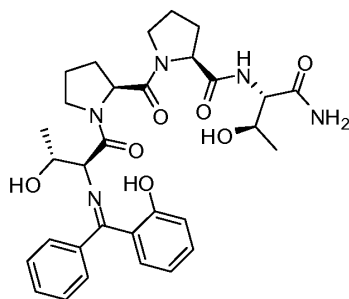
44. Un compuesto peptídico de la fórmula:

5



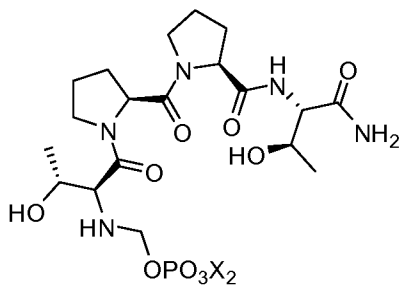
10 45. Un compuesto peptídico de la fórmula:

15



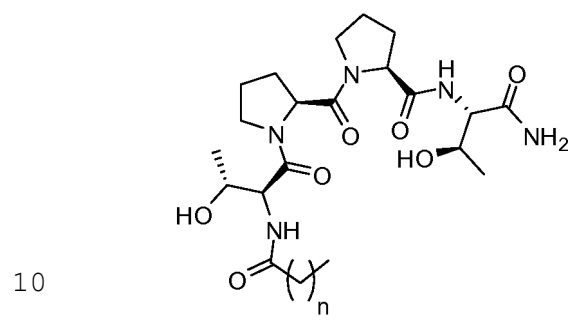
46. Un compuesto peptídico de la fórmula:

20



en la que X_2 es un catión divalente o se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un catión monovalente, un par de electrones o una combinación de estos.

5 47. Un compuesto peptídico de la fórmula:



en la que n es un entero de 1-20.

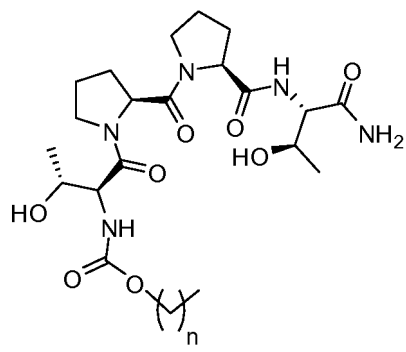
48. El compuesto peptídico de la reivindicación 47, en el que
15 n es 10.

49. El compuesto peptídico de la reivindicación 47, en el que
 n es 15.

20 50. El compuesto peptídico de la reivindicación 47, en el que
 n es 17.

51. Un compuesto peptídico de la fórmula:

5

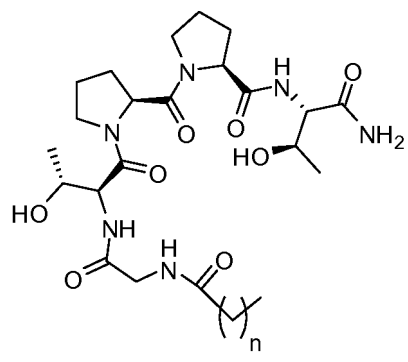


en la que n es un entero de 1-20.

52. El compuesto peptidilo de la reivindicación 51, en el que
10 n es 15.

53. Un compuesto peptidilo de la fórmula:

15



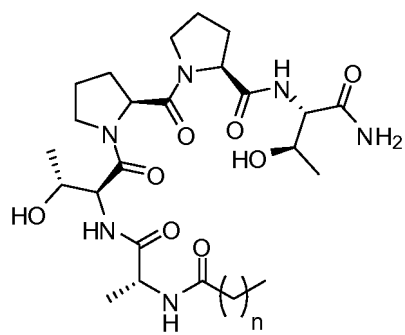
en la que n es un entero de 1-20.

20

54. El compuesto peptidilo de la reivindicación 53, en el que
n es 13.

55. Un compuesto peptidilo de la fórmula:

5

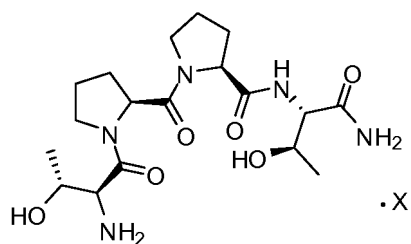


en la que n es un entero de 1-20.

56. El compuesto peptidilo de la reivindicación 55, en el que
10 n es 13.

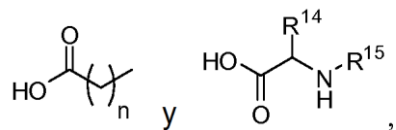
57. Un compuesto representado por:

15



en el que X se selecciona del grupo que consiste en:

20



en el que:

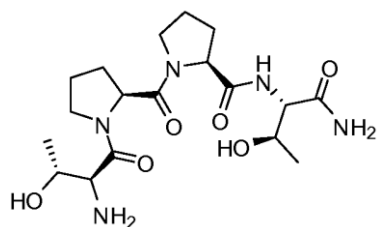
n es un entero de 8-20,

R^{14} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno,
 alquiloC₁-C₆, -(alquiloC₁-C₆)-fenilo, -(alquiloC₁-C₆)-fenol, -
 5 (alquiloC₁-C₆)-heteroarilo, -(alquiloC₁-C₆)-SH; -(alquiloC₁-
 C₆)-S- (alquiloC₁-C₆), -(alquiloC₁-C₆)-OH, -(alquiloC₁-C₆)-O-
 (alquiloC₁-C₆), -(alquiloC₁-C₆)-NH₂, -(alquiloC₁-C₆)-NH-
 (alquiloC₁-C₆), -(alquiloC₁-C₆)-guanidina, -(alquiloC₁-C₆)-
 C(O)OH, -(alquiloC₁-C₆)-C(O)O-(alquiloC₁-C₆), -(alquiloC₁-C₆)-
 10 C(O)NH₂,

R^{15} se selecciona del grupo que consiste en acilo,
 alquilsulfonilo y arilsulfonilo,

15 R^{18} es hidrógeno, o R^{14} y R^{18} , junto con los átomos a los que
 están unidos, forman un anillo de 4-7 miembros y
 estereoisómeros, metabolitos e hidratos de estos.

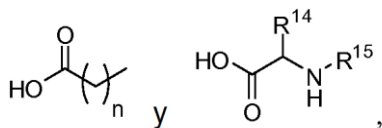
20 58. Un complejo químico que comprende un primer compuesto:



y

5

un segundo compuesto en complejo con el primero, en el que el segundo compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



10

en el que:

n es un entero de 8-20,

15 R^{14} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , -(alquilo C_1-C_6)-fenilo, -(alquilo C_1-C_6)-fenol, -(alquilo C_1-C_6)-heteroarilo, -(alquilo C_1-C_6)-SH, -(alquilo C_1-C_6)-S- (alquilo C_1-C_6), -(alquilo C_1-C_6)-OH, -(alquilo C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6), -(alquilo C_1-C_6)-NH $_2$; -(alquilo C_1-C_6)-NH-

20 (alquilo C_1-C_6), -(alquilo C_1-C_6)-guanidina, -(alquilo C_1-C_6)-C(O)OH, -(alquilo C_1-C_6)-C(O)O-(alquilo C_1-C_6), -(alquilo C_1-C_6)-C(O)NH $_2$,

R^{15} se selecciona del grupo que consiste en acilo, alquilsulfonilo y arilsulfonilo,

R^{18} es hidrógeno, o R^{14} y R^{18} , junto con los átomos a los que
5 están unidos, forman un anillo de 4-7 miembros y estereoisómeros, metabolitos e hidratos de estos.

59. El compuesto de la reivindicación 57 o 58, en el que acilo se selecciona del grupo que consiste en acetilo,
10 benzoilo y 4-nitrobenzoilo.

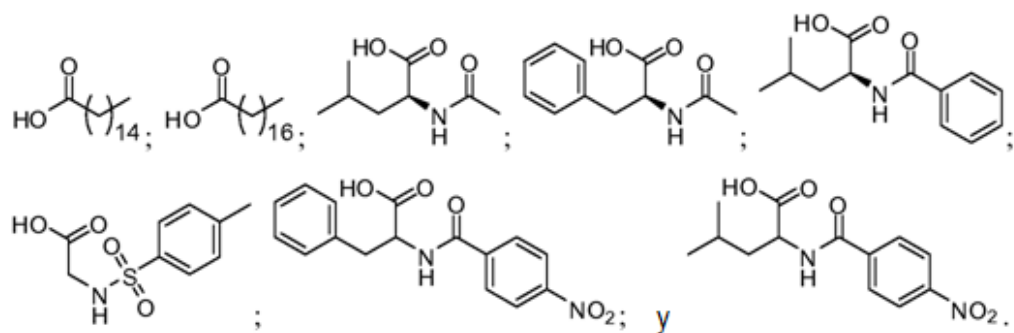
60. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 57-59, en el que arilsulfonilo es toluensulfonilo.

15 61. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 57-60, en el que R^{14} se selecciona de grupo que consiste en hidrógeno, 2-butanilo y bencilo.

62. El compuesto de la reivindicación 57, en el que n se
20 selecciona del grupo que consiste en 14 y 16.

63. El compuesto de la reivindicación 57, en el que el contraión se selecciona del grupo que consiste en:

5



64. Una composición farmacéutica que comprende:

10 una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de
cualquiera de las reivindicaciones 1-63 y un portador
farmacéuticamente aceptable.

65. La composición farmacéutica de la reivindicación 64, en
15 la que el compuesto es un agonista del receptor de *N*-metil-D-
aspartato.

66. La composición farmacéutica de la reivindicación 64 o 65,
en el que el compuesto presenta un índice terapéutico de al
20 menos 100.

67. La composición farmacéutica de la reivindicación 64 o 65,
en el que el compuesto presenta un índice terapéutico de al
menos 200.

68. La composición farmacéutica de la reivindicación 64 o 65, en el que el compuesto presenta un índice terapéutico de al menos 500.

5

69. Un método de tratamiento de una afección seleccionado del grupo que consiste en autismo, depresión, epilepsia, demencia asociada al SIDA, atrofia multisistémica, parálisis supranuclear progresiva, ataxia de Friedrich, síndrome de
10 Down, síndrome X frágil, esclerosis tuberosa, atrofia olivopontocerebelosa, parálisis cerebral, neuritis óptica inducida por fármacos, neuropatía periférica, mielopatía, retinopatía isquémica, retinopatía diabética, glaucoma, paro cardíaco, trastornos de comportamiento, trastornos de control
15 de impulsos, enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria que acompaña etapas tempranas de la enfermedad de Alzheimer, trastorno de déficit de atención, ADHD, esquizofrenia, ansiedad, mejora de opioide, adicción a la nicotina, adicción al etanol, lesión por traumatismo cerebral, lesión de médula
20 espinal, síndrome de estrés postraumático y corea de Huntington en un paciente que lo necesite, el que comprende administrarle a dicho paciente:

una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-63 y sales, estereoisómeros, metabolitos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos.



(51) International Patent Classification:

A61K 38/12 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2014/062367

(22) International Filing Date:

27 October 2014 (27.10.2014)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/896,308 28 October 2013 (28.10.2013) US

(71) Applicant: NAUREX, INC. [US/US]; 1801 Maple Avenue, Suite 4300, Evanston, IL 60201 (US).

(72) Inventor: KHAN, M., Amin; 720 Oakton Street, #3A, Evanston, IL 60202 (US).

(74) Agents: KAVANAUGH, Theresa, C. et al.; Goodwin Procter LLP, Exchange Place, Boston, MA 02109 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,

DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

(54) Title: NMDA RECEPTOR MODULATORS AND PRODRUGS, SALTS, AND USES THEREOF

Data Collected on:
wormhole-vnmrs400
Archive directory:

Sample directory:

FidFile: PROTON

Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmsd

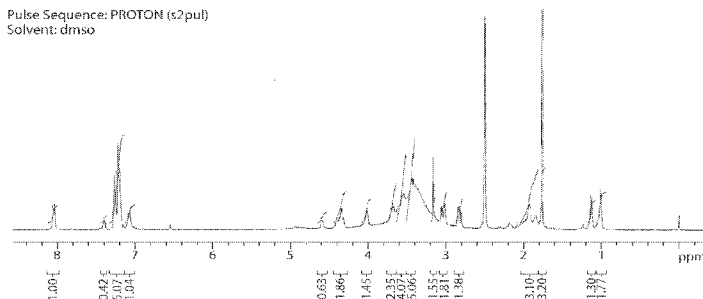


Fig. 1

(57) Abstract: Disclosed are compounds having enhanced potency in the modulation of NMDA receptor activity. Such compounds are contemplated for use in the treatment of diseases and disorders, such as learning, cognitive activities, and analgesia, particularly in alleviating and/or reducing neuropathic pain. Orally available formulations and other pharmaceutically acceptable delivery forms of the compounds, including intravenous formulations, are also disclosed.

- 1 -

NMDA RECEPTOR MODULATORS AND PRODRUGS, SALTS, AND USES THEREOF

CROSS REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

[0001] This application claims the benefit of United States Provisional Application No. 61/896,308, filed October 28, 2013, which is incorporated herein by reference in its entirety.

BACKGROUND

[0002] An N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor is a postsynaptic, ionotropic receptor that is responsive to, *inter alia*, the excitatory amino acids glutamate and glycine and the
5 synthetic compound NMDA. The NMDA receptor controls the flow of both divalent and monovalent ions into the postsynaptic neural cell through a receptor associated channel (Foster *et al.*, Nature 1987, 329:395-396; Mayer *et al.*, Trends in Pharmacol. Sci. 1990, 11:254-260). The NMDA receptor has been implicated during development in specifying neuronal architecture and synaptic connectivity, and may be involved in experience-dependent synaptic
10 modifications. In addition, NMDA receptors are also thought to be involved in long term potentiation and central nervous system disorders.

[0003] The NMDA receptor plays a major role in the synaptic plasticity that underlies many higher cognitive functions, such as memory acquisition, retention and learning, as well as in certain cognitive pathways and in the perception of pain (Collingridge *et al.*, The NMDA
15 Receptor, Oxford University Press, 1994). In addition, certain properties of NMDA receptors suggest that they may be involved in the information-processing in the brain that underlies consciousness itself.

[0004] The NMDA receptor has drawn particular interest since it appears to be involved in a broad spectrum of CNS disorders. For instance, during brain ischemia caused by stroke or
20 traumatic injury, excessive amounts of the excitatory amino acid glutamate are released from damaged or oxygen deprived neurons. This excess glutamate binds to the NMDA receptors which opens their ligand-gated ion channels; in turn the calcium influx produces a high level of intracellular calcium which activates a biochemical cascade resulting in protein degradation and cell death. This phenomenon, known as excitotoxicity, is also thought to be responsible for

- 2 -

the neurological damage associated with other disorders ranging from hypoglycemia and cardiac arrest to epilepsy. In addition, there are preliminary reports indicating similar involvement in the chronic neurodegeneration of Huntington's, Parkinson's, and Alzheimer's diseases. Activation of the NMDA receptor has been shown to be responsible for post-stroke convulsions, and, in certain models of epilepsy, activation of the NMDA receptor has been shown to be necessary for the generation of seizures. Neuropsychiatric involvement of the NMDA receptor has also been recognized since blockage of the NMDA receptor Ca^{++} channel by the animal anesthetic PCP (phencyclidine) produces a psychotic state in humans similar to schizophrenia (reviewed in Johnson, K. and Jones, S., 1990). Further, NMDA receptors have also been implicated in certain types of spatial learning.

[0005] The NMDA receptor is believed to consist of several protein chains embedded in the postsynaptic membrane. The first two types of subunits discovered so far form a large extracellular region, which probably contains most of the allosteric binding sites, several transmembrane regions looped and folded so as to form a pore or channel, which is permeable to Ca^{++} , and a carboxyl terminal region. The opening and closing of the channel is regulated by the binding of various ligands to domains (allosteric sites) of the protein residing on the extracellular surface. The binding of the ligands is thought to affect a conformational change in the overall structure of the protein which is ultimately reflected in the channel opening, partially opening, partially closing, or closing.

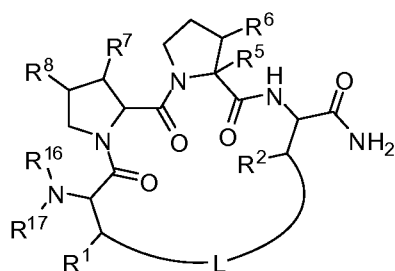
[0006] NMDA receptor compounds may exert dual (agonist/antagonist) effect on the NMDA receptor through the allosteric sites. These compounds are typically termed "partial agonists". In the presence of the principal site ligand, a partial agonist will displace some of the ligand and thus decrease Ca^{++} flow through the receptor. In the absence of or lowered level of the principal site ligand, the partial agonist acts to increase Ca^{++} flow through the receptor channel.

[0007] A need continues to exist in the art for novel and more specific/potent compounds that are capable of binding the glycine binding site of NMDA receptors, and provide pharmaceutical benefits. In addition, a need continues to exist in the medical arts for an orally deliverable forms of such compounds.

- 3 -

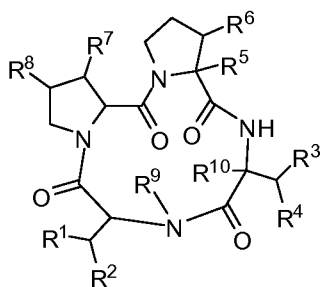
SUMMARY

[0008] Provided herein, at least in part, are compounds that are NMDA modulators, for example, partial agonists of NMDA. For example, disclosed herein are compounds represented by the formula:



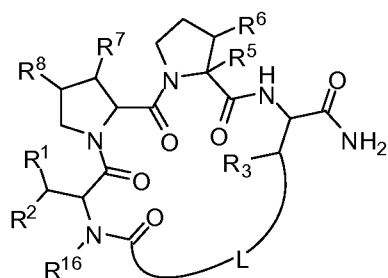
- 5 and pharmaceutically acceptable salts, stereoisomers, metabolites, and hydrates thereof, wherein: L, R¹, R², R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R¹⁶, and R¹⁷ are as defined below.

[0009] In another aspect, disclosed herein are compounds represented by the formula:



- and pharmaceutically acceptable salts, stereoisomers, metabolites, and hydrates thereof, wherein: R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, and R¹⁰ are as defined below.

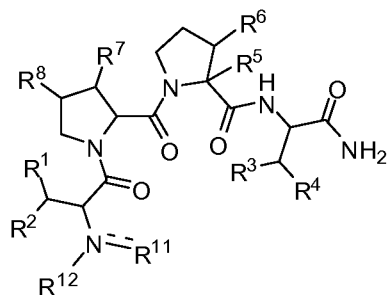
[0010] In yet another aspect, disclosed herein are compounds represented by the formula:



and pharmaceutically acceptable salts, stereoisomers, metabolites, and hydrates thereof, wherein: L, R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, and R¹⁶ are as defined below.

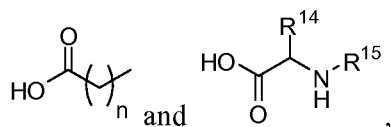
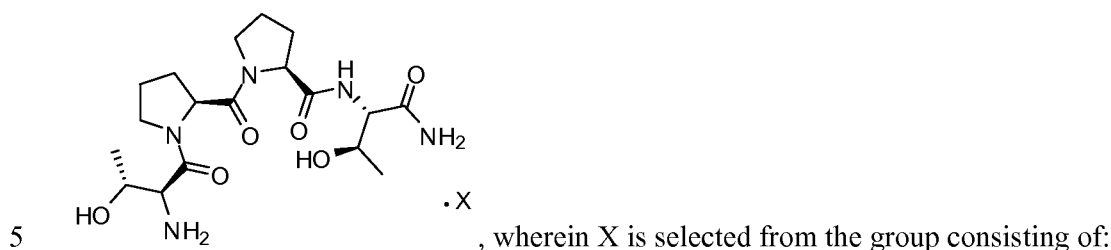
- 15 [0011] In still another aspect, disclosed herein are compounds represented by the formula:

- 4 -



and pharmaceutically acceptable salts, stereoisomers, metabolites, and hydrates thereof, wherein: R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{11} , and R^{12} are as defined below.

[0012] In yet another aspect, disclosed herein are compounds represented by the formula:



wherein:

n is an integer from 8-20;

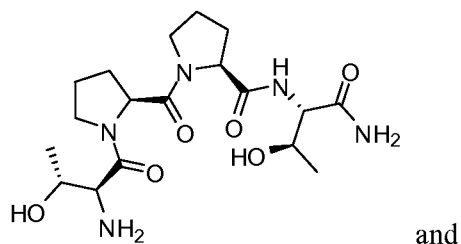
10 R^{14} is selected from the group consisting of hydrogen; C_1 - C_6 alkyl; $-(C_1$ - C_6 alkyl)-phenyl; $-(C_1$ - C_6 alkyl)-phenol; $-(C_1$ - C_6 alkyl)-heteroaryl; $-(C_1$ - C_6 alkyl)-SH; $-(C_1$ - C_6 alkyl)-S- $(C_1$ - C_6 alkyl); $-(C_1$ - C_6 alkyl)-OH; $-(C_1$ - C_6 alkyl)-O- $(C_1$ - C_6 alkyl); $-(C_1$ - C_6 alkyl)- NH_2 ; $-(C_1$ - C_6 alkyl)-NH- $(C_1$ - C_6 alkyl); $-(C_1$ - C_6 alkyl)-guanidine; $-(C_1$ - C_6 alkyl)-C(O)OH; $-(C_1$ - C_6 alkyl)-C(O)O- $(C_1$ - C_6 alkyl); $-(C_1$ - C_6 alkyl)-C(O)NH $_2$;

R^{15} is selected from the group consisting of acyl, alkylsulfonyl, and arylsulfonyl;

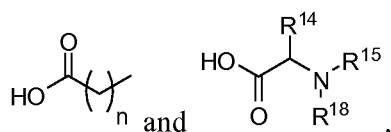
15 R^{18} is hydrogen, or R^{14} and R^{18} together with the atoms to which they are attached form a 4-7 membered ring; and stereoisomers, metabolites, and hydrates thereof.

[0013] In still another aspect, disclosed herein are compounds represented by the formula:

- 5 -



a second compound complexed with the first, wherein the second compound is selected from the group consisting of:



5 wherein:

n is an integer from 8-20;

R^{14} is selected from the group consisting of hydrogen; C_1 - C_6 alkyl; $-(C_1$ - C_6 alkyl)-phenyl; $-(C_1$ - C_6 alkyl)-phenol; $-(C_1$ - C_6 alkyl)-heteroaryl; $-(C_1$ - C_6 alkyl)-SH; $-(C_1$ - C_6 alkyl)-S-
 10 $(C_1$ - C_6 alkyl); $-(C_1$ - C_6 alkyl)-OH; $-(C_1$ - C_6 alkyl)-O- $(C_1$ - C_6 alkyl); $-(C_1$ - C_6 alkyl)- NH_2 ; $-(C_1$ - C_6 alkyl)- NH - $(C_1$ - C_6 alkyl); $-(C_1$ - C_6 alkyl)-guanidine; $-(C_1$ - C_6 alkyl)- $C(O)OH$; $-(C_1$ - C_6 alkyl)- $C(O)O$ - $(C_1$ - C_6 alkyl); $-(C_1$ - C_6 alkyl)- $C(O)NH_2$;

R^{15} is selected from the group consisting of acyl, alkylsulfonyl, and arylsulfonyl;

R^{18} is hydrogen, or R^{14} and R^{18} together with the atoms to which they are attached form a 4-7 membered ring; and stereoisomers, metabolites, and hydrates thereof.

15 **[0014]** Also provided herein are pharmaceutically acceptable compositions comprising a disclosed compound, and a pharmaceutically acceptable excipient. For example, such compositions may be suitable for oral administration to a patient.

[0015] In another aspect, a method of treating a condition selected from the group consisting of autism, depression, epilepsy, AIDS dementia, multiple system atrophy,
 20 progressive supra-nuclear palsy, Friedrich's ataxia, Down's syndrome, fragile X syndrome, tuberous sclerosis, olivio-ponto-cerebellar atrophy, cerebral palsy, drug-induced optic neuritis, peripheral neuropathy, myelopathy, ischemic retinopathy, diabetic retinopathy, glaucoma, cardiac arrest, behavior disorders, impulse control disorders, Alzheimer's disease, memory loss that accompanies early stage Alzheimer's disease, attention deficit disorder, ADHD,
 25 schizophrenia, anxiety, amelioration of opiate, nicotine addiction, ethanol addition, traumatic brain injury, spinal cord injury, post-traumatic stress syndrome, and Huntington's chorea, in a patient in need thereof is provided. The method comprises administering to the patient a

- 6 -

pharmaceutically effective amount of a disclosed compound and pharmaceutically acceptable salts, stereoisomers, metabolites, and hydrates thereof.

BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURES

[0016] FIG. 1 shows a ^1H NMR spectrum for NRX-3004.

[0017] FIG. 2 shows an IR spectrum for NRX-3004.

5 [0018] FIG. 3 shows a ^1H NMR spectrum for NRX-3008.

[0019] FIG. 4 shows a ^1H NMR spectrum for NRX-7005.

DETAILED DESCRIPTION

[0020] This disclosure is generally directed to compounds that are capable of modulating NMDA, e.g., NMDA antagonists or partial agonists, and compositions and/or methods of using
10 the disclosed compounds.

[0021] Definitions

[0022] In some embodiments, the compounds, as described herein, may be substituted with any number of substituents or functional moieties. In general, the term “substituted” whether preceded by the term “optionally” or not, and substituents contained in formulas, refer to the
15 replacement of hydrogen radicals in a given structure with the radical of a specified substituent.

[0023] In some instances, when more than one position in any given structure may be substituted with more than one substituent selected from a specified group, the substituent may be either the same or different at every position.

[0024] As used herein, the term “substituted” is contemplated to include all permissible
20 substituents of organic compounds. In a broad aspect, the permissible substituents include acyclic and cyclic, branched and unbranched, carbocyclic and heterocyclic, aromatic and non-aromatic substituents of organic compounds. In some embodiments, heteroatoms such as nitrogen may have hydrogen substituents and/or any permissible substituents of organic compounds described herein which satisfy the valencies of the heteroatoms. Non-limiting
25 examples of substituents include acyl; aliphatic; heteroaliphatic; aryl; heteroaryl; arylalkyl; heteroarylalkyl; alkoxy; cycloalkoxy; heterocyclylalkoxy; heterocyclyloxy; heterocyclyloxyalkyl; alkenyloxy; alkynyloxy; aryloxy; heteroalkoxy; heteroaryloxy; alkylthio; arylthio; heteroarylthio; oxo; -F; -Cl; -Br; -I; -OH; -NO₂; -N₃; -CN; -SCN; -SR^x; -CF₃; -

- 7 -

CH₂CF₃; -CHCl₂; -CH₂OH; -CH₂CH₂OH; -CH₂NH₂; -CH₂SO₂CH₃; -OR^x, -C(O)R^x; -CO₂(R^x); -C(O)N(R^x)₂; -C(NR^x)N(R^x)₂; -OC(O)R^x; -OCO₂R^x; -OC(O)N(R^x)₂; -N(R^x)₂; -SOR^x; -S(O)₂R^x; -NR^xC(O)R^x; -NR^xC(O)N(R^x)₂; -NR^xC(O)OR^x; -NR^xC(NR^x)N(R^x)₂; and -C(R^x)₃; wherein each occurrence of R^x independently includes, but is not limited to, hydrogen, halogen, acyl,

- 5 aliphatic, heteroaliphatic, aryl, heteroaryl, arylalkyl, or heteroarylalkyl, wherein any of the aliphatic, heteroaliphatic, arylalkyl, or heteroarylalkyl substituents described above and herein may be substituted or unsubstituted, branched or unbranched, cyclic or acyclic, and wherein any of the aryl or heteroaryl substituents described above and herein may be substituted or unsubstituted. Furthermore, the compounds described herein are not intended to be limited in
- 10 any manner by the permissible substituents of organic compounds. In some embodiments, combinations of substituents and variables described herein may be preferably those that result in the formation of stable compounds. The term “stable,” as used herein, refers to compounds which possess stability sufficient to allow manufacture and which maintain the integrity of the compound for a sufficient period of time to be detected and preferably for a sufficient period of
- 15 time to be useful for the purposes detailed herein.

- [0025] The term “acyl,” as used herein, refers to a moiety that includes a carbonyl group. In some embodiments, an acyl group may have a general formula selected from -C(O)R^x; -CO₂(R^x); -C(O)N(R^x)₂; -C(NR^x)N(R^x)₂; -OC(O)R^x; -OCO₂R^x; -OC(O)N(R^x)₂; -NR^xC(O)R^x; -NR^xC(O)N(R^x)₂; and -NR^xC(O)OR^x; wherein each occurrence of R^x independently includes,
- 20 but is not limited to, hydrogen, aliphatic, heteroaliphatic, aryl, heteroaryl, arylalkyl, or heteroarylalkyl, wherein any of the aliphatic, heteroaliphatic, arylalkyl, or heteroarylalkyl substituents described above and herein may be substituted or unsubstituted, branched or unbranched, cyclic or acyclic, and wherein any of the aryl or heteroaryl substituents described above and herein may be substituted or unsubstituted.

- 25 [0026] The term “aliphatic,” as used herein, includes both saturated and unsaturated, straight chain (i.e., unbranched), branched, acyclic, cyclic, or polycyclic aliphatic hydrocarbons, which are optionally substituted with one or more functional groups. As will be appreciated by one of ordinary skill in the art, “aliphatic” is intended herein to include, but is not limited to, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, and cycloalkynyl moieties.

- 30 [0027] The term “heteroaliphatic,” as used herein, refers to aliphatic moieties that contain one or more oxygen, sulfur, nitrogen, phosphorus, or silicon atoms, e.g., in place of carbon atoms. Heteroaliphatic moieties may be branched, unbranched, cyclic or acyclic and include

- 8 -

saturated and unsaturated heterocycles (e.g., morpholino, pyrrolidinyl, etc.), which may be optionally substituted with one or more functional groups or may be unsubstituted.

[0028] The terms “aryl” and “heteroaryl,” as used herein, refer to mono- or polycyclic unsaturated moieties having preferably 3-14 carbon atoms, each of which may be substituted or unsubstituted. In certain embodiments, “aryl” refers to a mono- or bicyclic carbocyclic ring system having one or two aromatic rings including, but not limited to, phenyl, naphthyl, tetrahydronaphthyl, indanyl, indenyl, and the like. In certain embodiments, “heteroaryl” refers to a mono- or bicyclic heterocyclic ring system having one or two aromatic rings in which one, two, or three ring atoms are heteroatoms independently selected from the group consisting of S, O, and N and the remaining ring atoms are carbon. Non-limiting examples of heteroaryl groups include pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isooxazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, thiophenyl, furanyl, quinolinyl, isoquinolinyl, and the like.

[0029] The term “alkenyl” as used herein refers to an unsaturated straight or branched hydrocarbon having at least one carbon-carbon double bond, such as a straight or branched group of 2-12, 2-10, or 2-6 carbon atoms, referred to herein as C₂-C₁₂alkenyl, C₂-C₁₀alkenyl, and C₂-C₆alkenyl, respectively. Exemplary alkenyl groups include, but are not limited to, vinyl, allyl, butenyl, pentenyl, hexenyl, butadienyl, pentadienyl, hexadienyl, 2-ethylhexenyl, 2-propyl-2-butenyl, 4-(2-methyl-3-butene)-pentenyl, etc.

[0030] The term “alkenyloxy” used herein refers to a straight or branched alkenyl group attached to an oxygen (alkenyl-O). Exemplary alkenoxy groups include, but are not limited to, groups with an alkenyl group of 3-6 carbon atoms referred to herein as C₃₋₆alkenyloxy. Exemplary “alkenyloxy” groups include, but are not limited to allyloxy, butenyloxy, etc.

[0031] The term “alkoxy” as used herein refers to an alkyl group attached to an oxygen (-O-alkyl). Exemplary alkoxy groups include, but are not limited to, groups with an alkyl group of 1-12, 1-8, or 1-6 carbon atoms, referred to herein as C₁-C₁₂alkoxy, C₁-C₈alkoxy, and C₁-C₆alkoxy, respectively. Exemplary alkoxy groups include, but are not limited to methoxy, ethoxy, etc. Similarly, exemplary “alkenoxo” groups include, but are not limited to vinyloxy, allyloxy, butenoxo, etc.

[0032] The term “alkoxycarbonyl” as used herein refers to a straight or branched alkyl group attached to oxygen, attached to a carbonyl group (alkyl-O-C(O)-). Exemplary alkoxycarbonyl groups include, but are not limited to, alkoxycarbonyl groups of 1-6 carbon

- 9 -

atoms, referred to herein as C₁₋₆alkoxycarbonyl. Exemplary alkoxycarbonyl groups include, but are not limited to, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, t-butoxycarbonyl, etc.

[0033] The term “alkynyloxy” used herein refers to a straight or branched alkynyl group attached to an oxygen (alkynyl-O)). Exemplary alkynyloxy groups include, but are not limited to, propynyloxy.

[0034] The term “alkyl” as used herein refers to a saturated straight or branched hydrocarbon, for example, such as a straight or branched group of 1-6, 1-4, or 1-3 carbon atom, referred to herein as C₁-C₆alkyl, C₁-C₄alkyl, and C₁-C₃alkyl, respectively. Exemplary alkyl groups include, but are not limited to, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, 2-methyl-1-propyl, 2-methyl-2-propyl, 2-methyl-1-butyl, 3-methyl-1-butyl, 2-methyl-3-butyl, 2,2-dimethyl-1-propyl, 2-methyl-1-pentyl, 3-methyl-1-pentyl, 4-methyl-1-pentyl, 2-methyl-2-pentyl, 3-methyl-2-pentyl, 4-methyl-2-pentyl, 2,2-dimethyl-1-butyl, 3,3-dimethyl-1-butyl, 2-ethyl-1-butyl, butyl, isobutyl, t-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, heptyl, octyl, etc.

[0035] The term “alkylcarbonyl” as used herein refers to a straight or branched alkyl group attached to a carbonyl group (alkyl-C(O)-). Exemplary alkylcarbonyl groups include, but are not limited to, alkylcarbonyl groups of 1-6 atoms, referred to herein as C₁-C₆alkylcarbonyl groups. Exemplary alkylcarbonyl groups include, but are not limited to, acetyl, propanoyl, isopropanoyl, butanoyl, etc.

[0036] The term “alkynyl” as used herein refers to an unsaturated straight or branched hydrocarbon having at least one carbon-carbon triple bond, such as a straight or branched group of 2-6, or 3-6 carbon atoms, referred to herein as C₂₋₆alkynyl, and C₃₋₆alkynyl, respectively. Exemplary alkynyl groups include, but are not limited to, ethynyl, propynyl, butynyl, pentynyl, hexynyl, methylpropynyl, etc.

[0037] Alkyl, alkenyl and alkynyl groups can optionally be substituted, if not indicated otherwise, with one or more groups selected from alkoxy, alkyl, cycloalkyl, amino, halogen, and -C(O)alkyl. In certain embodiments, the alkyl, alkenyl, and alkynyl groups are not substituted, i.e., they are unsubstituted.

[0038] The term “amide” or “amido” as used herein refers to a radical of the form -R^aC(O)N(R^b)-, -R^aC(O)N(R^b)R^c-, or -C(O)NR^bR^c, wherein R^a, R^b, and R^c are each independently selected from alkoxy, alkyl, alkenyl, alkynyl, amide, amino, aryl, arylalkyl, carbamate, cycloalkyl, ester, ether, formyl, halogen, haloalkyl, heteroaryl, heterocyclyl,

hydrogen, hydroxyl, ketone, and nitro. The amide can be attached to another group through the carbon, the nitrogen, R^b , R^c , or R^a . The amide also may be cyclic, for example R^b and R^c , R^a and R^b , or R^a and R^c may be joined to form a 3- to 12-membered ring, such as a 3- to 10-membered ring or a 5- to 6-membered ring. The term “carboxamido” refers to the structure
5 -C(O)NR^bR^c.

[0039] The term “amine” or “amino” as used herein refers to a radical of the form -NR^dR^e, where R^d and R^e are independently selected from hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, arylalkyl, cycloalkyl, haloalkyl, heteroaryl, and heterocyclyl. The amino also may be cyclic, for example, R^d and R^e are joined together with the N to form a 3- to 12-membered ring, e.g.,
10 morpholino or piperidinyl. The term amino also includes the corresponding quaternary ammonium salt of any amino group, e.g., -[N(R^d)(R^e)(R^f)]⁺. Exemplary amino groups include aminoalkyl groups, wherein at least one of R^d , R^e , or R^f is an alkyl group. In certain embodiment, R^d and R^e are hydrogen or alkyl.

[0040] The term “cycloalkoxy” as used herein refers to a cycloalkyl group attached to an
15 oxygen (cycloalkyl-O-).

[0041] The term “cycloalkyl” as used herein refers to a monocyclic saturated or partially unsaturated hydrocarbon group of for example 3-6, or 4-6 carbons, referred to herein, e.g., as C₃₋₆cycloalkyl or C₄₋₆cycloalkyl and derived from a cycloalkane. Exemplary cycloalkyl groups include, but are not limited to, cyclohexyl, cyclohexenyl, cyclopentyl, cyclobutyl or,
20 cyclopropyl.

[0042] The terms “halo” or “halogen” or “Hal” as used herein refer to F, Cl, Br, or I. The term “haloalkyl” as used herein refers to an alkyl group substituted with one or more halogen atoms.

[0043] The terms “heterocyclyl” or “heterocyclic group” are art-recognized and refer to
25 saturated or partially unsaturated 3- to 10-membered ring structures, alternatively 3- to 7-membered rings, whose ring structures include one to four heteroatoms, such as nitrogen, oxygen, and sulfur. Heterocycles may also be mono-, bi-, or other multi-cyclic ring systems. A heterocycle may be fused to one or more aryl, partially unsaturated, or saturated rings. Heterocyclyl groups include, for example, biotinyl, chromenyl, dihydrofuryl, dihydroindolyl,
30 dihydropyranlyl, dihydrothienyl, dithiazolyl, homopiperidinyl, imidazolidinyl, isoquinolyl, isothiazolidinyl, isoxazolidinyl, morpholinyl, oxolanlyl, oxazolidinyl, phenoxanthenyl, piperazinyl, piperidinyl, pyranlyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl,

- 11 -

pyrrolidin-2-onyl, pyrrolinyl, tetrahydrofuryl, tetrahydroisoquinolyl, tetrahydropyranyl, tetrahydroquinolyl, thiazolidinyl, thiolanyl, thiomorpholinyl, thiopyranyl, xanthenyl, lactones, lactams such as azetidinones and pyrrolidinones, sultams, sultones, and the like. The heterocyclic ring may be substituted at one or more positions with substituents such as

5 alkanoyl, alkoxy, alkyl, alkenyl, alkynyl, amido, amidino, amino, aryl, arylalkyl, azido, carbamate, carbonate, carboxy, cyano, cycloalkyl, ester, ether, formyl, halogen, haloalkyl, heteroaryl, heterocyclyl, hydroxyl, imino, ketone, nitro, phosphate, phosphonato, phosphinato, sulfate, sulfide, sulfonamido, sulfonyl and thiocarbonyl. In certain embodiments, the heterocyclic group is not substituted, i.e., the heterocyclic group is unsubstituted.

10 [0044] The term “heteroaryloxy” refers to a heteroaryl-O- group.

[0045] The term “heterocycloalkyl” is art-recognized and refers to a saturated heterocyclyl group as defined above. The term “heterocyclylalkoxy” as used herein refers to a heterocyclyl attached to an alkoxy group. The term “heterocyclyloxyalkyl” refers to a heterocyclyl attached to an oxygen (-O-), which is attached to an alkyl group.

15 [0046] The term “heterocyclylalkoxy” as used herein refers to a heterocyclyl-alkyl-O- group.

[0047] The term “heterocyclyloxy” refers to a heterocyclyl-O- group.

[0048] The term “heterocyclyloxyalkyl” refers to a heterocyclyl-O-alkyl- group.

[0049] The terms “hydroxy” and “hydroxyl” as used herein refers to the radical -OH.

20 [0050] The term “oxo” as used herein refers to the radical =O.

[0051] “Pharmaceutically or pharmacologically acceptable” include molecular entities and compositions that do not produce an adverse, allergic or other untoward reaction when administered to an animal, or a human, as appropriate. “For human administration, preparations should meet sterility, pyrogenicity, general safety and purity standards as required

25 by FDA Office of Biologics standards.

[0052] As used in the present disclosure, the term “partial NMDA receptor agonist” is defined as a compound that is capable of binding to a glycine binding site of an NMDA receptor; at low concentrations a NMDA receptor agonist acts substantially as agonist and at high concentrations it acts substantially as an antagonist. These concentrations are

30 experimentally determined for each and every “partial agonist.

[0053] As used herein “pharmaceutically acceptable carrier” or “excipient” includes any and all solvents, dispersion media, coatings, antibacterial and antifungal agents, isotonic and absorption delaying agents, and the like that are physiologically compatible. In one embodiment, the carrier is suitable for parenteral administration. Alternatively, the carrier can be suitable for intravenous, intraperitoneal, intramuscular, sublingual or oral administration. Pharmaceutically acceptable carriers include sterile aqueous solutions or dispersions and sterile powders for the extemporaneous preparation of sterile injectable solutions or dispersion. The use of such media and agents for pharmaceutically active substances is well known in the art. Except insofar as any conventional media or agent is incompatible with the active compound, use thereof in the pharmaceutical compositions of the invention is contemplated. Supplementary active compounds can also be incorporated into the compositions.

[0054] The term “pharmaceutically acceptable salt(s)” as used herein refers to salts of acidic or basic groups that may be present in compounds used in the present compositions. Compounds included in the present compositions that are basic in nature are capable of forming a wide variety of salts with various inorganic and organic acids. The acids that may be used to prepare pharmaceutically acceptable acid addition salts of such basic compounds are those that form non-toxic acid addition salts, i.e., salts containing pharmacologically acceptable anions, including but not limited to malate, oxalate, chloride, bromide, iodide, nitrate, sulfate, bisulfate, phosphate, acid phosphate, isonicotinate, acetate, lactate, salicylate, citrate, tartrate, oleate, tannate, pantothenate, bitartrate, ascorbate, succinate, maleate, gentisinate, fumarate, gluconate, glucaronate, saccharate, formate, benzoate, glutamate, methanesulfonate, ethanesulfonate, benzenesulfonate, *p*-toluenesulfonate and pamoate (i.e., 1,1'-methylene-bis-(2-hydroxy-3-naphthoate)) salts. Compounds included in the present compositions that include an amino moiety may form pharmaceutically acceptable salts with various amino acids, in addition to the acids mentioned above. Compounds included in the present compositions that are acidic in nature are capable of forming base salts with various pharmacologically acceptable cations. Examples of such salts include alkali metal or alkaline earth metal salts and, particularly, calcium, magnesium, sodium, lithium, zinc, potassium, and iron salts.

[0055] The compounds of the disclosure may contain one or more chiral centers and/or double bonds and, therefore, exist as stereoisomers, such as geometric isomers, enantiomers or diastereomers. The term “stereoisomers” when used herein consist of all geometric isomers, enantiomers or diastereomers. These compounds may be designated by the symbols “R” or “S,” depending on the configuration of substituents around the stereogenic carbon atom. The

present invention encompasses various stereoisomers of these compounds and mixtures thereof. Stereoisomers include enantiomers and diastereomers. Mixtures of enantiomers or diastereomers may be designated “(±)” in nomenclature, but the skilled artisan will recognize that a structure may denote a chiral center implicitly.

5 [0056] Individual stereoisomers of compounds of the present invention can be prepared synthetically from commercially available starting materials that contain asymmetric or stereogenic centers, or by preparation of racemic mixtures followed by resolution methods well known to those of ordinary skill in the art. These methods of resolution are exemplified by (1) attachment of a mixture of enantiomers to a chiral auxiliary, separation of the resulting mixture
10 of diastereomers by recrystallization or chromatography and liberation of the optically pure product from the auxiliary, (2) salt formation employing an optically active resolving agent, or (3) direct separation of the mixture of optical enantiomers on chiral chromatographic columns. Stereoisomeric mixtures can also be resolved into their component stereoisomers by well known methods, such as chiral-phase gas chromatography, chiral-phase high performance
15 liquid chromatography, crystallizing the compound as a chiral salt complex, or crystallizing the compound in a chiral solvent. Stereoisomers can also be obtained from stereomerically-pure intermediates, reagents, and catalysts by well known asymmetric synthetic methods.

[0057] Geometric isomers can also exist in the compounds of the present invention. The symbol  denotes a bond that may be a single, double or triple bond as described herein. The
20 present invention encompasses the various geometric isomers and mixtures thereof resulting from the arrangement of substituents around a carbon-carbon double bond or arrangement of substituents around a carbocyclic ring. Substituents around a carbon-carbon double bond are designated as being in the “Z” or “E” configuration wherein the terms “Z” and “E” are used in accordance with IUPAC standards. Unless otherwise specified, structures depicting double
25 bonds encompass both the “E” and “Z” isomers.

[0058] Substituents around a carbon-carbon double bond alternatively can be referred to as “cis” or “trans,” where “cis” represents substituents on the same side of the double bond and “trans” represents substituents on opposite sides of the double bond. The arrangement of substituents around a carbocyclic ring are designated as “cis” or “trans.” The term “cis”
30 represents substituents on the same side of the plane of the ring and the term “trans” represents substituents on opposite sides of the plane of the ring. Mixtures of compounds wherein the

- 14 -

substituents are disposed on both the same and opposite sides of plane of the ring are designated "cis/trans."

[0059] The compounds disclosed herein can exist in solvated as well as unsolvated forms with pharmaceutically acceptable solvents such as water, ethanol, and the like, and it is intended that the invention embrace both solvated and unsolvated forms. In one embodiment, the compound is amorphous. In one embodiment, the compound is a polymorph. In another embodiment, the compound is in a crystalline form.

[0060] The invention also embraces isotopically labeled compounds of the invention which are identical to those recited herein, except that one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorus, fluorine and chlorine, such as ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , and ^{36}Cl , respectively.

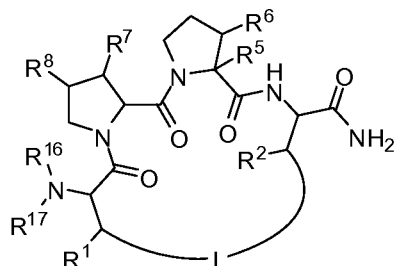
[0061] Certain isotopically-labeled disclosed compounds (*e.g.*, those labeled with ^3H and ^{14}C) are useful in compound and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated (*i.e.*, ^3H) and carbon-14 (*i.e.*, ^{14}C) isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium (*i.e.*, ^2H) may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability (*e.g.*, increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements) and hence may be preferred in some circumstances. Isotopically labeled compounds of the invention can generally be prepared by following procedures analogous to those disclosed in the *e.g.*, Examples herein by substituting an isotopically labeled reagent for a non-isotopically labeled reagent.

[0062] As used in the present disclosure, "NMDA" is defined as N-methyl-d-aspartate.

[0063] In the present specification, the term "therapeutically effective amount" means the amount of the subject compound that will elicit the biological or medical response of a tissue, system, animal or human that is being sought by the researcher, veterinarian, medical doctor or other clinician. The compounds of the invention are administered in therapeutically effective amounts to treat a disease. Alternatively, a therapeutically effective amount of a compound is the quantity required to achieve a desired therapeutic and/or prophylactic effect, such as an amount which results in defined as that amount needed to give maximal enhancement of a behavior (for example, learning), physiological response (for example, LTP induction), or inhibition of neuropathic pain.

Compounds

[0064] Disclosed compounds include those represented by the formula:



wherein:

- 5 R^1 and R^2 may be independently selected from the group consisting of hydrogen; halogen; cyclic or acyclic, substituted or unsubstituted, branched or unbranched aliphatic; cyclic or acyclic, substituted or unsubstituted, branched or unbranched heteroaliphatic; substituted or unsubstituted aryl; substituted or unsubstituted heteroaryl; $-OR^x$; $-NO_2$; $-N_3$; $-CN$; $-SCN$; $-SR^x$; $-C(O)R^x$; $-CO_2(R^x)$; $-C(O)N(R^x)_2$; $-C(NR^x)N(R^x)_2$; $-OC(O)R^x$; $-OCO_2R^x$; $-$
- 10 $OC(O)N(R^x)_2$; $-N(R^x)_2$; $-SOR^x$; $-S(O)_2R^x$; $-NR^xC(O)R^x$; $-NR^xC(O)N(R^x)_2$; $-NR^xC(O)OR^x$; $-NR^xC(NR^x)N(R^x)_2$; and $-C(R^x)_3$; wherein each occurrence of R^x is independently selected from the group consisting of hydrogen; halogen; acyl; optionally substituted aliphatic; optionally substituted heteroaliphatic; optionally substituted aryl; and optionally substituted heteroaryl;
- R^5 and R^6 may be independently selected from the group consisting of $-Q-Ar$ and
- 15 hydrogen; wherein Q is independently selected from the group consisting of cyclic or acyclic, substituted or unsubstituted, branched or unbranched aliphatic; cyclic or acyclic, substituted or unsubstituted, branched or unbranched heteroaliphatic; and a bond; and wherein Ar is selected from the group consisting substituted or unsubstituted aryl, and substituted or unsubstituted heteroaryl; or R^5 and R^6 , together with the atoms to which they are attached, form a substituted
- 20 or unsubstituted 4-6 membered heterocyclic or cycloalkyl ring;
- R^7 and R^8 may be independently selected from the group consisting of hydrogen; halogen; hydroxyl; substituted or unsubstituted C_1-C_6 alkyl; substituted or unsubstituted C_1-C_6 alkoxy; substituted or unsubstituted C_1-C_6 alkoxy; and substituted or unsubstituted aryl; or R^7 and R^8 , together with the atoms to which they are attached, form a substituted or unsubstituted
- 25 4-6 membered heterocyclic or cycloalkyl ring;
- R^{16} and R^{17} are independently selected from the group consisting of hydrogen; C_1-C_6 alkyl, optionally substituted by one or more substituents each independently selected from

- 16 -

the group consisting of halogen, oxo, and hydroxyl; C₂₋₆alkenyl, optionally substituted by one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, oxo, and hydroxyl; C₂₋₆alkynyl, optionally substituted by one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, oxo, and hydroxyl; C₃₋

- 5 ₆cycloalkyl, optionally substituted by one or more substituents each independently selected from the group consisting of C₁₋₆alkyl, halogen, oxo, and hydroxyl; phenyl, optionally substituted by one or more substituents each independently selected from the group consisting of C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy; halogen, and hydroxyl; -C(O)R^x; -CO₂(R^x); -C(O)N(R^x)₂; -C(NR^x)N(R^x)₂; and -C(R^x)₃; wherein each occurrence of R^x is independently selected from the
- 10 group consisting of hydrogen; halogen; C₁₋₆alkyl; C₂₋₆alkenyl; C₂₋₆alkynyl; C₃₋₆cycloalkyl; and phenyl; or R¹⁶ and R¹⁷, together with N, form a 4-6 membered heterocyclic ring, optionally substituted by one or more substituents each independently selected from the group consisting of C₁₋₆alkyl, halogen, oxo, and hydroxyl;

- L is selected from the group consisting of cyclic or acyclic, substituted or
- 15 unsubstituted, branched or unbranched aliphatic; cyclic or acyclic, substituted or unsubstituted, branched or unbranched heteroaliphatic; substituted or unsubstituted aryl; and substituted or unsubstituted heteroaryl; and pharmaceutically acceptable salts, stereoisomers, metabolites, and hydrates thereof.

- [0065] In some embodiments, R¹ and R² may be independently selected from the group
- 20 consisting of hydrogen; halogen; C₁₋₆alkyl; C₂₋₆alkenyl; C₂₋₆alkynyl; C₃₋₆cycloalkyl; phenyl; naphthyl; heteroaryl; heterocyclyl; C₃₋₆cycloalkyl-C₁₋₆alkyl-; phenyl-C₁₋₆alkyl-; naphthyl-C₁₋₆alkyl-; heteroaryl-C₁₋₆alkyl-; and heterocyclyl-C₁₋₆alkyl-; -OR^x; -NO₂; -N₃; -CN; -SCN; -SR^x; -C(O)R^x; -CO₂(R^x); -C(O)N(R^x)₂; -C(NR^x)N(R^x)₂; -OC(O)R^x; -OCO₂R^x; -OC(O)N(R^x)₂; -N(R^x)₂; -SOR^x; -S(O)₂R^x; -NR^xC(O)R^x; -NR^xC(O)N(R^x)₂; -NR^xC(O)OR^x; -NR^xC(NR^x)N(R^x)₂; and -C(R^x)₃; wherein heteroaryl is a 5-6 membered ring having one, two, or three heteroatoms
- 25 each independently selected from N, O, or S; wherein heteroaryl is optionally substituted with one or more substituents each independently selected from R^b; wherein heterocyclyl is a 4-7 membered ring optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^c; wherein when heterocyclyl contains a -NH- moiety, that -NH- moiety is optionally
- 30 substituted by R^d; wherein C₂₋₆alkenyl and C₂₋₆alkynyl, are each independently optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^e; wherein C₁₋₆alkyl is optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^f;

- 17 -

wherein C₃₋₆cycloalkyl is independently optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^g;

R^b may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of halogen; hydroxyl; -NO₂; -N₃; -CN; -SCN; C₁₋₆alkyl; C₂₋₆alkenyl; C₂₋₆alkynyl; C₃₋₆cycloalkyl; C₁₋₆alkoxy; C₃₋₆alkenyloxy; C₃₋₆alkynyloxy; C₃₋₆cycloalkoxy; C₁₋₆alkyl-S(O)_w-, where w is 0, 1, or 2; C₁₋₆alkylC₃₋₆cycloalkyl-; C₃₋₆cycloalkyl-C₁₋₆alkyl-; C₁₋₆alkoxycarbonyl-N(R^a)-; C₁₋₆alkylN(R^a)-; C₁₋₆alkyl-N(R^a)carbonyl-; R^aR^{a'}N-; R^aR^{a'}N-carbonyl-; R^aR^{a'}N-carbonyl-N(R^a)-; R^aR^{a'}N-SO₂-; and C₁₋₆alkyl-carbonyl-N(R^a)-;

R^a and R^{a'} may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of hydrogen and C₁₋₆alkyl, or R^a and R^{a'} when taken together with the nitrogen to which they are attached form a 4-6 membered heterocyclic ring, wherein C₁₋₆alkyl is optionally substituted by one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, oxo, and hydroxyl, and wherein the heterocyclic ring is optionally substituted by one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, alkyl, oxo, or hydroxyl;

R^c may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of halogen; hydroxyl; -NO₂; -N₃; -CN; -SCN; oxo; C₁₋₆alkyl; C₂₋₆alkenyl; C₂₋₆alkynyl; C₃₋₆cycloalkyl; C₁₋₆alkoxy; C₃₋₆alkenyloxy; C₃₋₆alkynyloxy; C₃₋₆cycloalkoxy; C₁₋₆alkyl-S(O)_w-, where w is 0, 1, or 2; C₁₋₆alkylC₃₋₆cycloalkyl-; C₃₋₆cycloalkyl-C₁₋₆alkyl-; C₁₋₆alkoxycarbonyl-N(R^a)-; C₁₋₆alkylN(R^a)-; C₁₋₆alkyl-N(R^a)carbonyl-; R^aR^{a'}N-; R^aR^{a'}N-carbonyl-; R^aR^{a'}N-carbonyl-N(R^a)-; R^aR^{a'}N-SO₂-; and C₁₋₆alkyl-carbonyl-N(R^a)-;

R^d may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylcarbonyl, and C₁₋₆alkylsulfonyl, wherein C₁₋₆alkyl is optionally substituted by one or more substituents each independently selected from halogen, hydroxyl, and R^aR^{a'}N-;

R^e may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of halogen; hydroxyl; -NO₂; -N₃; -CN; -SCN; C₁₋₄alkoxy; C₁₋₄alkoxycarbonyl; R^aR^{a'}N-; R^aR^{a'}N-carbonyl; R^aR^{a'}N-SO₂-; and C₁₋₄alkylS(O)_w-, where w is 0, 1, or 2;

R^f may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of halogen; hydroxyl; -NO₂; -N₃; -CN; -SCN; C₁₋₄alkoxy; C₁₋₄alkoxycarbonyl; R^aR^{a'}N-; R^aR^{a'}N-carbonyl; R^aR^{a'}N-SO₂-; and C₁₋₄alkylS(O)_w-, where w is 0, 1, or 2;

R^g may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of halogen, hydroxyl, -NO₂; -N₃; -CN; -SCN; C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkoxy; C₁₋₄alkoxycarbonyl; R^aR^{a'}N-; R^aR^{a'}N-carbonyl; R^aR^{a'}N-SO₂-; and C₁₋₄alkylS(O)_w-, where w is 0, 1, or 2;

- 18 -

R^x may be selected, independently, from the group consisting of hydrogen; halogen; C₁₋₆alkyl; C₂₋₆alkenyl; C₂₋₆alkynyl; C₃₋₆cycloalkyl; phenyl; naphthyl; heteroaryl; heterocyclyl; C₃₋₆cycloalkyl-C₁₋₆alkyl-; phenyl-C₁₋₆alkyl-; naphthyl-C₁₋₆alkyl-; heteroaryl-C₁₋₆alkyl-; and heterocyclyl-C₁₋₆alkyl-; wherein heteroaryl is a 5-6 membered ring having one, two, or three heteroatoms each independently selected from N, O, or S; wherein heteroaryl is optionally substituted with one or more substituents each independently selected from R^b; wherein heterocyclyl is a 4-7 membered ring optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^c; wherein when heterocyclyl contains a -NH- moiety, that -NH- moiety is optionally substituted by R^d; wherein C₂₋₆alkenyl and C₂₋₆alkynyl, are each independently optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^e; wherein C₁₋₆alkyl is optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^f; wherein C₃₋₆cycloalkyl is independently optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^g.

[0066] In some embodiments, R⁵ and R⁶ may be independently selected from the group consisting of -Q-Ar and hydrogen; wherein Q is independently selected from the group consisting of C₁₋₆alkoxy; C₁₋₆alkyl; C₂₋₆alkenyl; C₂₋₆alkynyl; C₃₋₆cycloalkyl; heterocyclyl; C₃₋₆cycloalkyl-C₁₋₆alkyl-; and heterocyclyl-C₁₋₆alkyl-; and a bond; and wherein Ar is selected from the group consisting substituted or unsubstituted phenyl or naphthyl, and substituted or unsubstituted heteroaryl; or R⁵ and R⁶, together with the atoms to which they are attached, form a substituted or unsubstituted 4-6 membered heterocyclic or cycloalkyl ring; wherein heteroaryl is a 5-6 membered ring having one, two, or three heteroatoms each independently selected from N, O, or S; wherein heteroaryl is optionally substituted with one or more substituents each independently selected from R^b; wherein heterocyclyl is a 4-7 membered ring optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^c; wherein when heterocyclyl contains a -NH- moiety, that -NH- moiety is optionally substituted by R^d; wherein C₂₋₆alkenyl and C₂₋₆alkynyl, are each independently optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^e; wherein C₁₋₆alkyl and C₁₋₆alkoxy are each independently optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^f; wherein C₃₋₆cycloalkyl is independently optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^g;

R^b may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of halogen; hydroxyl; -NO₂; -N₃; -CN; -SCN; C₁₋₆alkyl; C₂₋₆alkenyl; C₂₋₆alkynyl; C₃₋₆cycloalkyl; C₁₋₆alkoxy; C₃₋₆alkenyloxy; C₃₋₆alkynyloxy; C₃₋₆cycloalkoxy; C₁₋₆alkyl-S(O)_w-, where w is 0, 1, or

2; C₁₋₆alkylC₃₋₆cycloalkyl-; C₃₋₆cycloalkyl-C₁₋₆alkyl-; C₁₋₆alkoxycarbonyl-N(R^a)-; C₁₋₆alkylN(R^a)-; C₁₋₆alkyl-N(R^a)carbonyl-; R^aR^{a'}N-; R^aR^{a'}N-carbonyl-; R^aR^{a'}N-carbonyl-N(R^a)-; R^aR^{a'}N-SO₂-; and C₁₋₆alkyl-carbonyl-N(R^a)-;

R^a and R^{a'} may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of hydrogen and C₁₋₆alkyl, or R^a and R^{a'} when taken together with the nitrogen to which they are attached form a 4-6 membered heterocyclic ring, wherein C₁₋₆alkyl is optionally substituted by one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, oxo, and hydroxyl, and wherein the heterocyclic ring is optionally substituted by one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, alkyl, oxo, or hydroxyl;

R^c may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of halogen; hydroxyl; -NO₂; -N₃; -CN; -SCN; oxo; C₁₋₆alkyl; C₂₋₆alkenyl; C₂₋₆alkynyl; C₃₋₆cycloalkyl; C₁₋₆alkoxy; C₃₋₆alkenyloxy; C₃₋₆alkynyloxy; C₃₋₆cycloalkoxy; C₁₋₆alkyl-S(O)_w-, where w is 0, 1, or 2; C₁₋₆alkylC₃₋₆cycloalkyl-; C₃₋₆cycloalkyl-C₁₋₆alkyl-; C₁₋₆alkoxycarbonyl-N(R^a)-; C₁₋₆alkylN(R^a)-; C₁₋₆alkyl-N(R^a)carbonyl-; R^aR^{a'}N-; R^aR^{a'}N-carbonyl-; R^aR^{a'}N-carbonyl-N(R^a)-; R^aR^{a'}N-SO₂-; and C₁₋₆alkyl-carbonyl-N(R^a)-;

R^d may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylcarbonyl, and C₁₋₆alkylsulfonyl, wherein C₁₋₆alkyl is optionally substituted by one or more substituents each independently selected from halogen, hydroxyl, and R^aR^{a'}N-;

R^e may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of halogen; hydroxyl; -NO₂; -N₃; -CN; -SCN; C₁₋₄alkoxy; C₁₋₄alkoxycarbonyl; R^aR^{a'}N-; R^aR^{a'}N-carbonyl; R^aR^{a'}N-SO₂-; and C₁₋₄alkylS(O)_w-, where w is 0, 1, or 2;

R^f may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of halogen; hydroxyl; -NO₂; -N₃; -CN; -SCN; C₁₋₄alkoxy; C₁₋₄alkoxycarbonyl; R^aR^{a'}N-; R^aR^{a'}N-carbonyl; R^aR^{a'}N-SO₂-; and C₁₋₄alkylS(O)_w-, where w is 0, 1, or 2; and

R^g may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of halogen, hydroxyl, -NO₂; -N₃; -CN; -SCN; C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkoxy; C₁₋₄alkoxycarbonyl; R^aR^{a'}N-; R^aR^{a'}N-carbonyl; R^aR^{a'}N-SO₂-; and C₁₋₄alkylS(O)_w-, where w is 0, 1, or 2.

[0067] In some cases, R⁷ and R⁸ may be independently selected from the group consisting of hydrogen; halogen; hydroxyl; C_{1-C6} alkyl; phenyl; and naphthyl; or R⁷ and R⁸, together with the atoms to which they are attached, form a 4-6 membered heterocyclic or cycloalkyl ring; wherein C_{1-C6} alkyl, phenyl, naphthyl, the cycloalkyl ring, and the heterocyclic ring each may be substituted independently by one or more substituents selected from the group consisting of

- 20 -

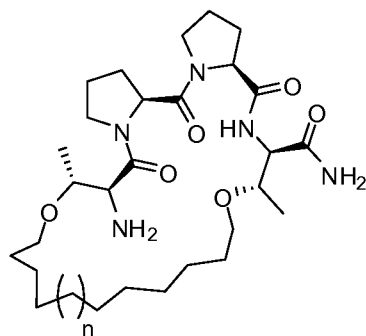
halogen; hydroxyl; $-\text{NO}_2$; $-\text{N}_3$; $-\text{CN}$; $-\text{SCN}$; C_{1-4} alkoxy; C_{1-4} alkoxycarbonyl; $\text{R}^a\text{R}^{a'}\text{N}-$; $\text{R}^a\text{R}^{a'}\text{N}-$ carbonyl; $\text{R}^a\text{R}^{a'}\text{N}-\text{SO}_2-$; and C_{1-4} alkyl $\text{S}(\text{O})_w-$, where w is 0, 1, or 2; wherein R^a and $\text{R}^{a'}$ may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of hydrogen and C_{1-6} alkyl, or R^a and $\text{R}^{a'}$ when taken together with the nitrogen to which they are attached form a 4-6 membered heterocyclic ring, wherein C_{1-6} alkyl is optionally substituted by one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, oxo, and hydroxyl, and wherein the heterocyclic ring is optionally substituted by one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, alkyl, oxo, or hydroxyl.

10 [0068] In certain embodiments, L may be $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_{20}\text{ alkyl})-\text{O}-$. In some instances, L may be $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{ alkyl})-\text{O}]_n-$, wherein n is 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6.

[0069] In some cases, at least one of R^1 and R^2 may be hydroxyl. In some embodiments, at least one of R^1 and R^2 may be C_1-C_6 alkyl.

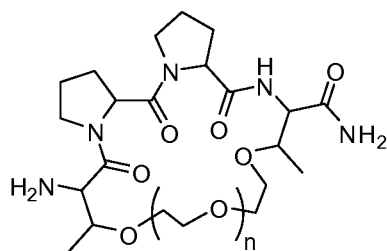
15 [0070] In some embodiments, at least one of R^5 and R^6 may be $-\text{C}_1-\text{C}_6\text{ alkyl}-\text{Ar}$. In some instances, at least one of R^5 and R^6 may be $-(\text{CH}_2)-\text{Ar}$. In other instances, at least one of R^5 and R^6 may be $-\text{Q}-\text{phenyl}$. In certain embodiments, at least one of R^5 and R^6 may be hydrogen.

[0071] In an exemplary embodiment, a compound may be represented by:



, wherein n is an integer from 0-9.

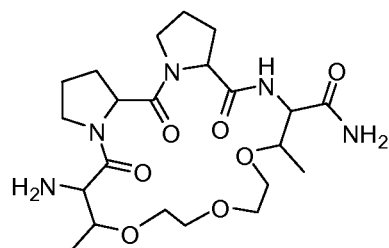
[0072] In another exemplary embodiment, a compound may be represented by:



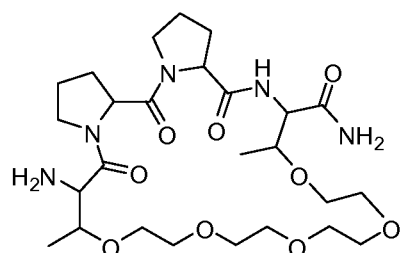
, wherein n is an integer from 1-5.

[0073] In yet another exemplary embodiment, a compound may be represented by:

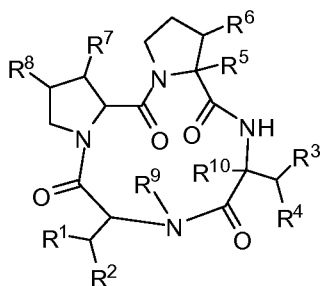
- 21 -



[0074] In still another exemplary embodiment, a compound may be represented by:



[0075] In some embodiments, disclosed compounds include those represented by the
5 formula:



wherein:

R^1 , R^2 , R^3 , and R^4 may be independently selected from the group consisting of hydrogen; halogen; cyclic or acyclic, substituted or unsubstituted, branched or unbranched
10 aliphatic; cyclic or acyclic, substituted or unsubstituted, branched or unbranched heteroaliphatic; substituted or unsubstituted aryl; substituted or unsubstituted heteroaryl; $-OR^x$; $-NO_2$; $-N_3$; $-CN$; $-SCN$; $-SR^x$; $-C(O)R^x$; $-CO_2(R^x)$; $-C(O)N(R^x)_2$; $-C(NR^x)N(R^x)_2$; $-OC(O)R^x$; $-OCO_2R^x$; $-OC(O)N(R^x)_2$; $-N(R^x)_2$; $-SOR^x$; $-S(O)_2R^x$; $-NR^xC(O)R^x$; $-NR^xC(O)N(R^x)_2$; $-NR^xC(O)OR^x$; $-NR^xC(NR^x)N(R^x)_2$; and $-C(R^x)_3$; wherein each occurrence of R^x is
15 independently selected from the group consisting of hydrogen; halogen; acyl; optionally substituted aliphatic; optionally substituted heteroaliphatic; optionally substituted aryl; and optionally substituted heteroaryl;

R^5 and R^6 may be independently selected from the group consisting of $-Q-Ar$ and hydrogen; wherein Q is independently selected from the group consisting of cyclic or acyclic,

- 22 -

substituted or unsubstituted, branched or unbranched aliphatic; cyclic or acyclic, substituted or unsubstituted, branched or unbranched heteroaliphatic; and a bond; and wherein Ar is selected from the group consisting substituted or unsubstituted aryl, and substituted or unsubstituted heteroaryl; or R⁵ and R⁶, together with the atoms to which they are attached, form a substituted or unsubstituted 4-6 membered heterocyclic or cycloalkyl ring;

R⁷ and R⁸ may be independently selected from the group consisting of hydrogen; halogen; hydroxyl; substituted or unsubstituted C₁-C₆ alkyl; substituted or unsubstituted C₁-C₆ alkoxy; and substituted or unsubstituted aryl; or R⁷ and R⁸, together with the atoms to which they are attached, form a substituted or unsubstituted 4-6 membered heterocyclic or cycloalkyl ring;

R⁹ and R¹⁰ may be independently selected from the group consisting of hydrogen; halogen; cyclic or acyclic, substituted or unsubstituted, branched or unbranched aliphatic; cyclic or acyclic, substituted or unsubstituted, branched or unbranched heteroaliphatic; substituted or unsubstituted aryl; substituted or unsubstituted heteroaryl; -OR^x; -NO₂; -N₃; -CN; -SCN; -SR^x; -C(O)R^x; -CO₂(R^x); -C(O)N(R^x)₂; -C(NR^x)N(R^x)₂; -OC(O)R^x; -OCO₂R^x; -OC(O)N(R^x)₂; -N(R^x)₂; -SOR^x; -S(O)₂R^x; -NR^xC(O)R^x; -NR^xC(O)N(R^x)₂; -NR^xC(O)OR^x; -NR^xC(NR^x)N(R^x)₂; and -C(R^x)₃; wherein each occurrence of R^x is independently selected from the group consisting of hydrogen; halogen; acyl; optionally substituted aliphatic; optionally substituted heteroaliphatic; optionally substituted aryl; and optionally substituted heteroaryl; or R⁹ and R¹⁰ taken together with the atoms to which they are attached form a substituted or unsubstituted 4-6 membered ring; and pharmaceutically acceptable salts, stereoisomers, metabolites, and hydrates thereof.

[0076] In some embodiments, R¹, R², R³, and R⁴ may be independently selected from the group consisting of hydrogen; halogen; C₁₋₆alkyl; C₂₋₆alkenyl; C₂₋₆alkynyl; C₃₋₆cycloalkyl; phenyl; naphthyl; heteroaryl; heterocyclyl; C₃₋₆cycloalkyl-C₁₋₆alkyl-; phenyl-C₁₋₆alkyl-; naphthyl-C₁₋₆alkyl-; heteroaryl-C₁₋₆alkyl-; and heterocyclyl-C₁₋₆alkyl-; -OR^x; -NO₂; -N₃; -CN; -SCN; -SR^x; -C(O)R^x; -CO₂(R^x); -C(O)N(R^x)₂; -C(NR^x)N(R^x)₂; -OC(O)R^x; -OCO₂R^x; -OC(O)N(R^x)₂; -N(R^x)₂; -SOR^x; -S(O)₂R^x; -NR^xC(O)R^x; -NR^xC(O)N(R^x)₂; -NR^xC(O)OR^x; -NR^xC(NR^x)N(R^x)₂; and -C(R^x)₃; wherein heteroaryl is a 5-6 membered ring having one, two, or three heteroatoms each independently selected from N, O, or S; wherein heteroaryl is optionally substituted with one or more substituents each independently selected from R^b; wherein heterocyclyl is a 4-7 membered ring optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^c; wherein when heterocyclyl contains a -NH- moiety, that

- 23 -

–NH– moiety is optionally substituted by R^d; wherein C₂₋₆alkenyl and C₂₋₆alkynyl, are each independently optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^e; wherein C₁₋₆alkyl is optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^f; wherein C₃₋₆cycloalkyl is independently optionally substituted
 5 by one or more substituents each independently selected from R^g;

R^b may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of halogen; hydroxyl; –NO₂; –N₃; –CN; –SCN; C₁₋₆alkyl; C₂₋₆alkenyl; C₂₋₆alkynyl; C₃₋₆cycloalkyl; C₁₋₆alkoxy; C₃₋₆alkenyloxy; C₃₋₆alkynyloxy; C₃₋₆cycloalkoxy; C₁₋₆alkyl-S(O)_w–, where w is 0, 1, or 2; C₁₋₆alkylC₃₋₆cycloalkyl–; C₃₋₆cycloalkyl-C₁₋₆alkyl–; C₁₋₆alkoxycarbonyl-N(R^a)–; C₁₋₆alkylN(R^a)–; C₁₋₆alkyl-N(R^a)carbonyl–; R^aR^{a'}N–; R^aR^{a'}N-carbonyl–; R^aR^{a'}N-carbonyl-N(R^a)–; R^aR^{a'}N-SO₂–; and C₁₋₆alkyl-carbonyl-N(R^a)–;
 10

R^a and R^{a'} may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of hydrogen and C₁₋₆alkyl, or R^a and R^{a'} when taken together with the nitrogen to which they are attached form a 4-6 membered heterocyclic ring, wherein C₁₋₆alkyl is optionally substituted by one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, oxo, and hydroxyl, and wherein the heterocyclic ring is optionally substituted by one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, alkyl, oxo, or hydroxyl;
 15

R^c may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of halogen; hydroxyl; –NO₂; –N₃; –CN; –SCN; oxo; C₁₋₆alkyl; C₂₋₆alkenyl; C₂₋₆alkynyl; C₃₋₆cycloalkyl; C₁₋₆alkoxy; C₃₋₆alkenyloxy; C₃₋₆alkynyloxy; C₃₋₆cycloalkoxy; C₁₋₆alkyl-S(O)_w–, where w is 0, 1, or 2; C₁₋₆alkylC₃₋₆cycloalkyl–; C₃₋₆cycloalkyl-C₁₋₆alkyl–; C₁₋₆alkoxycarbonyl-N(R^a)–; C₁₋₆alkylN(R^a)–; C₁₋₆alkyl-N(R^a)carbonyl–; R^aR^{a'}N–; R^aR^{a'}N-carbonyl–; R^aR^{a'}N-carbonyl-N(R^a)–; R^aR^{a'}N-SO₂–; and C₁₋₆alkyl-carbonyl-N(R^a)–;
 20

R^d may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylcarbonyl, and C₁₋₆alkylsulfonyl, wherein C₁₋₆alkyl is optionally substituted by one or more substituents each independently selected from halogen, hydroxyl, and R^aR^{a'}N–;
 25

R^e may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of halogen; hydroxyl; –NO₂; –N₃; –CN; –SCN; C₁₋₄alkoxy; C₁₋₄alkoxycarbonyl; R^aR^{a'}N–; R^aR^{a'}N-carbonyl; R^aR^{a'}N-SO₂–; and C₁₋₄alkylS(O)_w–, where w is 0, 1, or 2;
 30

R^f may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of halogen; hydroxyl; –NO₂; –N₃; –CN; –SCN; C₁₋₄alkoxy; C₁₋₄alkoxycarbonyl; R^aR^{a'}N–; R^aR^{a'}N-carbonyl; R^aR^{a'}N-SO₂–; and C₁₋₄alkylS(O)_w–, where w is 0, 1, or 2;

- 24 -

R^g may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of halogen, hydroxyl, $-NO_2$; $-N_3$; $-CN$; $-SCN$; $C_{1-6}alkyl$; $C_{1-4}alkoxy$; $C_{1-4}alkoxycarbonyl$; $R^aR^{a'}N-$; $R^aR^{a'}N-carbonyl$; $R^aR^{a'}N-SO_2-$; and $C_{1-4}alkylS(O)_w-$, where w is 0, 1, or 2;

R^x may be selected, independently, from the group consisting of hydrogen; halogen; $C_{1-6}alkyl$;

- 5 $C_{2-6}alkenyl$; $C_{2-6}alkynyl$; $C_{3-6}cycloalkyl$; phenyl; naphthyl; heteroaryl; heterocyclyl; $C_{3-6}cycloalkyl-C_{1-6}alkyl-$; phenyl- $C_{1-6}alkyl-$; naphthyl- $C_{1-6}alkyl-$; heteroaryl- $C_{1-6}alkyl-$; and heterocyclyl- $C_{1-6}alkyl-$; wherein heteroaryl is a 5-6 membered ring having one, two, or three heteroatoms each independently selected from N, O, or S; wherein heteroaryl is optionally substituted with one or more substituents each independently selected from R^b ; wherein
- 10 heterocyclyl is a 4-7 membered ring optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^c ; wherein when heterocyclyl contains a $-NH-$ moiety, that $-NH-$ moiety is optionally substituted by R^d ; wherein $C_{2-6}alkenyl$ and $C_{2-6}alkynyl$, are each independently optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^e ; wherein $C_{1-6}alkyl$ is optionally substituted by one or more substituents each
- 15 independently selected from R^f ; wherein $C_{3-6}cycloalkyl$ is independently optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^g .

- [0077]** In some embodiments, R^5 and R^6 may be independently selected from the group consisting of $-Q-Ar$ and hydrogen; wherein Q is independently selected from the group consisting of $C_{1-6}alkoxy$; $C_{1-6}alkyl$; $C_{2-6}alkenyl$; $C_{2-6}alkynyl$; $C_{3-6}cycloalkyl$; heterocyclyl; $C_{3-6}cycloalkyl-C_{1-6}alkyl-$; and heterocyclyl- $C_{1-6}alkyl-$; and a bond; and wherein Ar is selected from the group consisting substituted or unsubstituted phenyl or naphthyl, and substituted or unsubstituted heteroaryl; or R^5 and R^6 , together with the atoms to which they are attached, form a substituted or unsubstituted 4-6 membered heterocyclic or cycloalkyl ring; wherein heteroaryl is a 5-6 membered ring having one, two, or three heteroatoms each independently selected from
- 20 N, O, or S; wherein heteroaryl is optionally substituted with one or more substituents each independently selected from R^b ; wherein heterocyclyl is a 4-7 membered ring optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^c ; wherein when heterocyclyl contains a $-NH-$ moiety, that $-NH-$ moiety is optionally substituted by R^d ; wherein $C_{2-6}alkenyl$ and $C_{2-6}alkynyl$, are each independently optionally substituted by one or
 - 25 more substituents each independently selected from R^e ; wherein $C_{1-6}alkyl$ and $C_{1-6}alkoxy$ are each independently optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^f ; wherein $C_{3-6}cycloalkyl$ is independently optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^g ;
 - 30

- 25 -

R^b may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of halogen; hydroxyl; $-NO_2$; $-N_3$; $-CN$; $-SCN$; C_{1-6} alkyl; C_{2-6} alkenyl; C_{2-6} alkynyl; C_{3-6} cycloalkyl; C_{1-6} alkoxy; C_{3-6} alkenyloxy; C_{3-6} alkynyloxy; C_{3-6} cycloalkoxy; C_{1-6} alkyl- $S(O)_w$ -, where w is 0, 1, or 2; C_{1-6} alkyl C_{3-6} cycloalkyl-; C_{3-6} cycloalkyl- C_{1-6} alkyl-; C_{1-6} alkoxycarbonyl- $N(R^a)$ -; C_{1-6} alkyl $N(R^a)$ -; C_{1-6} alkyl- $N(R^a)$ carbonyl-; $R^aR^{a'}N$ -; $R^aR^{a'}N$ -carbonyl-; $R^aR^{a'}N$ -carbonyl- $N(R^a)$ -; $R^aR^{a'}N$ - SO_2 -; and C_{1-6} alkyl-carbonyl- $N(R^a)$ -;

R^a and $R^{a'}$ may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of hydrogen and C_{1-6} alkyl, or R^a and $R^{a'}$ when taken together with the nitrogen to which they are attached form a 4-6 membered heterocyclic ring, wherein C_{1-6} alkyl is optionally substituted by one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, oxo, and hydroxyl, and wherein the heterocyclic ring is optionally substituted by one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, alkyl, oxo, or hydroxyl;

R^c may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of halogen; hydroxyl; $-NO_2$; $-N_3$; $-CN$; $-SCN$; oxo; C_{1-6} alkyl; C_{2-6} alkenyl; C_{2-6} alkynyl; C_{3-6} cycloalkyl; C_{1-6} alkoxy; C_{3-6} alkenyloxy; C_{3-6} alkynyloxy; C_{3-6} cycloalkoxy; C_{1-6} alkyl- $S(O)_w$ -, where w is 0, 1, or 2; C_{1-6} alkyl C_{3-6} cycloalkyl-; C_{3-6} cycloalkyl- C_{1-6} alkyl-; C_{1-6} alkoxycarbonyl- $N(R^a)$ -; C_{1-6} alkyl $N(R^a)$ -; C_{1-6} alkyl- $N(R^a)$ carbonyl-; $R^aR^{a'}N$ -; $R^aR^{a'}N$ -carbonyl-; $R^aR^{a'}N$ -carbonyl- $N(R^a)$ -; $R^aR^{a'}N$ - SO_2 -; and C_{1-6} alkyl-carbonyl- $N(R^a)$ -;

R^d may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, and C_{1-6} alkylsulfonyl, wherein C_{1-6} alkyl is optionally substituted by one or more substituents each independently selected from halogen, hydroxyl, and $R^aR^{a'}N$ -;

R^e may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of halogen; hydroxyl; $-NO_2$; $-N_3$; $-CN$; $-SCN$; C_{1-4} alkoxy; C_{1-4} alkoxycarbonyl; $R^aR^{a'}N$ -; $R^aR^{a'}N$ -carbonyl; $R^aR^{a'}N$ - SO_2 -; and C_{1-4} alkyl $S(O)_w$ -, where w is 0, 1, or 2;

R^f may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of halogen; hydroxyl; $-NO_2$; $-N_3$; $-CN$; $-SCN$; C_{1-4} alkoxy; C_{1-4} alkoxycarbonyl; $R^aR^{a'}N$ -; $R^aR^{a'}N$ -carbonyl; $R^aR^{a'}N$ - SO_2 -; and C_{1-4} alkyl $S(O)_w$ -, where w is 0, 1, or 2; and

R^g may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of halogen, hydroxyl, $-NO_2$; $-N_3$; $-CN$; $-SCN$; C_{1-6} alkyl; C_{1-4} alkoxy; C_{1-4} alkoxycarbonyl; $R^aR^{a'}N$ -; $R^aR^{a'}N$ -carbonyl; $R^aR^{a'}N$ - SO_2 -; and C_{1-4} alkyl $S(O)_w$ -, where w is 0, 1, or 2.

[0078] In some cases, R^7 and R^8 may be independently selected from the group consisting of hydrogen; halogen; hydroxyl; C_1 - C_6 alkyl; phenyl; and naphthyl; or R^7 and R^8 , together with

- 26 -

the atoms to which they are attached, form a 4-6 membered heterocyclic or cycloalkyl ring; wherein C₁-C₆ alkyl, phenyl, naphthyl, the cycloalkyl ring, and the heterocyclic ring each may be substituted independently by one or more substituents selected from the group consisting of halogen; hydroxyl; -NO₂; -N₃; -CN; -SCN; C₁₋₄alkoxy; C₁₋₄alkoxycarbonyl; R^aR^{a'}N-; R^aR^{a'}N-carbonyl; R^aR^{a'}N-SO₂-; and C₁₋₄alkylS(O)_w-, where w is 0, 1, or 2; wherein R^a and R^{a'} may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of hydrogen and C₁₋₆alkyl, or R^a and R^{a'} when taken together with the nitrogen to which they are attached form a 4-6 membered heterocyclic ring, wherein C₁₋₆alkyl is optionally substituted by one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, oxo, and hydroxyl, and wherein the heterocyclic ring is optionally substituted by one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, alkyl, oxo, or hydroxyl.

[0079] In some embodiments, R⁹ and R¹⁰ may be independently selected from the group consisting of hydrogen; halogen; C₁₋₆alkyl; C₂₋₆alkenyl; C₂₋₆alkynyl; C₃₋₆cycloalkyl; phenyl; naphthyl; heteroaryl; heterocyclyl; C₃₋₆cycloalkyl-C₁₋₆alkyl-; phenyl-C₁₋₆alkyl-; naphthyl-C₁₋₆alkyl-; heteroaryl-C₁₋₆alkyl-; and heterocyclyl-C₁₋₆alkyl-; -OR^x; -NO₂; -N₃; -CN; -SCN; -SR^x; -C(O)R^x; -CO₂(R^x); -C(O)N(R^x)₂; -C(NR^x)N(R^x)₂; -OC(O)R^x; -OCO₂R^x; -OC(O)N(R^x)₂; -N(R^x)₂; -SOR^x; -S(O)₂R^x; -NR^xC(O)R^x; -NR^xC(O)N(R^x)₂; -NR^xC(O)OR^x; -NR^xC(NR^x)N(R^x)₂; and -C(R^x)₃; wherein heteroaryl is a 5-6 membered ring having one, two, or three heteroatoms each independently selected from N, O, or S; wherein heteroaryl is optionally substituted with one or more substituents each independently selected from R^b; wherein heterocyclyl is a 4-7 membered ring optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^c; wherein when heterocyclyl contains a -NH- moiety, that -NH- moiety is optionally substituted by R^d; wherein C₂₋₆alkenyl and C₂₋₆alkynyl, are each independently optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^e; wherein C₁₋₆alkyl is optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^f; wherein C₃₋₆cycloalkyl is independently optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^g;

R^b may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of halogen; hydroxyl; -NO₂; -N₃; -CN; -SCN; C₁₋₆alkyl; C₂₋₆alkenyl; C₂₋₆alkynyl; C₃₋₆cycloalkyl; C₁₋₆alkoxy; C₃₋₆alkenyloxy; C₃₋₆alkynyloxy; C₃₋₆cycloalkoxy; C₁₋₆alkyl-S(O)_w-, where w is 0, 1, or 2; C₁₋₆alkylC₃₋₆cycloalkyl-; C₃₋₆cycloalkyl-C₁₋₆alkyl-; C₁₋₆alkoxycarbonyl-N(R^a)-; C₁₋

- 27 -

$\text{C}_{1-6}\text{alkylN(R}^a\text{)-}$; $\text{C}_{1-6}\text{alkyl-N(R}^a\text{)carbonyl-}$; $\text{R}^a\text{R}^{a'}\text{N-}$; $\text{R}^a\text{R}^{a'}\text{N-carbonyl-}$; $\text{R}^a\text{R}^{a'}\text{N-carbonyl-N(R}^a\text{)-}$; $\text{R}^a\text{R}^{a'}\text{N-SO}_2\text{-}$; and $\text{C}_{1-6}\text{alkyl-carbonyl-N(R}^a\text{)-}$;

R^a and $\text{R}^{a'}$ may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of hydrogen and $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, or R^a and $\text{R}^{a'}$ when taken together with the nitrogen to which they are attached form a 4-6 membered heterocyclic ring, wherein $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ is optionally substituted by one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, oxo, and hydroxyl, and wherein the heterocyclic ring is optionally substituted by one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, alkyl, oxo, or hydroxyl;

R^c may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of halogen; hydroxyl; $-\text{NO}_2$; $-\text{N}_3$; $-\text{CN}$; $-\text{SCN}$; oxo; $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$; $\text{C}_{2-6}\text{alkenyl}$; $\text{C}_{2-6}\text{alkynyl}$; $\text{C}_{3-6}\text{cycloalkyl}$; $\text{C}_{1-6}\text{alkoxy}$; $\text{C}_{3-6}\text{alkenyloxy}$; $\text{C}_{3-6}\text{alkynyloxy}$; $\text{C}_{3-6}\text{cycloalkoxy}$; $\text{C}_{1-6}\text{alkyl-S(O)}_w\text{-}$, where w is 0, 1, or 2; $\text{C}_{1-6}\text{alkylC}_{3-6}\text{cycloalkyl-}$; $\text{C}_{3-6}\text{cycloalkyl-C}_{1-6}\text{alkyl-}$; $\text{C}_{1-6}\text{alkoxycarbonyl-N(R}^a\text{)-}$; $\text{C}_{1-6}\text{alkylN(R}^a\text{)-}$; $\text{C}_{1-6}\text{alkyl-N(R}^a\text{)carbonyl-}$; $\text{R}^a\text{R}^{a'}\text{N-}$; $\text{R}^a\text{R}^{a'}\text{N-carbonyl-}$; $\text{R}^a\text{R}^{a'}\text{N-carbonyl-N(R}^a\text{)-}$; $\text{R}^a\text{R}^{a'}\text{N-SO}_2\text{-}$; and $\text{C}_{1-6}\text{alkyl-carbonyl-N(R}^a\text{)-}$;

R^d may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-6}\text{alkylcarbonyl}$, and $\text{C}_{1-6}\text{alkylsulfonyl}$, wherein $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ is optionally substituted by one or more substituents each independently selected from halogen, hydroxyl, and $\text{R}^a\text{R}^{a'}\text{N-}$;

R^e may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of halogen; hydroxyl; $-\text{NO}_2$; $-\text{N}_3$; $-\text{CN}$; $-\text{SCN}$; $\text{C}_{1-4}\text{alkoxy}$; $\text{C}_{1-4}\text{alkoxycarbonyl}$; $\text{R}^a\text{R}^{a'}\text{N-}$; $\text{R}^a\text{R}^{a'}\text{N-carbonyl}$; $\text{R}^a\text{R}^{a'}\text{N-SO}_2\text{-}$; and $\text{C}_{1-4}\text{alkylS(O)}_w\text{-}$, where w is 0, 1, or 2;

R^f may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of halogen; hydroxyl; $-\text{NO}_2$; $-\text{N}_3$; $-\text{CN}$; $-\text{SCN}$; $\text{C}_{1-4}\text{alkoxy}$; $\text{C}_{1-4}\text{alkoxycarbonyl}$; $\text{R}^a\text{R}^{a'}\text{N-}$; $\text{R}^a\text{R}^{a'}\text{N-carbonyl}$; $\text{R}^a\text{R}^{a'}\text{N-SO}_2\text{-}$; and $\text{C}_{1-4}\text{alkylS(O)}_w\text{-}$, where w is 0, 1, or 2;

R^g may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of halogen, hydroxyl, $-\text{NO}_2$; $-\text{N}_3$; $-\text{CN}$; $-\text{SCN}$; $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$; $\text{C}_{1-4}\text{alkoxy}$; $\text{C}_{1-4}\text{alkoxycarbonyl}$; $\text{R}^a\text{R}^{a'}\text{N-}$; $\text{R}^a\text{R}^{a'}\text{N-carbonyl}$; $\text{R}^a\text{R}^{a'}\text{N-SO}_2\text{-}$; and $\text{C}_{1-4}\text{alkylS(O)}_w\text{-}$, where w is 0, 1, or 2;

R^x may be selected, independently, from the group consisting of hydrogen; halogen; $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$; $\text{C}_{2-6}\text{alkenyl}$; $\text{C}_{2-6}\text{alkynyl}$; $\text{C}_{3-6}\text{cycloalkyl}$; phenyl; naphthyl; heteroaryl; heterocyclyl; $\text{C}_{3-6}\text{cycloalkyl-C}_{1-6}\text{alkyl-}$; phenyl- $\text{C}_{1-6}\text{alkyl-}$; naphthyl- $\text{C}_{1-6}\text{alkyl-}$; heteroaryl- $\text{C}_{1-6}\text{alkyl-}$; and heterocyclyl- $\text{C}_{1-6}\text{alkyl-}$; wherein heteroaryl is a 5-6 membered ring having one, two, or three heteroatoms each independently selected from N, O, or S; wherein heteroaryl is optionally substituted with one or more substituents each independently selected from R^b ; wherein

- 28 -

heterocyclyl is a 4-7 membered ring optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^c ; wherein when heterocyclyl contains a $-NH-$ moiety, that $-NH-$ moiety is optionally substituted by R^d ; wherein C_{2-6} alkenyl and C_{2-6} alkynyl, are each independently optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^e ; wherein C_{1-6} alkyl is optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^f ; wherein C_{3-6} cycloalkyl is independently optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^g .

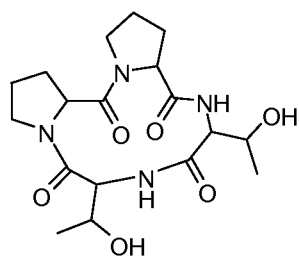
[0080] In some instances, R^9 may be hydrogen. In certain embodiments, R^{10} may be hydrogen.

10 [0081] In some cases, at least one of R^1 , R^2 , R^3 , and R^4 may be hydroxyl. In some instances, at least one of R^1 , R^2 , R^3 , and R^4 may be C_1-C_6 alkyl.

[0082] In some embodiments, at least one of R^5 and R^6 may be $-C_1-C_6$ alkyl-Ar. In certain embodiments, at least one of R^5 and R^6 may be $-(CH_2)-Ar$. In some cases, at least one of R^5 and R^6 may be $-Q$ -phenyl. In some instances, at least one of R^5 and R^6 may be hydrogen.

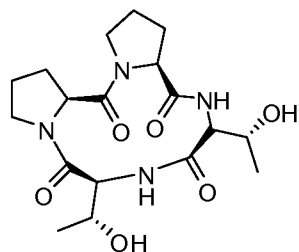
15 [0083] In some embodiments, R^9 and R^{10} taken together with the atoms to which they are attached may form a substituted or unsubstituted 4-6 membered ring. In certain embodiments, R^9 and R^{10} taken together with the atoms to which they are attached may form a 4-membered ring.

[0084] In an exemplary embodiment, a compound may be represented by:



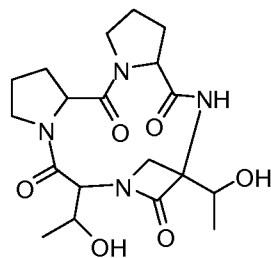
20

[0085] In another exemplary embodiment, a compound may be represented by:

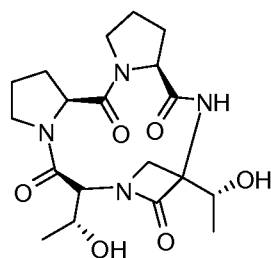


[0086] In yet another exemplary embodiment, a compound may be represented by:

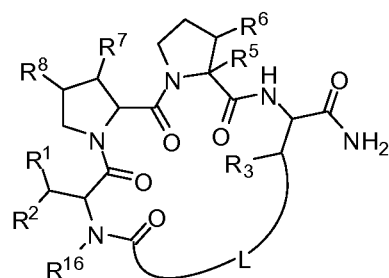
- 29 -



[0087] In still another exemplary embodiment, a compound may be represented by:



[0088] In some embodiments, disclosed compounds include those represented by the
5 formula:



wherein:

R¹, R², and R³ may be independently selected from the group consisting of
hydrogen; halogen; cyclic or acyclic, substituted or unsubstituted, branched or unbranched
10 aliphatic; cyclic or acyclic, substituted or unsubstituted, branched or unbranched
heteroaliphatic; substituted or unsubstituted aryl; substituted or unsubstituted heteroaryl; -OR^x;
-NO₂; -N₃; -CN; -SCN; -SR^x; -C(O)R^x; -CO₂(R^x); -C(O)N(R^x)₂; -C(NR^x)N(R^x)₂; -OC(O)R^x; -
OCO₂R^x; -OC(O)N(R^x)₂; -N(R^x)₂; -SOR^x; -S(O)₂R^x; -NR^xC(O)R^x; -NR^xC(O)N(R^x)₂; -
NR^xC(O)OR^x; -NR^xC(NR^x)N(R^x)₂; and -C(R^x)₃; wherein each occurrence of R^x is
15 independently selected from the group consisting of hydrogen; halogen; acyl; optionally
substituted aliphatic; optionally substituted heteroaliphatic; optionally substituted aryl; and
optionally substituted heteroaryl;

R⁵ and R⁶ may be independently selected from the group consisting of -Q-Ar and
hydrogen; wherein Q is independently selected from the group consisting of cyclic or acyclic,

- 30 -

substituted or unsubstituted, branched or unbranched aliphatic; cyclic or acyclic, substituted or unsubstituted, branched or unbranched heteroaliphatic; and a bond; and wherein Ar is selected from the group consisting substituted or unsubstituted aryl, and substituted or unsubstituted heteroaryl; or R⁵ and R⁶, together with the atoms to which they are attached, form a substituted or unsubstituted 4-6 membered heterocyclic or cycloalkyl ring;

R⁷ and R⁸ may be independently selected from the group consisting of hydrogen; halogen; hydroxyl; substituted or unsubstituted C₁-C₆ alkyl; substituted or unsubstituted C₁-C₆ alkoxy; and substituted or unsubstituted aryl; or R⁷ and R⁸, together with the atoms to which they are attached, form a substituted or unsubstituted 4-6 membered heterocyclic or cycloalkyl ring;

R¹⁶ may be selected from the group consisting of hydrogen; C₁-C₆ alkyl, optionally substituted by one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, oxo, and hydroxyl; C₂₋₆alkenyl, optionally substituted by one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, oxo, and hydroxyl; C₂₋₆alkynyl, optionally substituted by one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, oxo, and hydroxyl; C₃₋₆cycloalkyl, optionally substituted by one or more substituents each independently selected from the group consisting of C₁₋₆alkyl, halogen, oxo, and hydroxyl; and phenyl, optionally substituted by one or more substituents each independently selected from the group consisting of C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy; halogen, and hydroxyl; -C(O)R^x; -CO₂(R^x); -C(O)N(R^x)₂; -C(NR^x)N(R^x)₂; and -C(R^x)₃; wherein each occurrence of R^x is independently selected from the group consisting of hydrogen; halogen; C₁₋₆alkyl; C₂₋₆alkenyl; C₂₋₆alkynyl; C₃₋₆cycloalkyl; and phenyl;

L may be selected from the group consisting of cyclic or acyclic, substituted or unsubstituted, branched or unbranched aliphatic; cyclic or acyclic, substituted or unsubstituted, branched or unbranched heteroaliphatic; substituted or unsubstituted aryl; and substituted or unsubstituted heteroaryl; and pharmaceutically acceptable salts, stereoisomers, metabolites, and hydrates thereof.

[0089] In some embodiments, R¹, R², and R³ may be independently selected from the group consisting of hydrogen; halogen; C₁₋₆alkyl; C₂₋₆alkenyl; C₂₋₆alkynyl; C₃₋₆cycloalkyl; phenyl; naphthyl; heteroaryl; heterocyclyl; C₃₋₆cycloalkyl-C₁₋₆alkyl-; phenyl-C₁₋₆alkyl-; naphthyl-C₁₋₆alkyl-; heteroaryl-C₁₋₆alkyl-; and heterocyclyl-C₁₋₆alkyl-; -OR^x; -NO₂; -N₃; -CN; -SCN; -SR^x; -C(O)R^x; -CO₂(R^x); -C(O)N(R^x)₂; -C(NR^x)N(R^x)₂; -OC(O)R^x; -OCO₂R^x; -OC(O)N(R^x)₂; -N(R^x)₂; -SOR^x; -S(O)₂R^x; -NR^xC(O)R^x; -NR^xC(O)N(R^x)₂; -NR^xC(O)OR^x; -NR^xC(NR^x)N(R^x)₂;

and $-C(R^x)_3$; wherein heteroaryl is a 5-6 membered ring having one, two, or three heteroatoms each independently selected from N, O, or S; wherein heteroaryl is optionally substituted with one or more substituents each independently selected from R^b ; wherein heterocyclyl is a 4-7 membered ring optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^c ; wherein when heterocyclyl contains a $-NH-$ moiety, that $-NH-$ moiety is optionally substituted by R^d ; wherein C_{2-6} alkenyl and C_{2-6} alkynyl, are each independently optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^c ; wherein C_{1-6} alkyl is optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^f ; wherein C_{3-6} cycloalkyl is independently optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^g ;

R^b may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of halogen; hydroxyl; $-NO_2$; $-N_3$; $-CN$; $-SCN$; C_{1-6} alkyl; C_{2-6} alkenyl; C_{2-6} alkynyl; C_{3-6} cycloalkyl; C_{1-6} alkoxy; C_{3-6} alkenyloxy; C_{3-6} alkynyloxy; C_{3-6} cycloalkoxy; C_{1-6} alkyl- $S(O)_w-$, where w is 0, 1, or 2; C_{1-6} alkyl- C_{3-6} cycloalkyl-; C_{3-6} cycloalkyl- C_{1-6} alkyl-; C_{1-6} alkoxycarbonyl- $N(R^a)-$; C_{1-6} alkyl- $N(R^a)-$; C_{1-6} alkyl- $N(R^a)$ carbonyl-; $R^aR^{a'}N-$; $R^aR^{a'}N$ -carbonyl-; $R^aR^{a'}N$ -carbonyl- $N(R^a)-$; $R^aR^{a'}N$ - SO_2- ; and C_{1-6} alkyl-carbonyl- $N(R^a)-$;

R^a and $R^{a'}$ may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of hydrogen and C_{1-6} alkyl, or R^a and $R^{a'}$ when taken together with the nitrogen to which they are attached form a 4-6 membered heterocyclic ring, wherein C_{1-6} alkyl is optionally substituted by one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, oxo, and hydroxyl, and wherein the heterocyclic ring is optionally substituted by one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, alkyl, oxo, or hydroxyl;

R^c may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of halogen; hydroxyl; $-NO_2$; $-N_3$; $-CN$; $-SCN$; oxo; C_{1-6} alkyl; C_{2-6} alkenyl; C_{2-6} alkynyl; C_{3-6} cycloalkyl; C_{1-6} alkoxy; C_{3-6} alkenyloxy; C_{3-6} alkynyloxy; C_{3-6} cycloalkoxy; C_{1-6} alkyl- $S(O)_w-$, where w is 0, 1, or 2; C_{1-6} alkyl- C_{3-6} cycloalkyl-; C_{3-6} cycloalkyl- C_{1-6} alkyl-; C_{1-6} alkoxycarbonyl- $N(R^a)-$; C_{1-6} alkyl- $N(R^a)-$; C_{1-6} alkyl- $N(R^a)$ carbonyl-; $R^aR^{a'}N-$; $R^aR^{a'}N$ -carbonyl-; $R^aR^{a'}N$ -carbonyl- $N(R^a)-$; $R^aR^{a'}N$ - SO_2- ; and C_{1-6} alkyl-carbonyl- $N(R^a)-$;

R^d may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, and C_{1-6} alkylsulfonyl, wherein C_{1-6} alkyl is optionally substituted by one or more substituents each independently selected from halogen, hydroxyl, and $R^aR^{a'}N-$;

R^e may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of halogen; hydroxyl; $-NO_2$; $-N_3$; $-CN$; $-SCN$; C_{1-4} alkoxy; C_{1-4} alkoxycarbonyl; $R^aR^{a'}N-$; $R^aR^{a'}N$ -carbonyl; $R^aR^{a'}N-SO_2-$; and C_{1-4} alkylS(O)_w-, where w is 0, 1, or 2;

R^f may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of
 5 halogen; hydroxyl; $-NO_2$; $-N_3$; $-CN$; $-SCN$; C_{1-4} alkoxy; C_{1-4} alkoxycarbonyl; $R^aR^{a'}N-$; $R^aR^{a'}N$ -carbonyl; $R^aR^{a'}N-SO_2-$; and C_{1-4} alkylS(O)_w-, where w is 0, 1, or 2;

R^g may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of halogen, hydroxyl, $-NO_2$; $-N_3$; $-CN$; $-SCN$; C_{1-6} alkyl; C_{1-4} alkoxy; C_{1-4} alkoxycarbonyl; $R^aR^{a'}N-$; $R^aR^{a'}N$ -carbonyl; $R^aR^{a'}N-SO_2-$; and C_{1-4} alkylS(O)_w-, where w is 0, 1, or 2;

10 R^x may be selected, independently, from the group consisting of hydrogen; halogen; C_{1-6} alkyl; C_{2-6} alkenyl; C_{2-6} alkynyl; C_{3-6} cycloalkyl; phenyl; naphthyl; heteroaryl; heterocyclyl; C_{3-6} cycloalkyl- C_{1-6} alkyl-; phenyl- C_{1-6} alkyl-; naphthyl- C_{1-6} alkyl-; heteroaryl- C_{1-6} alkyl-; and heterocyclyl- C_{1-6} alkyl-; wherein heteroaryl is a 5-6 membered ring having one, two, or three heteroatoms each independently selected from N, O, or S; wherein heteroaryl is optionally
 15 substituted with one or more substituents each independently selected from R^b ; wherein heterocyclyl is a 4-7 membered ring optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^c ; wherein when heterocyclyl contains a $-NH-$ moiety, that $-NH-$ moiety is optionally substituted by R^d ; wherein C_{2-6} alkenyl and C_{2-6} alkynyl, are each independently optionally substituted by one or more substituents each independently selected
 20 from R^c ; wherein C_{1-6} alkyl is optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^f ; wherein C_{3-6} cycloalkyl is independently optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^g .

[0090] In some embodiments, R^5 and R^6 may be independently selected from the group consisting of $-Q-Ar$ and hydrogen; wherein Q is independently selected from the group
 25 consisting of C_{1-6} alkoxy; C_{1-6} alkyl; C_{2-6} alkenyl; C_{2-6} alkynyl; C_{3-6} cycloalkyl; heterocyclyl; C_{3-6} cycloalkyl- C_{1-6} alkyl-; and heterocyclyl- C_{1-6} alkyl-; and a bond; and wherein Ar is selected from the group consisting substituted or unsubstituted phenyl or naphthyl, and substituted or unsubstituted heteroaryl; or R^5 and R^6 , together with the atoms to which they are attached, form a substituted or unsubstituted 4-6 membered heterocyclic or cycloalkyl ring; wherein heteroaryl
 30 is a 5-6 membered ring having one, two, or three heteroatoms each independently selected from N, O, or S; wherein heteroaryl is optionally substituted with one or more substituents each independently selected from R^b ; wherein heterocyclyl is a 4-7 membered ring optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^c ; wherein when

- 33 -

heterocyclyl contains a -NH- moiety, that -NH- moiety is optionally substituted by R^d;
 wherein C₂₋₆alkenyl and C₂₋₆alkynyl, are each independently optionally substituted by one or
 more substituents each independently selected from R^e; wherein C₁₋₆alkyl and C₁₋₆alkoxy are
 each independently optionally substituted by one or more substituents each independently
 5 selected from R^f; wherein C₃₋₆cycloalkyl is independently optionally substituted by one or more
 substituents each independently selected from R^g;

R^b may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of halogen;
 hydroxyl; -NO₂; -N₃; -CN; -SCN; C₁₋₆alkyl; C₂₋₆alkenyl; C₂₋₆alkynyl; C₃₋₆cycloalkyl; C₁₋₆
 alkoxy; C₃₋₆alkenyloxy; C₃₋₆alkynyloxy; C₃₋₆cycloalkoxy; C₁₋₆alkyl-S(O)_w-, where w is 0, 1, or
 10 2; C₁₋₆alkylC₃₋₆cycloalkyl-; C₃₋₆cycloalkyl-C₁₋₆alkyl-; C₁₋₆alkoxycarbonyl-N(R^a)-; C₁₋₆
 alkyln(R^a)-; C₁₋₆alkyl-N(R^a)carbonyl-; R^aR^{a'}N-; R^aR^{a'}N-carbonyl-; R^aR^{a'}N-carbonyl-N(R^a)-;
 R^aR^{a'}N-SO₂-; and C₁₋₆alkyl-carbonyl-N(R^a)-;

R^a and R^{a'} may be selected, independently for each occurrence, from the group
 consisting of hydrogen and C₁₋₆alkyl, or R^a and R^{a'} when taken together with the nitrogen to
 15 which they are attached form a 4-6 membered heterocyclic ring, wherein C₁₋₆alkyl is optionally
 substituted by one or more substituents each independently selected from the group consisting
 of halogen, oxo, and hydroxyl, and wherein the heterocyclic ring is optionally substituted by
 one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen,
 alkyl, oxo, or hydroxyl;

R^c may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of
 halogen; hydroxyl; -NO₂; -N₃; -CN; -SCN; oxo; C₁₋₆alkyl; C₂₋₆alkenyl; C₂₋₆alkynyl; C₃₋₆
 cycloalkyl; C₁₋₆alkoxy; C₃₋₆alkenyloxy; C₃₋₆alkynyloxy; C₃₋₆cycloalkoxy; C₁₋₆alkyl-S(O)_w-,
 where w is 0, 1, or 2; C₁₋₆alkylC₃₋₆cycloalkyl-; C₃₋₆cycloalkyl-C₁₋₆alkyl-; C₁₋₆alkoxycarbonyl-
 N(R^a)-; C₁₋₆alkyln(R^a)-; C₁₋₆alkyl-N(R^a)carbonyl-; R^aR^{a'}N-; R^aR^{a'}N-carbonyl-; R^aR^{a'}N-
 25 carbonyl-N(R^a)-; R^aR^{a'}N-SO₂-; and C₁₋₆alkyl-carbonyl-N(R^a)-;

R^d may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of
 C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylcarbonyl, and C₁₋₆alkylsulfonyl, wherein C₁₋₆alkyl is optionally substituted
 by one or more substituents each independently selected from halogen, hydroxyl, and R^aR^{a'}N-;

R^e may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of
 30 halogen; hydroxyl; -NO₂; -N₃; -CN; -SCN; C₁₋₄alkoxy; C₁₋₄alkoxycarbonyl; R^aR^{a'}N-; R^aR^{a'}N-
 carbonyl; R^aR^{a'}N-SO₂-; and C₁₋₄alkylS(O)_w-, where w is 0, 1, or 2;

- 34 -

R^f may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of halogen; hydroxyl; $-NO_2$; $-N_3$; $-CN$; $-SCN$; C_{1-4} alkoxy; C_{1-4} alkoxycarbonyl; $R^aR^{a'}N-$; $R^aR^{a'}N$ -carbonyl; $R^aR^{a'}N-SO_2-$; and $C_{1-4}alkylS(O)_w-$, where w is 0, 1, or 2; and

R^g may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of
 5 halogen, hydroxyl, $-NO_2$; $-N_3$; $-CN$; $-SCN$; C_{1-6} alkyl; C_{1-4} alkoxy; C_{1-4} alkoxycarbonyl; $R^aR^{a'}N-$; $R^aR^{a'}N$ -carbonyl; $R^aR^{a'}N-SO_2-$; and $C_{1-4}alkylS(O)_w-$, where w is 0, 1, or 2.

[0091] In some cases, R^7 and R^8 may be independently selected from the group consisting of hydrogen; halogen; hydroxyl; C_1-C_6 alkyl; phenyl; and naphthyl; or R^7 and R^8 , together with the atoms to which they are attached, form a 4-6 membered heterocyclic or cycloalkyl ring;
 10 wherein C_1-C_6 alkyl, phenyl, naphthyl, the cycloalkyl ring, and the heterocyclic ring each may be substituted independently by one or more substituents selected from the group consisting of halogen; hydroxyl; $-NO_2$; $-N_3$; $-CN$; $-SCN$; C_{1-4} alkoxy; C_{1-4} alkoxycarbonyl; $R^aR^{a'}N-$; $R^aR^{a'}N$ -carbonyl; $R^aR^{a'}N-SO_2-$; and $C_{1-4}alkylS(O)_w-$, where w is 0, 1, or 2; wherein R^a and $R^{a'}$ may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of hydrogen and C_{1-6} alkyl, or R^a and $R^{a'}$ when taken together with the nitrogen to which they are attached form a 4-
 15 6 membered heterocyclic ring, wherein C_{1-6} alkyl is optionally substituted by one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, oxo, and hydroxyl, and wherein the heterocyclic ring is optionally substituted by one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, alkyl, oxo, or
 20 hydroxyl.

[0092] In some embodiments, L may be $-O-(C_1-C_{20} \text{ alkyl})-O-$. In some instances, L may be $-O-[(C_1-C_6 \text{ alkyl})-O]_n-$, where n is 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6.

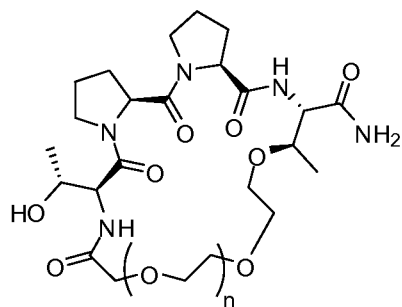
[0093] In some cases, at least one of R^1 and R^2 may be hydroxyl. In some embodiments, at least one of R^1 and R^2 may be C_1-C_6 alkyl.

25 **[0094]** In certain embodiments, R^5 and R^6 may be hydrogen.

[0095] In some instances, R^7 and R^8 may be hydrogen.

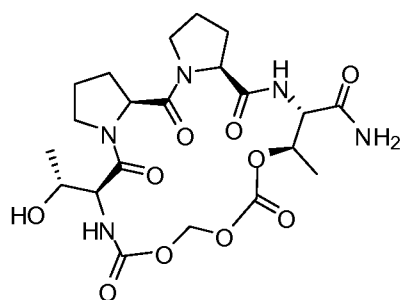
[0096] In an exemplary embodiment, a compound may be represented by:

- 35 -

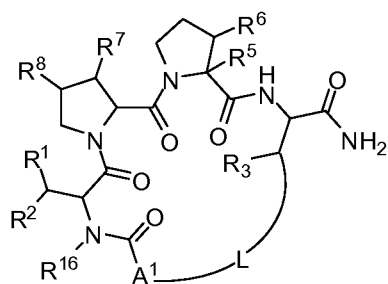


, wherein n is 0, 1, 2, 3, 4 or 5.

[0097] In another exemplary embodiment, a compound may be represented by:



[0098] In yet another exemplary embodiment, a compound may be represented by:

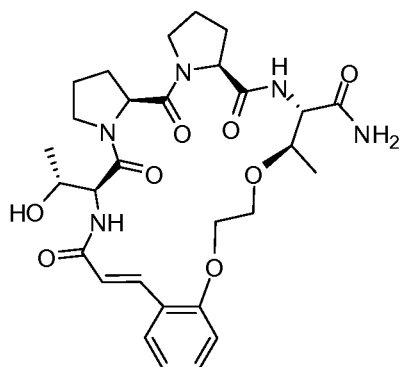


5

wherein:

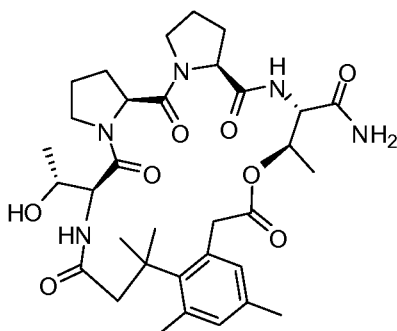
A¹ is -(C₁-C₆ alkyl)-aryl-.

[0099] In still another exemplary embodiment, a compound may be represented by:

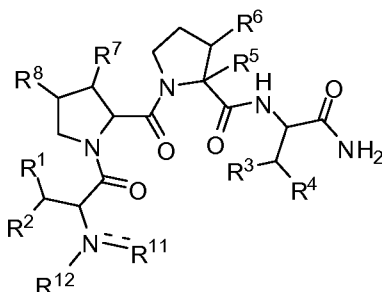


10 [00100] In yet another exemplary embodiment, a compound may be represented by:

- 36 -



[00101] In some embodiments, disclosed compounds include those represented by the formula:



5 wherein:

R^1 , R^2 , R^3 , and R^4 may be independently selected from the group consisting of hydrogen; halogen; cyclic or acyclic, substituted or unsubstituted, branched or unbranched aliphatic; cyclic or acyclic, substituted or unsubstituted, branched or unbranched heteroaliphatic; substituted or unsubstituted aryl; substituted or unsubstituted heteroaryl; $-OR^x$; $-NO_2$; $-N_3$; $-CN$; $-SCN$; $-SR^x$; $-C(O)R^x$; $-CO_2(R^x)$; $-C(O)N(R^x)_2$; $-C(NR^x)N(R^x)_2$; $-OC(O)R^x$; $-OCO_2R^x$; $-OC(O)N(R^x)_2$; $-N(R^x)_2$; $-SOR^x$; $-S(O)_2R^x$; $-NR^xC(O)R^x$; $-NR^xC(O)N(R^x)_2$; $-NR^xC(O)OR^x$; $-NR^xC(NR^x)N(R^x)_2$; and $-C(R^x)_3$; wherein each occurrence of R^x is independently selected from the group consisting of hydrogen; halogen; acyl; optionally substituted aliphatic; optionally substituted heteroaliphatic; optionally substituted aryl; and optionally substituted heteroaryl;

R^5 and R^6 may be independently selected from the group consisting of $-Q-Ar$ and hydrogen; wherein Q is independently selected from the group consisting of cyclic or acyclic, substituted or unsubstituted, branched or unbranched aliphatic; cyclic or acyclic, substituted or unsubstituted, branched or unbranched heteroaliphatic; and a bond; and wherein Ar is selected from the group consisting substituted or unsubstituted aryl, and substituted or unsubstituted heteroaryl; or R^5 and R^6 , together with the atoms to which they are attached, form a substituted or unsubstituted 4-6 membered heterocyclic or cycloalkyl ring;

- 37 -

R^7 and R^8 may be independently selected from the group consisting of hydrogen; halogen; hydroxyl; substituted or unsubstituted C_1 - C_6 alkyl; substituted or unsubstituted C_1 - C_6 alkoxy; and substituted or unsubstituted aryl; or R^7 and R^8 , together with the atoms to which they are attached, form a substituted or unsubstituted 4-6 membered heterocyclic or cycloalkyl ring;

5 R^{11} may be selected from the group consisting of cyclic or acyclic, substituted or unsubstituted, branched or unbranched aliphatic; cyclic or acyclic, substituted or unsubstituted, branched or unbranched heteroaliphatic; substituted or unsubstituted aryl; substituted or unsubstituted heteroaryl; $-C_1$ - C_6 alkyl-phosphate; $-C(O)R^x$; $-CO_2(R^x)$; $-C(O)N(R^x)_2$; $-C(NR^x)N(R^x)_2$; $-N(R^x)_2$; $-NR^xC(O)R^x$; $-NR^xC(O)N(R^x)_2$; $-NR^xC(O)OR^x$; $-NR^xC(NR^x)N(R^x)_2$; and $-C(R^x)_3$; wherein each occurrence of R^x is independently selected from the group consisting of hydrogen; halogen; acyl; optionally substituted aliphatic; optionally substituted heteroaliphatic; optionally substituted aryl; and optionally substituted heteroaryl;

10 R^{12} may be selected from the group consisting of hydrogen and substituted or unsubstituted C_1 - C_6 alkyl; or R^{12} is absent when R^{11} forms a double bond with the N atom to which it is attached; and pharmaceutically acceptable salts, stereoisomers, metabolites, and hydrates thereof.

[00102] In some embodiments, R^1 , R^2 , R^3 , and R^4 may be independently selected from the group consisting of hydrogen; halogen; C_{1-6} alkyl; C_{2-6} alkenyl; C_{2-6} alkynyl; C_{3-6} cycloalkyl; phenyl; naphthyl; heteroaryl; heterocyclyl; C_{3-6} cycloalkyl- C_{1-6} alkyl-; phenyl- C_{1-6} alkyl-; naphthyl- C_{1-6} alkyl-; heteroaryl- C_{1-6} alkyl-; and heterocyclyl- C_{1-6} alkyl-; $-OR^x$; $-NO_2$; $-N_3$; $-CN$; $-SCN$; $-SR^x$; $-C(O)R^x$; $-CO_2(R^x)$; $-C(O)N(R^x)_2$; $-C(NR^x)N(R^x)_2$; $-OC(O)R^x$; $-OCO_2R^x$; $-OC(O)N(R^x)_2$; $-N(R^x)_2$; $-SOR^x$; $-S(O)_2R^x$; $-NR^xC(O)R^x$; $-NR^xC(O)N(R^x)_2$; $-NR^xC(O)OR^x$; $-NR^xC(NR^x)N(R^x)_2$; and $-C(R^x)_3$; wherein heteroaryl is a 5-6 membered ring having one, two, or three heteroatoms each independently selected from N, O, or S; wherein heteroaryl is
 25 optionally substituted with one or more substituents each independently selected from R^b ; wherein heterocyclyl is a 4-7 membered ring optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^c ; wherein when heterocyclyl contains a $-NH-$ moiety, that $-NH-$ moiety is optionally substituted by R^d ; wherein C_{2-6} alkenyl and C_{2-6} alkynyl, are each independently optionally substituted by one or more substituents each independently selected
 30 from R^e ; wherein C_{1-6} alkyl is optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^f ; wherein C_{3-6} cycloalkyl is independently optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^g ;

R^b may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of halogen; hydroxyl; $-NO_2$; $-N_3$; $-CN$; $-SCN$; $C_{1-6}alkyl$; $C_{2-6}alkenyl$; $C_{2-6}alkynyl$; $C_{3-6}cycloalkyl$; $C_{1-6}alkoxy$; $C_{3-6}alkenyloxy$; $C_{3-6}alkynyloxy$; $C_{3-6}cycloalkoxy$; $C_{1-6}alkyl-S(O)_w$ -, where w is 0, 1, or 2; $C_{1-6}alkylC_{3-6}cycloalkyl$ -, $C_{3-6}cycloalkyl-C_{1-6}alkyl$ -, $C_{1-6}alkoxycarbonyl-N(R^a)$ -, $C_{1-6}alkylN(R^a)$ -, $C_{1-6}alkyl-N(R^a)carbonyl$ -, $R^aR^{a'}N$ -, $R^aR^{a'}N-carbonyl$ -, $R^aR^{a'}N-carbonyl-N(R^a)$ -, $R^aR^{a'}N-SO_2$ -, and $C_{1-6}alkyl-carbonyl-N(R^a)$ -;

R^a and $R^{a'}$ may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of hydrogen and $C_{1-6}alkyl$, or R^a and $R^{a'}$ when taken together with the nitrogen to which they are attached form a 4-6 membered heterocyclic ring, wherein $C_{1-6}alkyl$ is optionally substituted by one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, oxo, and hydroxyl, and wherein the heterocyclic ring is optionally substituted by one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, alkyl, oxo, or hydroxyl;

R^c may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of halogen; hydroxyl; $-NO_2$; $-N_3$; $-CN$; $-SCN$; oxo; $C_{1-6}alkyl$; $C_{2-6}alkenyl$; $C_{2-6}alkynyl$; $C_{3-6}cycloalkyl$; $C_{1-6}alkoxy$; $C_{3-6}alkenyloxy$; $C_{3-6}alkynyloxy$; $C_{3-6}cycloalkoxy$; $C_{1-6}alkyl-S(O)_w$ -, where w is 0, 1, or 2; $C_{1-6}alkyl-C_{3-6}cycloalkyl$ -, $C_{3-6}cycloalkyl-C_{1-6}alkyl$ -, $C_{1-6}alkoxycarbonyl-N(R^a)$ -, $C_{1-6}alkylN(R^a)$ -, $C_{1-6}alkyl-N(R^a)carbonyl$ -, $R^aR^{a'}N$ -, $R^aR^{a'}N-carbonyl$ -, $R^aR^{a'}N-carbonyl-N(R^a)$ -, $R^aR^{a'}N-SO_2$ -, and $C_{1-6}alkyl-carbonyl-N(R^a)$ -;

R^d may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkylcarbonyl$, and $C_{1-6}alkylsulfonyl$, wherein $C_{1-6}alkyl$ is optionally substituted by one or more substituents each independently selected from halogen, hydroxyl, and $R^aR^{a'}N$;

R^e may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of halogen; hydroxyl; $-NO_2$; $-N_3$; $-CN$; $-SCN$; $C_{1-4}alkoxy$; $C_{1-4}alkoxycarbonyl$; $R^aR^{a'}N$ -, $R^aR^{a'}N-carbonyl$; $R^aR^{a'}N-SO_2$ -, and $C_{1-4}alkylS(O)_w$ -, where w is 0, 1, or 2;

R^f may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of halogen; hydroxyl; $-NO_2$; $-N_3$; $-CN$; $-SCN$; $C_{1-4}alkoxy$; $C_{1-4}alkoxycarbonyl$; $R^aR^{a'}N$ -, $R^aR^{a'}N-carbonyl$; $R^aR^{a'}N-SO_2$ -, and $C_{1-4}alkylS(O)_w$ -, where w is 0, 1, or 2;

R^g may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of halogen, hydroxyl, $-NO_2$; $-N_3$; $-CN$; $-SCN$; $C_{1-6}alkyl$; $C_{1-4}alkoxy$; $C_{1-4}alkoxycarbonyl$; $R^aR^{a'}N$ -, $R^aR^{a'}N-carbonyl$; $R^aR^{a'}N-SO_2$ -, and $C_{1-4}alkylS(O)_w$ -, where w is 0, 1, or 2;

R^x may be selected, independently, from the group consisting of hydrogen; halogen; $C_{1-6}alkyl$; $C_{2-6}alkenyl$; $C_{2-6}alkynyl$; $C_{3-6}cycloalkyl$; phenyl; naphthyl; heteroaryl; heterocyclyl; C_3 -

- 39 -

cycloalkyl-C₁₋₆alkyl-; phenyl-C₁₋₆alkyl-; naphthyl-C₁₋₆alkyl-; heteroaryl-C₁₋₆alkyl-; and heterocyclyl-C₁₋₆alkyl-; wherein heteroaryl is a 5-6 membered ring having one, two, or three heteroatoms each independently selected from N, O, or S; wherein heteroaryl is optionally substituted with one or more substituents each independently selected from R^b; wherein

5 heterocyclyl is a 4-7 membered ring optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^c; wherein when heterocyclyl contains a -NH- moiety, that -NH- moiety is optionally substituted by R^d; wherein C₂₋₆alkenyl and C₂₋₆alkynyl, are each independently optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^e; wherein C₁₋₆alkyl is optionally substituted by one or more substituents each
10 independently selected from R^f; wherein C₃₋₆cycloalkyl is independently optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^g.

[00103] In some embodiments, R⁵ and R⁶ may be independently selected from the group consisting of -Q-Ar and hydrogen; wherein Q is independently selected from the group consisting of C₁₋₆alkoxy; C₁₋₆alkyl; C₂₋₆alkenyl; C₂₋₆alkynyl; C₃₋₆cycloalkyl; heterocyclyl; C₃₋₆cycloalkyl-C₁₋₆alkyl-; and heterocyclyl-C₁₋₆alkyl-; and a bond; and wherein Ar is selected from the group consisting substituted or unsubstituted phenyl or naphthyl, and substituted or unsubstituted heteroaryl; or R⁵ and R⁶, together with the atoms to which they are attached, form a substituted or unsubstituted 4-6 membered heterocyclic or cycloalkyl ring; wherein heteroaryl is a 5-6 membered ring having one, two, or three heteroatoms each independently selected from
20 N, O, or S; wherein heteroaryl is optionally substituted with one or more substituents each independently selected from R^b; wherein heterocyclyl is a 4-7 membered ring optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^c; wherein when heterocyclyl contains a -NH- moiety, that -NH- moiety is optionally substituted by R^d; wherein C₂₋₆alkenyl and C₂₋₆alkynyl, are each independently optionally substituted by one or
25 more substituents each independently selected from R^e; wherein C₁₋₆alkyl and C₁₋₆alkoxy are each independently optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^f; wherein C₃₋₆cycloalkyl is independently optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^g;

R^b may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of
30 halogen; hydroxyl; -NO₂; -N₃; -CN; -SCN; C₁₋₆alkyl; C₂₋₆alkenyl; C₂₋₆alkynyl; C₃₋₆cycloalkyl; C₁₋₆alkoxy; C₃₋₆alkenyloxy; C₃₋₆alkynyloxy; C₃₋₆cycloalkoxy; C₁₋₆alkyl-S(O)_w-, where w is 0, 1, or 2; C₁₋₆alkylC₃₋₆cycloalkyl-; C₃₋₆cycloalkyl-C₁₋₆alkyl-; C₁₋₆alkoxycarbonyl-N(R^a)-; C₁₋

- 40 -

$\text{alkylN(R}^a\text{)-}$; $\text{C}_{1-6}\text{alkyl-N(R}^a\text{)carbonyl-}$; $\text{R}^a\text{R}^{a'}\text{N-}$; $\text{R}^a\text{R}^{a'}\text{N-carbonyl-}$; $\text{R}^a\text{R}^{a'}\text{N-carbonyl-N(R}^a\text{)-}$; $\text{R}^a\text{R}^{a'}\text{N-SO}_2\text{-}$; and $\text{C}_{1-6}\text{alkyl-carbonyl-N(R}^a\text{)-}$;

R^a and $\text{R}^{a'}$ may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of hydrogen and $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, or R^a and $\text{R}^{a'}$ when taken together with the nitrogen to which they are attached form a 4-6 membered heterocyclic ring, wherein $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ is optionally substituted by one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, oxo, and hydroxyl, and wherein the heterocyclic ring is optionally substituted by one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, alkyl, oxo, or hydroxyl;

R^c may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of halogen; hydroxyl; $-\text{NO}_2$; $-\text{N}_3$; $-\text{CN}$; $-\text{SCN}$; oxo; $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$; $\text{C}_{2-6}\text{alkenyl}$; $\text{C}_{2-6}\text{alkynyl}$; $\text{C}_{3-6}\text{cycloalkyl}$; $\text{C}_{1-6}\text{alkoxy}$; $\text{C}_{3-6}\text{alkenyloxy}$; $\text{C}_{3-6}\text{alkynyloxy}$; $\text{C}_{3-6}\text{cycloalkoxy}$; $\text{C}_{1-6}\text{alkyl-S(O)}_w\text{-}$, where w is 0, 1, or 2; $\text{C}_{1-6}\text{alkylC}_{3-6}\text{cycloalkyl-}$; $\text{C}_{3-6}\text{cycloalkyl-C}_{1-6}\text{alkyl-}$; $\text{C}_{1-6}\text{alkoxycarbonyl-N(R}^a\text{)-}$; $\text{C}_{1-6}\text{alkylN(R}^a\text{)-}$; $\text{C}_{1-6}\text{alkyl-N(R}^a\text{)carbonyl-}$; $\text{R}^a\text{R}^{a'}\text{N-}$; $\text{R}^a\text{R}^{a'}\text{N-carbonyl-}$; $\text{R}^a\text{R}^{a'}\text{N-carbonyl-N(R}^a\text{)-}$; $\text{R}^a\text{R}^{a'}\text{N-SO}_2\text{-}$; and $\text{C}_{1-6}\text{alkyl-carbonyl-N(R}^a\text{)-}$;

R^d may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-6}\text{alkylcarbonyl}$, and $\text{C}_{1-6}\text{alkylsulfonyl}$, wherein $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ is optionally substituted by one or more substituents each independently selected from halogen, hydroxyl, and $\text{R}^a\text{R}^{a'}\text{N-}$;

R^e may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of halogen; hydroxyl; $-\text{NO}_2$; $-\text{N}_3$; $-\text{CN}$; $-\text{SCN}$; $\text{C}_{1-4}\text{alkoxy}$; $\text{C}_{1-4}\text{alkoxycarbonyl}$; $\text{R}^a\text{R}^{a'}\text{N-}$; $\text{R}^a\text{R}^{a'}\text{N-carbonyl}$; $\text{R}^a\text{R}^{a'}\text{N-SO}_2\text{-}$; and $\text{C}_{1-4}\text{alkylS(O)}_w\text{-}$, where w is 0, 1, or 2;

R^f may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of halogen; hydroxyl; $-\text{NO}_2$; $-\text{N}_3$; $-\text{CN}$; $-\text{SCN}$; $\text{C}_{1-4}\text{alkoxy}$; $\text{C}_{1-4}\text{alkoxycarbonyl}$; $\text{R}^a\text{R}^{a'}\text{N-}$; $\text{R}^a\text{R}^{a'}\text{N-carbonyl}$; $\text{R}^a\text{R}^{a'}\text{N-SO}_2\text{-}$; and $\text{C}_{1-4}\text{alkylS(O)}_w\text{-}$, where w is 0, 1, or 2; and

R^g may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of halogen, hydroxyl, $-\text{NO}_2$; $-\text{N}_3$; $-\text{CN}$; $-\text{SCN}$; $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$; $\text{C}_{1-4}\text{alkoxy}$; $\text{C}_{1-4}\text{alkoxycarbonyl}$; $\text{R}^a\text{R}^{a'}\text{N-}$; $\text{R}^a\text{R}^{a'}\text{N-carbonyl}$; $\text{R}^a\text{R}^{a'}\text{N-SO}_2\text{-}$; and $\text{C}_{1-4}\text{alkylS(O)}_w\text{-}$, where w is 0, 1, or 2.

[00104] In some cases, R^7 and R^8 may be independently selected from the group consisting of hydrogen; halogen; hydroxyl; $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl; phenyl; and naphthyl; or R^7 and R^8 , together with the atoms to which they are attached, form a 4-6 membered heterocyclic or cycloalkyl ring; wherein $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, phenyl, naphthyl, the cycloalkyl ring, and the heterocyclic ring each may be substituted independently by one or more substituents selected from the group consisting of halogen; hydroxyl; $-\text{NO}_2$; $-\text{N}_3$; $-\text{CN}$; $-\text{SCN}$; $\text{C}_{1-4}\text{alkoxy}$; $\text{C}_{1-4}\text{alkoxycarbonyl}$;

$R^a R^{a'} N$ -, $R^a R^{a'} N$ -carbonyl-, $R^a R^{a'} N$ -SO₂-, and C₁₋₄alkylS(O)_w-, where w is 0, 1, or 2; wherein R^a and R^{a'} may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of hydrogen and C₁₋₆alkyl, or R^a and R^{a'} when taken together with the nitrogen to which they are attached form a 4-6 membered heterocyclic ring, wherein C₁₋₆alkyl is optionally substituted by one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, oxo, and hydroxyl, and wherein the heterocyclic ring is optionally substituted by one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, alkyl, oxo, or hydroxyl.

[00105] In some embodiments, R¹¹ may be selected from the group consisting of C₁₋₆alkyl; C₂₋₆alkenyl; C₂₋₆alkynyl; C₃₋₆cycloalkyl; phenyl; naphthyl; heteroaryl; heterocyclyl; C₃₋₆cycloalkyl-C₁₋₆alkyl-; phenyl-C₁₋₆alkyl-; naphthyl-C₁₋₆alkyl-; heteroaryl-C₁₋₆alkyl-; and heterocyclyl-C₁₋₆alkyl-; -OR^x; -NO₂; -N₃; -CN; -SCN; -SR^x; -C(O)R^x; -CO₂(R^x); -C(O)N(R^x)₂; -C(NR^x)N(R^x)₂; -OC(O)R^x; -OCO₂R^x; -OC(O)N(R^x)₂; -N(R^x)₂; -SOR^x; -S(O)₂R^x; -NR^xC(O)R^x; -NR^xC(O)N(R^x)₂; -NR^xC(O)OR^x; -NR^xC(NR^x)N(R^x)₂; and -C(R^x)₃; wherein heteroaryl is a 5-6 membered ring having one, two, or three heteroatoms each independently selected from N, O, or S; wherein heteroaryl is optionally substituted with one or more substituents each independently selected from R^b; wherein heterocyclyl is a 4-7 membered ring optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^c; wherein when heterocyclyl contains a -NH- moiety, that -NH- moiety is optionally substituted by R^d; wherein C₂₋₆alkenyl and C₂₋₆alkynyl, are each independently optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^e; wherein C₁₋₆alkyl is optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^f; wherein C₃₋₆cycloalkyl is independently optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^g;

R^b may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of halogen; hydroxyl; -NO₂; -N₃; -CN; -SCN; C₁₋₆alkyl; C₂₋₆alkenyl; C₂₋₆alkynyl; C₃₋₆cycloalkyl; C₁₋₆alkoxy; C₃₋₆alkenyloxy; C₃₋₆alkynyloxy; C₃₋₆cycloalkoxy; C₁₋₆alkyl-S(O)_w-, where w is 0, 1, or 2; C₁₋₆alkylC₃₋₆cycloalkyl-; C₃₋₆cycloalkyl-C₁₋₆alkyl-; C₁₋₆alkoxycarbonyl-N(R^a)-; C₁₋₆alkylN(R^a)-; C₁₋₆alkyl-N(R^a)carbonyl-; R^aR^{a'}N-; R^aR^{a'}N-carbonyl-; R^aR^{a'}N-carbonyl-N(R^a)-; R^aR^{a'}N-SO₂-, and C₁₋₆alkyl-carbonyl-N(R^a)-;

R^a and R^{a'} may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of hydrogen and C₁₋₆alkyl, or R^a and R^{a'} when taken together with the nitrogen to which they are attached form a 4-6 membered heterocyclic ring, wherein C₁₋₆alkyl is optionally

substituted by one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, oxo, and hydroxyl, and wherein the heterocyclic ring is optionally substituted by one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, alkyl, oxo, or hydroxyl;

- 5 R^c may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of halogen; hydroxyl; $-NO_2$; $-N_3$; $-CN$; $-SCN$; oxo; C_{1-6} alkyl; C_{2-6} alkenyl; C_{2-6} alkynyl; C_{3-6} cycloalkyl; C_{1-6} alkoxy; C_{3-6} alkenyloxy; C_{3-6} alkynyloxy; C_{3-6} cycloalkoxy; C_{1-6} alkyl-S(O)_w-, where w is 0, 1, or 2; C_{1-6} alkyl- C_{3-6} cycloalkyl-; C_{3-6} cycloalkyl- C_{1-6} alkyl-; C_{1-6} alkoxycarbonyl-N(R^a)-; C_{1-6} alkylN(R^a)-; C_{1-6} alkyl-N(R^a)carbonyl-; $R^aR^{a'}N$ -; $R^aR^{a'}N$ -carbonyl-; $R^aR^{a'}N$ -carbonyl-N(R^a)-; $R^aR^{a'}N$ -SO₂-; and C_{1-6} alkyl-carbonyl-N(R^a)-;

R^d may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, and C_{1-6} alkylsulfonyl, wherein C_{1-6} alkyl is optionally substituted by one or more substituents each independently selected from halogen, hydroxyl, and $R^aR^{a'}N$;

- 15 R^e may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of halogen; hydroxyl; $-NO_2$; $-N_3$; $-CN$; $-SCN$; C_{1-4} alkoxy; C_{1-4} alkoxycarbonyl; $R^aR^{a'}N$ -; $R^aR^{a'}N$ -carbonyl; $R^aR^{a'}N$ -SO₂-; and C_{1-4} alkylS(O)_w-, where w is 0, 1, or 2;

R^f may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of halogen; hydroxyl; $-NO_2$; $-N_3$; $-CN$; $-SCN$; C_{1-4} alkoxy; C_{1-4} alkoxycarbonyl; $R^aR^{a'}N$ -; $R^aR^{a'}N$ -carbonyl; $R^aR^{a'}N$ -SO₂-; and C_{1-4} alkylS(O)_w-, where w is 0, 1, or 2;

- 20 R^g may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of halogen, hydroxyl, $-NO_2$; $-N_3$; $-CN$; $-SCN$; C_{1-6} alkyl; C_{1-4} alkoxy; C_{1-4} alkoxycarbonyl; $R^aR^{a'}N$ -; $R^aR^{a'}N$ -carbonyl; $R^aR^{a'}N$ -SO₂-; and C_{1-4} alkylS(O)_w-, where w is 0, 1, or 2;

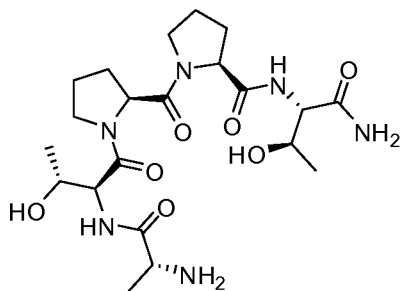
- R^x may be selected, independently, from the group consisting of hydrogen; halogen; C_{1-6} alkyl; C_{2-6} alkenyl; C_{2-6} alkynyl; C_{3-6} cycloalkyl; phenyl; naphthyl; heteroaryl; heterocyclyl; C_{3-6} cycloalkyl- C_{1-6} alkyl-; phenyl- C_{1-6} alkyl-; naphthyl- C_{1-6} alkyl-; heteroaryl- C_{1-6} alkyl-; and heterocyclyl- C_{1-6} alkyl-; wherein heteroaryl is a 5-6 membered ring having one, two, or three heteroatoms each independently selected from N, O, or S; wherein heteroaryl is optionally substituted with one or more substituents each independently selected from R^b ; wherein heterocyclyl is a 4-7 membered ring optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^c ; wherein when heterocyclyl contains a $-NH-$ moiety, that $-NH-$ moiety is optionally substituted by R^d ; wherein C_{2-6} alkenyl and C_{2-6} alkynyl, are each independently optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^c ; wherein C_{1-6} alkyl is optionally substituted by one or more substituents each
- 25
- 30

- 43 -

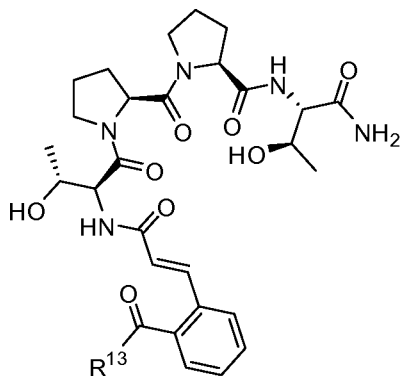
independently selected from R^f ; wherein C_{3-6} cycloalkyl is independently optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^g .

[00106] In some embodiments, R^{11} may be an amino acid or peptide (e.g., a dipeptide, a tripeptide, or the like). In such instances, R^{11} may be connected to the nitrogen to which it is attached through the C-terminus carboxyl group of the amino acid or peptide, i.e., by an amide linkage. In some embodiments, R^{11} may be an amino acid selected from, but not limited to, alanine, cysteine, selenocysteine, aspartic acid, glutamic acid, phenylalanine, glycine, histidine, isoleucine, lysine, leucine, methionine, asparagine, proline, glutamine, arginine, serine, threonine, valine, tryptophan, or tyrosine. The amino acid may be a D isomer, an L isomer, or a mixture of D and L isomers. In some cases, the amino acid may be modified. For example, in some embodiments, the terminal amine of the amino acid may be acylated (e.g., acetylated, benzoylated, 4-nitrobenzoylated, or the like), alkylated (e.g., methylated, ethylated, or C_{1-6} alkylated), benzylated, or sulfonylated (e.g., mesylated, tosylated or the like).

[00107] In an exemplary embodiment, a compound may be represented by:



[00108] In another exemplary embodiment, a compound may be represented by:



, wherein R^{13} may be selected from the group consisting of hydrogen, cyclic or acyclic, substituted or unsubstituted, branched or unbranched aliphatic; cyclic or acyclic, substituted or unsubstituted, branched or unbranched heteroaliphatic; substituted or unsubstituted aryl; substituted or unsubstituted heteroaryl; $-OR^x$; $-SR^x$; $-C(O)R^x$; $-CO_2(R^x)$; $-C(O)N(R^x)_2$; $-C(NR^x)N(R^x)_2$; $-OC(O)R^x$; $-OCO_2R^x$; $-OC(O)N(R^x)_2$;

- 44 -

$-N(R^x)_2$; $-NR^xC(O)R^x$; $-NR^xC(O)N(R^x)_2$; $-NR^xC(O)OR^x$; $-NR^xC(NR^x)N(R^x)_2$; and $-C(R^x)_3$; wherein each occurrence of R^x is independently selected from the group consisting of hydrogen; halogen; acyl; optionally substituted aliphatic; optionally substituted heteroaliphatic; optionally substituted aryl; and optionally substituted heteroaryl.

- 5 **[00109]** In some embodiments, R^{13} may be selected from the group consisting of hydrogen, C_{1-6} alkyl; C_{2-6} alkenyl; C_{2-6} alkynyl; C_{3-6} cycloalkyl; phenyl; naphthyl; heteroaryl; heterocyclyl; C_{3-6} cycloalkyl- C_{1-6} alkyl-; phenyl- C_{1-6} alkyl-; naphthyl- C_{1-6} alkyl-; heteroaryl- C_{1-6} alkyl-; and heterocyclyl- C_{1-6} alkyl-; $-OR^x$; $-NO_2$; $-N_3$; $-CN$; $-SCN$; $-SR^x$; $-C(O)R^x$; $-CO_2(R^x)$; $-C(O)N(R^x)_2$; $-C(NR^x)N(R^x)_2$; $-OC(O)R^x$; $-OCO_2R^x$; $-OC(O)N(R^x)_2$; $-N(R^x)_2$; $-SOR^x$; $-S(O)_2R^x$;
 10 $-NR^xC(O)R^x$; $-NR^xC(O)N(R^x)_2$; $-NR^xC(O)OR^x$; $-NR^xC(NR^x)N(R^x)_2$; and $-C(R^x)_3$; wherein heteroaryl is a 5-6 membered ring having one, two, or three heteroatoms each independently selected from N, O, or S; wherein heteroaryl is optionally substituted with one or more substituents each independently selected from R^b ; wherein heterocyclyl is a 4-7 membered ring optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^c ;
 15 wherein when heterocyclyl contains a $-NH-$ moiety, that $-NH-$ moiety is optionally substituted by R^d ; wherein C_{2-6} alkenyl and C_{2-6} alkynyl, are each independently optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^e ; wherein C_{1-6} alkyl is optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^f ; wherein C_{3-6} cycloalkyl is independently optionally substituted by one or more substituents each
 20 independently selected from R^g ;

- R^b may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of halogen; hydroxyl; $-NO_2$; $-N_3$; $-CN$; $-SCN$; C_{1-6} alkyl; C_{2-6} alkenyl; C_{2-6} alkynyl; C_{3-6} cycloalkyl; C_{1-6} alkoxy; C_{3-6} alkenyloxy; C_{3-6} alkynyloxy; C_{3-6} cycloalkoxy; C_{1-6} alkyl- $S(O)_w-$, where w is 0, 1, or 2; C_{1-6} alkyl- C_{3-6} cycloalkyl-; C_{3-6} cycloalkyl- C_{1-6} alkyl-; C_{1-6} alkoxycarbonyl- $N(R^a)-$; C_{1-6} alkyl- $N(R^a)$ -; C_{1-6} alkyl- $N(R^a)$ carbonyl-; $R^aR^{a'}N-$; $R^aR^{a'}N$ -carbonyl-; $R^aR^{a'}N$ -carbonyl- $N(R^a)-$;
 25 $R^aR^{a'}N$ - SO_2- ; and C_{1-6} alkyl-carbonyl- $N(R^a)-$;

- R^a and $R^{a'}$ may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of hydrogen and C_{1-6} alkyl, or R^a and $R^{a'}$ when taken together with the nitrogen to which they are attached form a 4-6 membered heterocyclic ring, wherein C_{1-6} alkyl is optionally
 30 substituted by one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, oxo, and hydroxyl, and wherein the heterocyclic ring is optionally substituted by one or more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, alkyl, oxo, or hydroxyl;

- 45 -

R^c may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of halogen; hydroxyl; -NO₂; -N₃; -CN; -SCN; oxo; C₁₋₆alkyl; C₂₋₆alkenyl; C₂₋₆alkynyl; C₃₋₆cycloalkyl; C₁₋₆alkoxy; C₃₋₆alkenyloxy; C₃₋₆alkynyloxy; C₃₋₆cycloalkoxy; C₁₋₆alkyl-S(O)_w-, where w is 0, 1, or 2; C₁₋₆alkyl-C₃₋₆cycloalkyl-; C₃₋₆cycloalkyl-C₁₋₆alkyl-; C₁₋₆alkoxycarbonyl-N(R^a)-; C₁₋₆alkylN(R^a)-; C₁₋₆alkyl-N(R^a)carbonyl-; R^aR^{a'}N-; R^aR^{a'}N-carbonyl-; R^aR^{a'}N-carbonyl-N(R^a)-; R^aR^{a'}N-SO₂-; and C₁₋₆alkyl-carbonyl-N(R^a)-;

R^d may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylcarbonyl, and C₁₋₆alkylsulfonyl, wherein C₁₋₆alkyl is optionally substituted by one or more substituents each independently selected from halogen, hydroxyl, and R^aR^{a'}N-;

10 R^e may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of halogen; hydroxyl; -NO₂; -N₃; -CN; -SCN; C₁₋₄alkoxy; C₁₋₄alkoxycarbonyl; R^aR^{a'}N-; R^aR^{a'}N-carbonyl; R^aR^{a'}N-SO₂-; and C₁₋₄alkylS(O)_w-, where w is 0, 1, or 2;

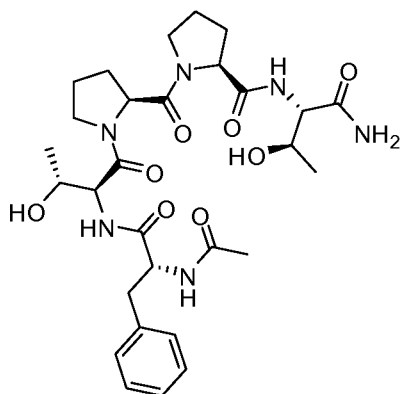
15 R^f may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of halogen; hydroxyl; -NO₂; -N₃; -CN; -SCN; C₁₋₄alkoxy; C₁₋₄alkoxycarbonyl; R^aR^{a'}N-; R^aR^{a'}N-carbonyl; R^aR^{a'}N-SO₂-; and C₁₋₄alkylS(O)_w-, where w is 0, 1, or 2;

R^g may be selected, independently for each occurrence, from the group consisting of halogen, hydroxyl, -NO₂; -N₃; -CN; -SCN; C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkoxy; C₁₋₄alkoxycarbonyl; R^aR^{a'}N-; R^aR^{a'}N-carbonyl; R^aR^{a'}N-SO₂-; and C₁₋₄alkylS(O)_w-, where w is 0, 1, or 2;

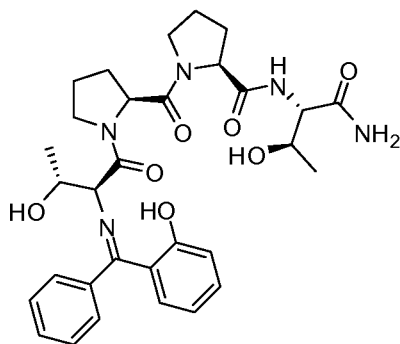
R^x may be selected, independently, from the group consisting of hydrogen; halogen; C₁₋₆alkyl; C₂₋₆alkenyl; C₂₋₆alkynyl; C₃₋₆cycloalkyl; phenyl; naphthyl; heteroaryl; heterocyclyl; C₃₋₆cycloalkyl-C₁₋₆alkyl-; phenyl-C₁₋₆alkyl-; naphthyl-C₁₋₆alkyl-; heteroaryl-C₁₋₆alkyl-; and heterocyclyl-C₁₋₆alkyl-; wherein heteroaryl is a 5-6 membered ring having one, two, or three heteroatoms each independently selected from N, O, or S; wherein heteroaryl is optionally substituted with one or more substituents each independently selected from R^b; wherein heterocyclyl is a 4-7 membered ring optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^c; wherein when heterocyclyl contains a -NH- moiety, that -NH- moiety is optionally substituted by R^d; wherein C₂₋₆alkenyl and C₂₋₆alkynyl, are each independently optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^c; wherein C₁₋₆alkyl is optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^f; wherein C₃₋₆cycloalkyl is independently optionally substituted by one or more substituents each independently selected from R^g.

[00110] In an exemplary embodiment, a compound may be represented by:

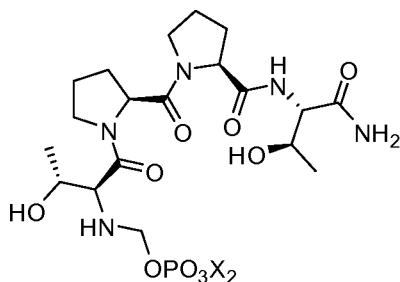
- 46 -



[00111] In another exemplary embodiment, a compound may be represented by:

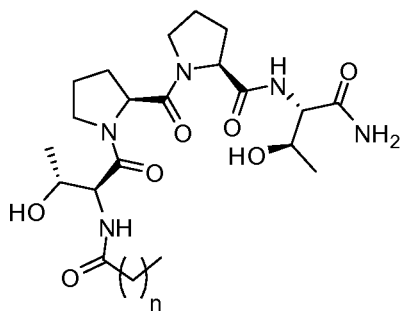


[00112] In yet another exemplary embodiment, a compound may be represented by:



5 , wherein X_2 is a divalent cation or is selected from the group consisting of hydrogen, a monovalent cation, a pair of electrons, or a combination thereof.

[00113] In still another exemplary embodiment, a compound may be represented by:

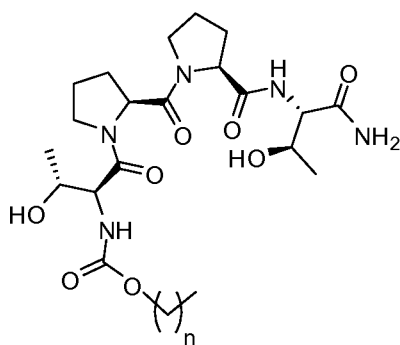


, wherein n is an integer from 1-20.

- 47 -

[00114] In some embodiments, n may be 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20. In certain embodiments, n may be 10. In another embodiment, n may be 15. In yet another embodiment, n may be 17.

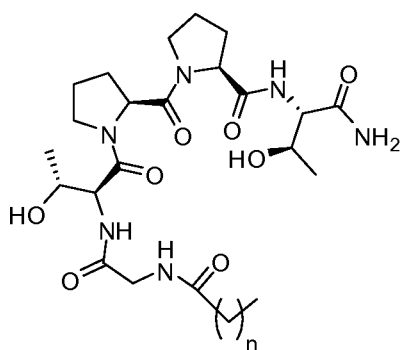
[00115] In yet another exemplary embodiment, a compound may be represented by:



5 , wherein n is an integer from 1-20.

[00116] In some embodiments, n may be 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20. In another embodiment, n may be 15.

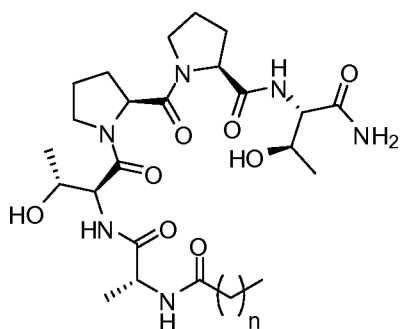
[00117] In still another exemplary embodiment, a compound may be represented by:



, wherein n is an integer from 1-20.

10 [00118] In some embodiments, n may be 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20. In another embodiment, n may be 13.

[00119] In yet another exemplary embodiment, a compound may be represented by:

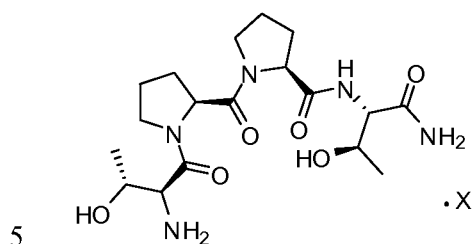


, wherein n is an integer from 1-20.

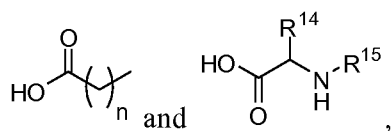
- 48 -

[00120] In some embodiments, n may be 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20. In another embodiment, n may be 13.

[00121] In some embodiments, disclosed compounds include those represented by the formula:



wherein X may be selected from the group consisting of:



wherein:

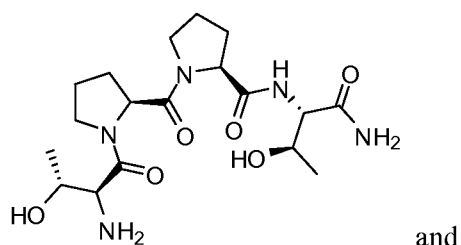
n may be an integer from 8-20;

10 R¹⁴ is selected from the group consisting of hydrogen; C₁-C₆ alkyl; -(C₁-C₆ alkyl)-phenyl; -(C₁-C₆ alkyl)-phenol; -(C₁-C₆ alkyl)-heteroaryl; -(C₁-C₆ alkyl)-SH; -(C₁-C₆ alkyl)-S-(C₁-C₆ alkyl); -(C₁-C₆ alkyl)-OH; -(C₁-C₆ alkyl)-O-(C₁-C₆ alkyl); -(C₁-C₆ alkyl)-NH₂; -(C₁-C₆ alkyl)-NH-(C₁-C₆ alkyl); -(C₁-C₆ alkyl)-guanidine; -(C₁-C₆ alkyl)-C(O)OH; -(C₁-C₆ alkyl)-C(O)O-(C₁-C₆ alkyl); -(C₁-C₆ alkyl)-C(O)NH₂;

15 R¹⁵ is selected from the group consisting of acyl, alkylsulfonyl, and arylsulfonyl;

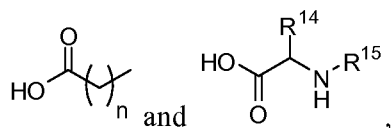
R¹⁸ is hydrogen, or R¹⁴ and R¹⁸ together with the atoms to which they are attached form a 4-7 membered ring; and stereoisomers, metabolites, and hydrates thereof.

[00122] In an exemplary embodiment, a compound may be represented by:



20 a second compound complexed with the first, wherein the second compound may be selected from the group consisting of:

- 49 -



wherein:

n may be an integer from 8-20;

R^{14} is selected from the group consisting of hydrogen; C_1 - C_6 alkyl; $-(C_1$ - C_6 alkyl)-phenyl; $-(C_1$ - C_6 alkyl)-phenol; $-(C_1$ - C_6 alkyl)-heteroaryl; $-(C_1$ - C_6 alkyl)-SH; $-(C_1$ - C_6 alkyl)-S- $(C_1$ - C_6 alkyl); $-(C_1$ - C_6 alkyl)-OH; $-(C_1$ - C_6 alkyl)-O- $(C_1$ - C_6 alkyl); $-(C_1$ - C_6 alkyl)- NH_2 ; $-(C_1$ - C_6 alkyl)-NH- $(C_1$ - C_6 alkyl); $-(C_1$ - C_6 alkyl)-guanidine; $-(C_1$ - C_6 alkyl)-C(O)OH; $-(C_1$ - C_6 alkyl)-C(O)O- $(C_1$ - C_6 alkyl); $-(C_1$ - C_6 alkyl)-C(O) NH_2 ;

R^{15} is selected from the group consisting of acyl, alkylsulfonyl, and arylsulfonyl;

R^{18} is hydrogen, or R^{14} and R^{18} together with the atoms to which they are attached form a 4-7 membered ring; and stereoisomers, metabolites, and hydrates thereof.

[00123] In some embodiments, acyl may be selected from the group consisting of acetyl, benzoyle, and 4-nitrobenzoyle.

[00124] In certain embodiments, arylsulfonyl may be toluenesulfonyl.

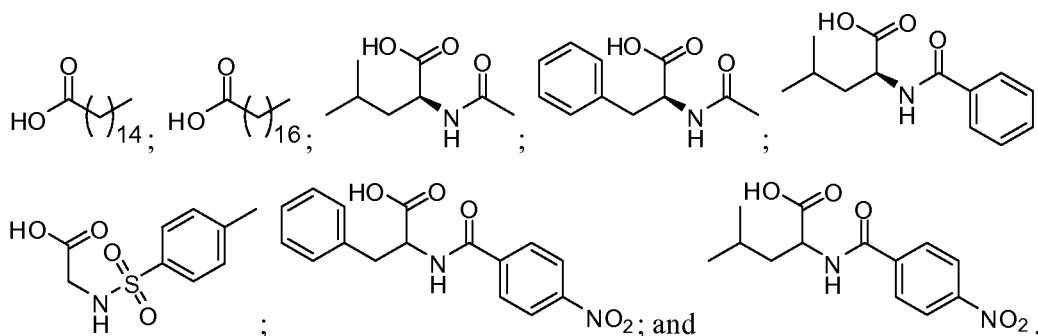
[00125] In some instances, R^{14} may be selected from the group consisting of hydrogen, 2-butanyl, and benzyl.

[00126] In some embodiments, n may be 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, or 20. In another embodiment, n may be selected from the group consisting of 14 and 16.

[00127] In some embodiments, the counterion may be an amino acid or peptide (e.g., a dipeptide, a tripeptide, or the like). For example, in some embodiments, the counterion may be an amino acid selected from, but not limited to, alanine, cysteine, selenocysteine, aspartic acid, glutamic acid, phenylalanine, glycine, histidine, isoleucine, lysine, leucine, methionine, asparagine, proline, glutamine, arginine, serine, threonine, valine, tryptophan, or tyrosine. The amino acid may be a D isomer, an L isomer, or a mixture of D and L isomers. Generally, the amine of the amino acid is modified. For example, the N-terminal amino group may be acylated (e.g., acetylated, benzoyleated, 4-nitrobenzoyleated, or the like) or sulfonylated (e.g., mesylated, tosylated, or the like).

[00128] In certain embodiments, the counterion may be selected from the group consisting of:

- 50 -

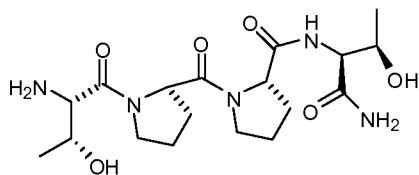


[00129] The compounds of the present disclosure and formulations thereof may have a plurality of chiral centers. Each chiral center may be independently *R*, *S*, or any mixture of *R* and *S*. For example, in some embodiments, a chiral center may have an *R*:*S* ratio of between about 100:0 and about 50:50, between about 100:0 and about 75:25, between about 100:0 and about 85:15, between about 100:0 and about 90:10, between about 100:0 and about 95:5, between about 100:0 and about 98:2, between about 100:0 and about 99:1, between about 0:100 and 50:50, between about 0:100 and about 25:75, between about 0:100 and about 15:85, between about 0:100 and about 10:90, between about 0:100 and about 5:95, between about 0:100 and about 2:98, between about 0:100 and about 1:99, between about 75:25 and 25:75, and about 50:50. Formulations of the disclosed compounds comprising a greater ratio of one or more isomers (i.e., *R* and/or *S*) may possess enhanced therapeutic characteristic relative to racemic formulations of a disclosed compounds or mixture of compounds.

[00130] Disclosed compounds may provide for efficient cation channel opening at the NMDA receptor, e.g. may bind or associate with the glutamate site of the NMDA receptor to assist in opening the cation channel. The disclosed compounds may be used to regulate (turn on or turn off) the NMDA receptor through action as an agonist.

[00131] The compounds as described herein may be glycine site NMDA receptor partial agonists. A partial agonist as used in this context will be understood to mean that at a low concentration, the analog acts as an agonist and at a high concentration, the analog acts as an antagonist. Glycine binding is not inhibited by glutamate or by competitive inhibitors of glutamate, and also does not bind at the same site as glutamate on the NMDA receptor. A second and separate binding site for glycine exists at the NMDA receptor. The ligand-gated ion channel of the NMDA receptor is, thus, under the control of at least these two distinct allosteric sites. Disclosed compounds may be capable of binding or associating with the glycine binding site of the NMDA receptor. In some embodiments, disclosed compounds may possess a potency that is 10-fold or greater than the activity of existing NMDA receptor glycine

site partial agonists. For example, disclosed compounds may possess a 10-fold to 20-fold enhanced potency compared to GLYX-13. GLYX-13 is represented by:



[00132] For example, provided herein are compounds that may be at least about 20-fold more potent as compared to GLYX-13, as measured by burst activated NMDA receptor-gated single neuron conductance (I_{NMDA}) in a culture of hippocampal CA1 pyramidal neurons at a concentration of 50 nM. In another embodiment, a provided compound may be capable of generating an enhanced single shock evoked NMDA receptor-gated single neuron conductance (I_{NMDA}) in hippocampal CA1 pyramidal neurons at concentrations of 100 nM to 1 μ M.

10 Disclosed compounds may have enhanced potency as compared to GLYX-13 as measured by
magnitude of long term potentiation (LTP) at Schaffer collateral-CA-1 synapses in *in vitro*
hippocampal slices.

[00133] The disclosed compounds may exhibit a high therapeutic index. The therapeutic index, as used herein, refers to the ratio of the dose that produces a toxicity in 50% of the population (i.e., TD₅₀) to the minimum effective dose for 50% of the population (i.e., ED₅₀). Thus, the therapeutic index = (TD₅₀):(ED₅₀). In some embodiments, a disclosed compound may have a therapeutic index of at least about 10:1, at least about 50:1, at least about 100:1, at least about 200:1, at least about 500:1, or at least about 1000:1.

[00134] The compounds described above may exhibit one or more advantageous properties over GLYX-13. For example, the compounds may be more stable than GLYX-13. For instance, in some embodiments, the compounds may have enhanced proteolytic stability, which may prevent or lower the rate of hydrolysis of one or more amide bonds in the compounds. In some embodiments, the cyclic compounds described above may be more proteolytically stable than GLYX-13. The enhanced stability of the compounds may be advantageous, for example, for prolonging the storage life of the compounds. The enhanced stability may also be beneficial for oral administration of the compounds. In some embodiments, the compounds may have enhanced oral bioavailability relative to GLYX-13.

- 52 -

[00135] In some embodiments, the cyclic compounds described above may be resistant to hydrolysis by peptide enzymes, may be bioreversible for esterase activity, and/or may have increased lipophilicity relative to GLYX-13.

[00136] In certain embodiments, the compounds contemplated above may be prodrugs.

5 That is, the compounds may be inactive or less active prior to metabolism *in vivo* into an active agent. In some instances, the compounds may hydrolyze to form the active agent. For example, hydrolysis may occur at a terminal amide bond, a terminal ester bond, a terminal carbamate bond, and/or a terminal carbonate bond.

Compositions

10 [00137] In other aspects, formulations and compositions comprising the disclosed compounds and optionally a pharmaceutically acceptable excipient are provided. In some embodiments, a contemplated formulation comprises a racemic mixture of one or more of the disclosed compounds.

[00138] Contemplated formulations may be prepared in any of a variety of forms for use.
15 By way of example, and not limitation, the compounds may be prepared in a formulation suitable for oral administration, subcutaneous injection, or other methods for administering an active agent to an animal known in the pharmaceutical arts.

[00139] Amounts of a disclosed compound as described herein in a formulation may vary according to factors such as the disease state, age, sex, and weight of the individual.
20 Dosage regimens may be adjusted to provide the optimum therapeutic response. For example, a single bolus may be administered, several divided doses may be administered over time or the dose may be proportionally reduced or increased as indicated by the exigencies of the therapeutic situation. It is especially advantageous to formulate parenteral compositions in dosage unit form for ease of administration and uniformity of dosage. Dosage unit form as used
25 herein refers to physically discrete units suited as unitary dosages for the mammalian subjects to be treated; each unit containing a predetermined quantity of active compound calculated to produce the desired therapeutic effect in association with the required pharmaceutical carrier.

[00140] The specification for the dosage unit forms of the invention are dictated by and directly dependent on (a) the unique characteristics of the compound selected and the particular
30 therapeutic effect to be achieved, and (b) the limitations inherent in the art of compounding such an active compound for the treatment of sensitivity in individuals.

- 53 -

[00141] Therapeutic compositions typically must be sterile and stable under the conditions of manufacture and storage. The composition can be formulated as a solution, microemulsion, liposome, or other ordered structure suitable to high drug concentration. The carrier can be a solvent or dispersion medium containing, for example, water, ethanol, polyol (for example, glycerol, propylene glycol, and liquid polyethylene glycol, and the like), and suitable mixtures thereof. The proper fluidity can be maintained, for example, by the use of a coating such as lecithin, by the maintenance of the required particle size in the case of dispersion and by the use of surfactants. In many cases, it will be preferable to include isotonic agents, for example, sugars, polyalcohols such as mannitol, sorbitol, or sodium chloride in the composition. Prolonged absorption of the injectable compositions can be brought about by including in the composition an agent which delays absorption, for example, monostearate salts and gelatin.

[00142] The compounds can be administered in a time release formulation, for example in a composition which includes a slow release polymer. The compounds can be prepared with carriers that will protect the compound against rapid release, such as a controlled release formulation, including implants and microencapsulated delivery systems. Biodegradable, biocompatible polymers can be used, such as ethylene vinyl acetate, polyanhydrides, polyglycolic acid, collagen, polyorthoesters, polylactic acid and polylactic, polyglycolic copolymers (PLG). Many methods for the preparation of such formulations are generally known to those skilled in the art.

[00143] Sterile injectable solutions can be prepared by incorporating the compound in the required amount in an appropriate solvent with one or a combination of ingredients enumerated above, as required, followed by filtered sterilization. Generally, dispersions are prepared by incorporating the active compound into a sterile vehicle which contains a basic dispersion medium and the required other ingredients from those enumerated above. In the case of sterile powders for the preparation of sterile injectable solutions, the preferred methods of preparation are vacuum drying and freeze-drying which yields a powder of the active ingredient plus any additional desired ingredient from a previously sterile-filtered solution thereof.

[00144] In accordance with an alternative aspect of the invention, a compound may be formulated with one or more additional compounds that enhance the solubility of the compound.

Methods

[00145] Methods for treating cognitive disorders and for enhancing learning are provided. Such methods include administering a pharmaceutically acceptable formulation of one or more of the disclosed compounds to a patient in need thereof. Also contemplated are
5 methods of treating patients suffering from, memory deficits associated with aging, schizophrenia, special learning disorders, seizures, post-stroke convulsions, brain ischemia, hypoglycemia, cardiac arrest, epilepsy, migraine, as well as Huntington's, Parkinson's and Alzheimer's disease.

[00146] Other methods contemplated include the treatment of cerebral ischemia, stroke,
10 brain trauma, brain tumors, acute neuropathic pain, chronic neuropathic pain, sleep disorders, drug addiction, depression, certain vision disorders, ethanol withdrawal, anxiety, memory and learning disabilities, autism, epilepsy, AIDS dementia, multiple system atrophy, progressive supra-nuclear palsy, Friedrich's ataxia, Down's syndrome, fragile X syndrome, tuberous sclerosis, olivio-ponto-cerebellar atrophy, cerebral palsy, drug-induced optic neuritis,
15 peripheral neuropathy, myelopathy, ischemic retinopathy, diabetic retinopathy, glaucoma, cardiac arrest, behavior disorders, impulse control disorders, Alzheimer's disease, memory loss that accompanies early stage Alzheimer's disease, attention deficit disorder, ADHD, schizophrenia, amelioration of opiate, nicotine addiction, ethanol addition, traumatic brain injury, spinal cord injury, post-traumatic stress syndrome, and Huntington's chorea.

20 [00147] In yet another aspect, a method for enhancing pain relief and for providing analgesia to an animal is provided.

[00148] In certain embodiments, methods for treating schizophrenia are provided. For example, paranoid type schizophrenia, disorganized type schizophrenia (i.e., hebephrenic schizophrenia), catatonic type schizophrenia, undifferentiated type schizophrenia, residual type
25 schizophrenia, post-schizophrenic depression, and simple schizophrenia may be treated using the methods and compositions contemplated herein. Psychotic disorders such as schizoaffective disorders, delusional disorders, brief psychotic disorders, shared psychotic disorders, and psychotic disorders with delusions or hallucinations may also be treated using the compositions contemplated herein.

30 [00149] Paranoid schizophrenia may be characterized where delusions or auditory hallucinations are present, but thought disorder, disorganized behavior, or affective flattening

- 55 -

are not. Delusions may be persecutory and/or grandiose, but in addition to these, other themes such as jealousy, religiosity, or somatization may also be present.

[00150] Disorganized type schizophrenia may be characterized where thought disorder and flat affect are present together.

5 [00151] Catatonic type schizophrenia may be characterized where the subject may be almost immobile or exhibit agitated, purposeless movement. Symptoms can include catatonic stupor and waxy flexibility.

[00152] Undifferentiated type schizophrenia may be characterized where psychotic symptoms are present but the criteria for paranoid, disorganized, or catatonic types have not
10 been met.

[00153] Residual type schizophrenia may be characterized where positive symptoms are present at a low intensity only.

[00154] Post-schizophrenic depression may be characterized where a depressive episode arises in the aftermath of a schizophrenic illness where some low-level schizophrenic
15 symptoms may still be present.

[00155] Simple schizophrenia may be characterized by insidious and progressive development of prominent negative symptoms with no history of psychotic episodes.

[00156] In some embodiments, methods are provided for treating psychotic symptoms that may be present in other mental disorders, including, but not limited to, bipolar disorder,
20 borderline personality disorder, drug intoxication, and drug-induced psychosis.

[00157] In another embodiment, methods for treating delusions (e.g., "non-bizarre") that may be present in, for example, delusional disorder are provided.

[00158] Also provided are methods for treating social withdrawal in conditions including, but not limited to, social anxiety disorder, avoidant personality disorder, and
25 schizotypal personality disorder.

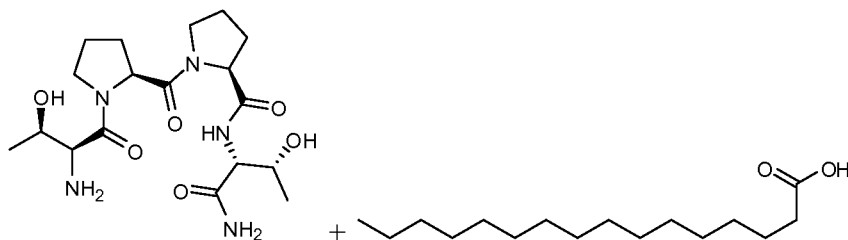
[00159] Additionally, methods are provided for treating obsessive-compulsive disorder (OCD).

EXAMPLES

[00160] The following examples are provided for illustrative purposes only, and are not intended to limit the scope of the disclosure.

Example 1 – Preparation of GLYX-13 – Palmitic Acid Complex (NRX-3001).

Scheme A. Complexation of GLYX-13 and Palmitic Acid.

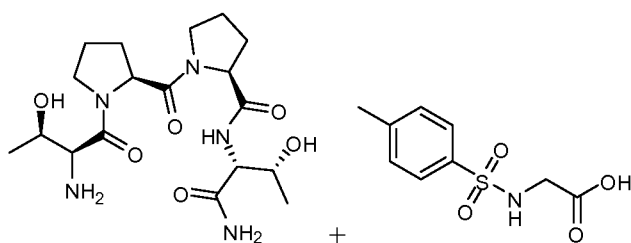


S.No	Raw Material	Qty.	Unit	M.W.	Moles	Mole Ratio
1	GLYX-13	41.3	mg	413.23	1 mmol	1
2	Palmitic acid	76.8	mg	256.24	3 mmol	3
3	MeOH	5	mL	-	-	-
4	Diethyl ether	10	mL	-	-	-

- 5 **[00161]** GLYX-13 (41.3 mg, 1 mmol) and Palmitic acid (76.8 mg, 3 mmol) in MeOH (5 mL) were stirred in a RB flask for 30 minutes at room temperature. Methanol was removed at room temperature and then diethyl ether was added to the crude compound. The crude compound in diethyl ether was stirred at room temperature for 15 minutes. The organic solvent was distilled off to get the free flowing solid having melting point 50 – 60 °C. The solid
- 10 compound was analyzed by ¹H NMR, HPLC, PXRD, DSC and TGA.

Example 2 – Preparation of GLYX-13 – N-p-tosylglycine Complex (NRX-3002).

Scheme B. Complexation of GLYX-13 and N-p-tosylglycine.



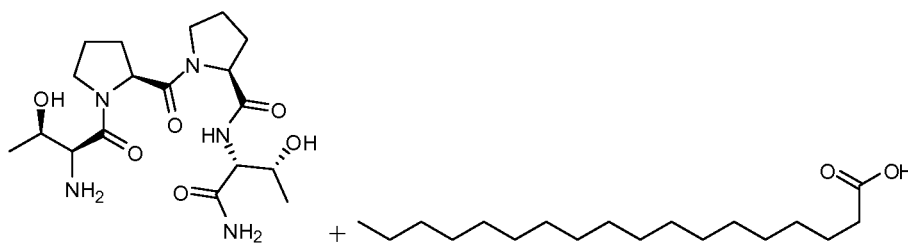
S.No	Raw Material	Qty.	Unit	M.W.	Moles	Mole Ratio
1	GLYX-13	41.3	mg	413.23	1 mmol	1
2	N-P-Tosylglycine	22.9	mg	229.25	1 mmol	1
3	MeOH	5	mL	-	-	-
4	Diethyl ether	10	mL	-	-	-

- 57 -

[00162] GLYX-13 (41.3 mg, 1 mmol) and N-*P*-Tosylglycine (22.9 mg, 1 mmol) in MeOH (5 mL) were stirred in a RB flask for 30 minutes at room temperature. Methanol was removed at room temperature and then diethyl ether was added to the crude compound. The crude compound in diethyl ether was stirred at room temperature for 15 minutes. The organic solvent was distilled off to get the free flowing solid having melting point 90 – 110 °C. The solid compound was analyzed by IR, ¹H NMR, HPLC, PXRD, DSC and TGA.

Example 3 – Preparation of GLYX-13 – Stearic Acid Complex (NRX-3003).

Scheme C. Complexation of GLYX-13 and Stearic Acid.



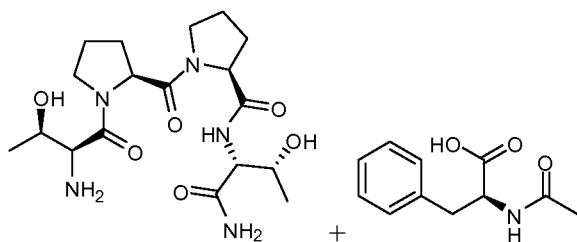
S.No	Raw Material	Qty.	Unit	M.W.	Moles	Mole Ratio
1	GLYX-13	41.3	mg	413.23	1 mmol	1
2	Stearic acid	85.2	mg	284.48	3 mmol	3
3	MeOH	5	mL	-	-	-
4	Diethyl ether	10	mL	-	-	-

[00163] GLYX-13 (41.3 mg, 1 mmol) and Stearic acid (85.2 mg, 3 mmol) in MeOH (5 mL) were stirred in a RB flask for 30 minutes at room temperature. Methanol was removed at room temperature and then diethyl ether was added to the crude compound. The crude compound in diethyl ether was stirred at room temperature for 15 minutes. The organic solvent was distilled off to get the free flowing solid having melting point 55-90 °C. The solid compound was analyzed by IR, ¹H NMR, HPLC, PXRD, DSC and TGA.

Example 4 – Preparation of GLYX-13 – N-acetyl-L-phenylalanine Complex (NRX-3004).

Scheme D. Complexation of GLYX-13 and N-acetyl-L-phenylalanine.

- 58 -



S.No	Raw Material	Qty.	Unit	M.W.	Moles	Mole Ratio
1	GLYX-13	41.3	mg	413.23	1 mmol	1
2	N-acetyl-L-phenylalanine	41.4	mg	207.23	2 mmol	2
3	MeOH	5	mL	-	-	-
4	Diethyl ether	10	mL	-	-	-

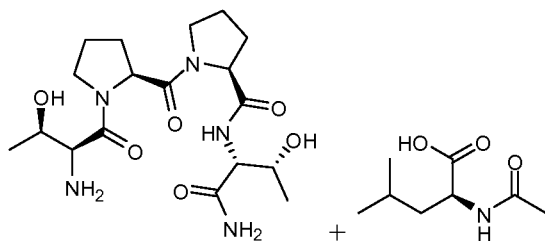
[00164] GLYX-13 (41.3 mg, 1 mmol) and N-acetyl-L-phenylalanine (41.4 mg, 2 mmol) in MeOH (5 mL) were stirred in a RB flask for 30 minutes at room temperature. Methanol was removed at room temperature and then diethyl ether was added to the crude compound. The crude compound in diethyl ether was stirred at room temperature for 15 minutes. The organic solvent was distilled off to get the free flowing solid having melting point 90-120 °C. The solid compound was analyzed by IR, ¹H NMR, HPLC, PXRD, DSC and TGA.

[00165] ¹H NMR: (400MHz, DMSO): FIG. 1 shows the ¹H NMR spectrum for NRX-3004.

[00166] IR: FIG. 2 shows the IR spectrum for NRX-3004.

Example 5 – Preparation of GLYX-13 – N-acetyl-L-leucine Complex (NRX-3005).

Scheme E. Complexation of GLYX-13 and N-acetyl-L-leucine.



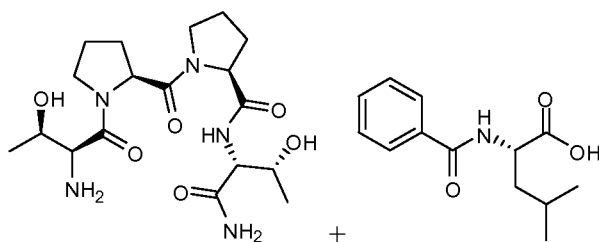
S.No	Raw Material	Qty.	Unit	M.W.	Moles	Mole Ratio
1	GLYX-13	41.3	mg	413.23	1 mmol	1
2	N-Acetyl-L-leucine	34.6	mg	173.21	2 mmol	2
3	MeOH	5	mL	-	-	-

S.No	Raw Material	Qty.	Unit	M.W.	Moles	Mole Ratio
4	Diethyl ether	10	mL	-	-	-

[00167] GLYX-13 (41.3 mg, 1 mmol) and N-Acetyl-L-leucine (34.6 mg, 2 mmol) in MeOH (5 mL) were stirred in a RB flask for 30 minutes at room temperature. Methanol was removed at room temperature and then diethyl ether was added to the crude compound. The crude compound in diethyl ether was stirred at room temperature for 15 minutes. The organic solvent was distilled off to get the free flowing solid having melting point 90-110 °C. The solid compound was analyzed by IR, ¹H NMR, HPLC, PXRD, DSC and TGA.

Example 6 – Preparation of GLYX-13 – N-benzoyl-L-leucine Complex (NRX-3006).

Scheme F. Complexation of GLYX-13 and N-benzoyl-L-leucine.



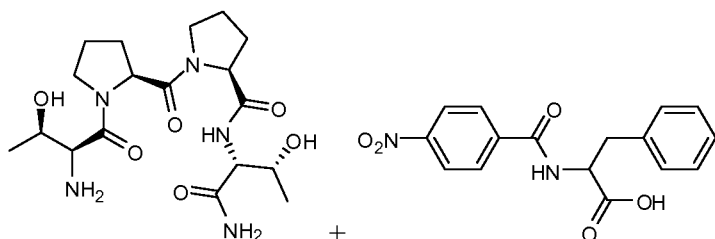
S.No	Raw Material	Qty.	Unit	M.W.	Moles	Mole Ratio
1	GLYX-13	41.3	mg	413.23	1 mmol	1
2	N-Benzoyl-L-leucine	23.5	mg	235.28	1 mmol	1
3	MeOH	5	mL	-	-	-
4	Diethyl ether	10	mL	-	-	-

[00168] GLYX-13 (41.3 mg, 1 mmol) and N-Benzoyl-L-leucine (23.5 mg, 1 mmol) in MeOH (5 mL) were stirred in a RB flask for 30 minutes at room temperature. Methanol was removed at room temperature and then diethyl ether was added to the crude compound. The crude compound in diethyl ether was stirred at room temperature for 15 minutes. The organic solvent was distilled off to get the free flowing solid having melting point 90-110 °C. The solid compound was analyzed by IR, ¹H NMR, HPLC, PXRD, DSC and TGA.

Example 7 – Preparation of GLYX-13 – 2-(4-nitrobenzamido)-3-phenylpropanoic acid Complex (NRX-3007).

Scheme G. Complexation of GLYX-13 and 2-(4-nitrobenzamido)-3-phenylpropanoic acid.

- 60 -



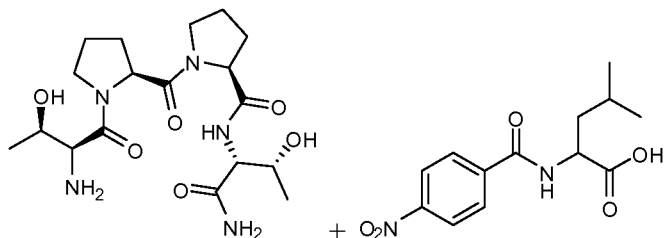
S.No	Raw Material	Qty.	Unit	M.W.	Moles	Mole Ratio
1	GLYX-13	41.3	mg	413.23	1 mmol	1
2	2-(4-Nitrobenzamido)-3-phenylpropanoic acid	31.4	mg	314.09	1 mmol	1
3	MeOH	5	mL	-	-	-
4	Diethyl ether	10	mL	-	-	-

[00169] GLYX-13 (41.3 mg, 1 mmol) and 2-(4-nitrobenzamido)-3-phenylpropanoic acid (31.4 mg, 1 mmol) in MeOH (5 mL) were stirred in a RB flask for 30 minutes at room

5 temperature. Methanol was removed at room temperature and then diethyl ether was added to the crude compound. The crude compound in diethyl ether was stirred at room temperature for 15 minutes. The organic solvent was distilled off to get the free flowing solid having melting point 90-110 °C. The solid compound was analyzed by IR, ¹H NMR, HPLC, PXRD, DSC and TGA.

10 Example 8 – Preparation of GLYX-13 – 4-methyl-2-(4-nitrobenzamido)-pentanoic acid Complex (NRX-3008).

Scheme H. Complexation of GLYX-13 and 4-methyl-2-(4-nitrobenzamido)-pentanoic acid.



S.No	Raw Material	Qty.	Unit	M.W.	Moles	Mole Ratio
1	GLYX-13	41.3	mg	413.23	1 mmol	1
2	4-Methyl-2-(4-nitrobenzamido)pentanoic acid	28	mg	280.11	1 mmol	1

- 61 -

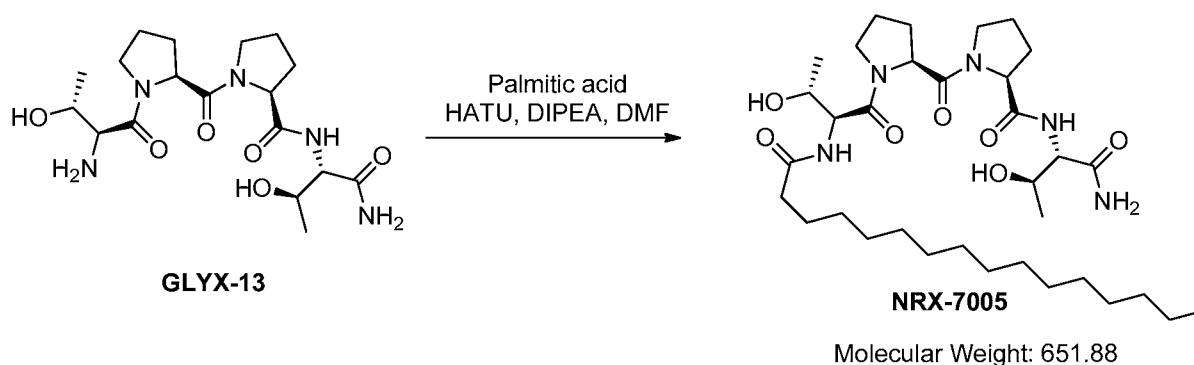
3	MeOH	5	mL	-	-	-
4	Diethyl ether	10	mL	-	-	-

[00170] GLYX-13 (41.3mg, 1 mmol) and 4-Methyl-2-(4-nitrobenzamido) pentanoic acid (28 mg, 1 mmol) in MeOH (5mL) were stirred in a RB flask for 30 minutes at room temperature. Methanol was removed at room temperature and then diethyl ether was added to the crude compound. The crude compound in diethyl ether was stirred at room temperature for 15 minutes. The organic solvent was distilled off to get the free flowing solid having melting point 80-110 °C. The solid compound was analyzed by IR, ¹H NMR, HPLC, PXRD, DSC and TGA.

[00171] ¹H NMR: (400MHz, DMSO): FIG. 3 shows the ¹H NMR spectrum for NRX-3008.

Example 9 – Preparation of GLYX-13 coupled to palmitic acid (NRX-7005).

Scheme I. Synthesis of NRX-7005.



[00172] GLYX-13 (58 mg, 1.4 mmol), palmitic acid (30 mg, 1.17 mmol), and DIPEA (45.7 mg, 3.5 mmol) were dissolved in DMF (5 mL) and cooled to 0 °C. HATU (111 mg, 2.93 mmol) was added to the above reaction mixture at 0 °C. The reaction mixture was stirred at rt for 12 h. After the completion of starting materials, the reaction mixture was diluted with water (2 x 5 mL). The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2 x 25 mL), washed with brine solution (25 mL) and dried over anhydrous Na₂SO₄. Evaporation of the solvent furnished the crude product, which was purified by column chromatography (100-200 mesh silica gel, 20% EtOAc in hexane) to yield 20 mg of the palmitic acid coupled GLYX-13 **NRX-7005** as a gummy solid.

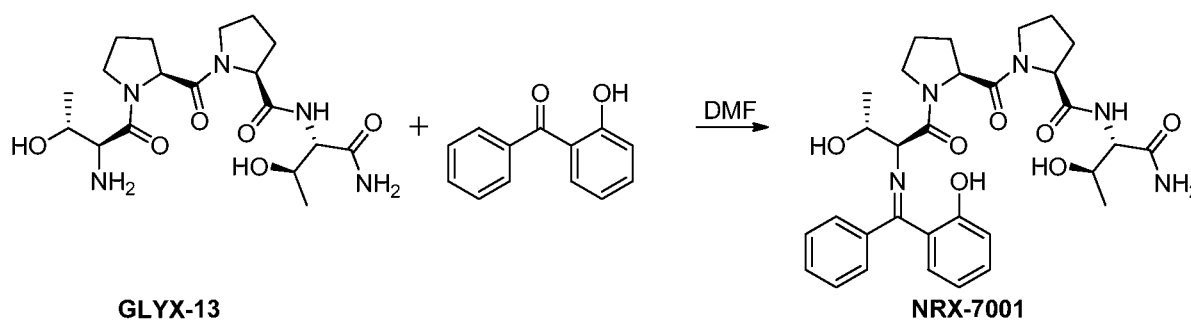
- 62 -

[00173] ^1H NMR: (400MHz, CDCl_3): FIG. 4 shows the ^1H NMR spectrum for NRX-7005.

[00174] Mass m/z: 652.5 [$\text{M}^+ + 1$].

Example 10 – Preparation of GLYX-13 coupled to 2-hydroxybenzophenone (NRX-7001).

5 Scheme J. Synthesis of NRX-7001.



[00175] To a stirred solution of **GLYX-13** (110 mg, 0.26 mmol) in DMF (4 mL), diisopropyl ethyl amine (DIPEA) (100 μL) and 2-hydroxybenzophenone (105 mg, 0.53 mmol) were added and stirred at room temperature for 48 h. After completion of the reaction the volatiles were evaporated under reduced pressure to furnish the crude product which was purified by preparative HPLC to furnish **NRX-7001** (50 mg, 32 %).

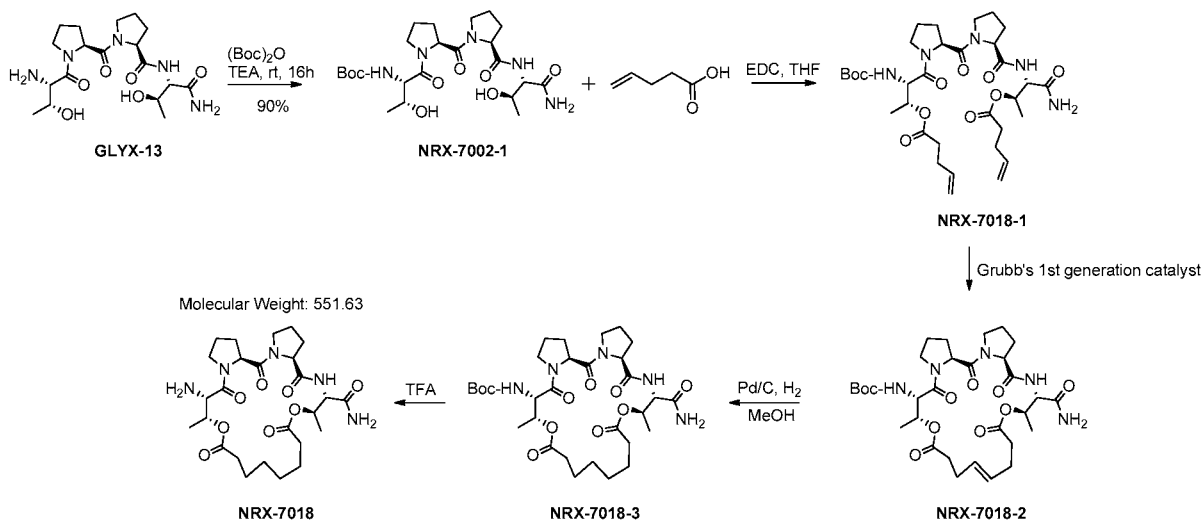
[00176] ^1H NMR: (400MHz, CDCl_3): δ 7.71 (d, 1H), 7.51 (d, 4H), 7.28-7.18 (m, 6H), 6.98 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.76(d, 1H), 6.66-6.61 (m, 1H), 5.90 (d, 1H), 4.58 (t, 2H), 4.44 (t, 4H), 4.37-4.30 (m, 2H), 4.09 (q, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.82-3.54 (m, 5H), 3.50-3.41 (m, 2H), 2.85-2.81 (m, 1H), 1.62 (m, 5H), 1.39-1.22 (m, 6H).

[00177] Mass m/z: 594.3 [$\text{M}^+ + 1$].

Example 11 – Preparation of NRX-7018.

Scheme K. Synthesis of NRX-7018.

- 63 -



Synthesis of NRX-7002-1

- [00178] To a solution of **GLYX-13** (100 mg, 0.24 mmol) in 1,4-dioxane (5 mL), (Boc)₂O (0.08 mL, 0.36 mmol) and TEA (0.06 mL, 0.48 mmol) were added and stirred for 16 h at room temperature. After completion of the starting materials as indicated by TLC, volatiles were evaporated under reduced pressure, which up on trituration with *n*-Hexanes furnished **NRX-7002-1** (110 mg, 90 %) as a white solid.

Synthesis of NRX-7018-1

- [00179] To a stirred solution of **NRX-7002-1** (250 mg, 0.487 mmol) in THF (8 mL), 4-pentenoic acid (146 mg, 0.16 mL, 1.46 mmol) was added at ambient temperature. To the same reaction mixture, diisopropylethylamine (0.5 mL, 2.92 mmol) followed by EDC.HCl (372 mg, 1.949 mmol) and a catalytic amount of DMAP were added and stirring continued overnight. The volatiles were removed under reduced pressure, the residue was dissolved in ethyl acetate (25 mL) and washed with water (2 x 10 mL), 5% aqueous citric acid solution (2 x 10 mL), 5% sodium bicarbonate solution (1 x 15 mL) and brine (10 mL). The organic layer was dried over anhydrous sodium sulphate and concentrated *in vacuo* to afford **NRX-7018-1** (290 mg, yield 87%) as a white solid.

Synthesis of NRX-7018-2

- [00180] To a stirred solution of **NRX-7018-1** (200mg, 0.295mmol) in DCM (600 mL), 1st generation Grubb's (5 mol %) catalyst was added at ambient temperature. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 3 days. After completion of the reaction, DCM was concentrated to 30 mL, filtered through a celite pad, and washed with DCM (30 mL). The filtrates were concentrated to afford a crude reaction mixture. The crude compound was

- 64 -

purified by column chromatography using 5% methanol in DCM as eluent to afford **NRX-7018-2** (310 mg, yield 88%).

Synthesis of NRX-7018-3

[00181] To a stirred solution of **NRX-7018-2** (200 mg, 0.308 mmol) in methanol (8 mL)
5 at room temperature was added 10% palladium on carbon (20 mg). The stirring was continued under hydrogen pressure for 18 hrs. After completion of the reaction, the reaction mass was filtered over a celite pad, washed with methanol (20 mL), and the filtrates concentrated under reduced pressure. The crude compound was purified over column chromatography using silica gel (100-200 mesh) and 3% methanol in DCM as eluent to afford **NRX-7018-3** (60 mg, yield
10 30%) as an off-white solid.

Synthesis of NRX-7018

[00182] To a stirred solution of **NRX-7018-3** (55 mg, 0.084 mmol) in DCM (2.4 mL) at 0 °C was added 5% methanolic HCl (0.6 mL) and the solution was slowly warmed to room temperature and stirred for 2 hours. After completion of the reaction, excess volatiles were
15 removed under reduced pressure. The crude compound was triturated with diethyl ether and dried *in vacuo* to afford **NRX-7018** (50 mg, yield 89.4%) as a white solid.

[00183] ¹H-NMR: (400MHz, CD₃OD): δ 5.48 (s, 1H), 5.31-5.26 (m, 2H), 4.68 (s, 1H), 4.57-4.46 (m, 3H), 4.17 (s, 1H), 3.82-3.30 (m, 5H), 2.33 (d, 6H), 2.06 (d, 5H), 1.92 (s, 1H), 1.62 (m, 5H), 1.39-1.22 (m, 11H).

20 [00184] Mass m/z: 552.3 [M⁺+1].

Example 12 – [³H] MK-801 Binding Assay

[00185] This example demonstrates a [³H] MK-801 binding assay that may be used to assess agonistic and/or antagonistic properties of candidate NMDA receptor modulators.

[00186] Crude synaptic membranes were prepared from rat forebrains as described in
25 Moskal et al. (2001), "The use of antibody engineering to create novel drugs that target N-methyl-D-aspartate receptors," Curr. Drug Targets, 2:331-45. Male 2-3 month old rats were decapitated without anesthesia by guillotine, and the brains were rapidly removed (~90 sec) and whole cortex and hippocampus dissected on an ice cold platform, frozen on dry ice, and stored at -80 °C. Samples were homogenized in 20 volumes of ice cold 5 mM Tris-HCl pH 7.4 by
30 Brinkman Polytron and pelleted 48,000 x g for 20 min at 4 °C, and washed an additional 3 times as described above. Membranes were then resuspended in 5 mM EDTA and 15 mM

- 65 -

Tris-HCl pH 7.4 and incubated for 1 hr at 37 °C, membranes pelleted at 48,000 x g for 20 min at 4°C, snap frozen in liquid nitrogen, and stored at -80 °C. On the day of the experiment, membranes were thawed at room temperature and washed an additional 7 times in ice cold 5 mM Tris-HCl (pH 7.4) as described above. After the last wash, membranes were resuspended
 5 in assay buffer (5 mM Tris-acetate pH 7.4), and protein content was determined by the BCA assay.

[00187] [3H] MK-801 binding assays were preformed as described in Urwyler et al. (2009), "Drug design, in vitro pharmacology, and structure-activity relationships of 3-acylamino-2-aminopropionic acid derivatives, a novel class of partial agonists at the glycine
 10 site on the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor complex," J. Med. Chem., 52:5093-10. Membrane protein (200 µg) was incubated with varying concentrations of the test compounds (10^{-3} - 10^{-17} M) with 50 µM glutamate for 15 min at 23 °C. Assay tubes were then incubated under non-equilibrium conditions with [3H]MK-801 (5 nM; 22.5 Ci / mmol) for 15 min at 23 °C followed by filtration through Whatman GF/B filters using a Brandel M-24R Cell Harvester.
 15 Then the tubes were washed three times with assay buffer (5 mM Tris-acetate PH 7.4), and the filters were analyzed by liquid scintillation to calculate the disintegrations per minute (DPM). Zero levels were determined in the absence of any glycine ligand and in the presence of 30 µM 5,7-Dichlorokynurenic acid (5,7-DCKA). Maximal stimulation was measured in the presence of 1 mM glycine. 50 µM glutamate was present in all samples.

20 [00188] For each data point (i.e., a single concentration of the test compound), the % maximal [3H] MK-801 binding was calculated by the following formula:

$$[00189] \quad \% \text{ maximal } [^3\text{H}] \text{ MK-801 binding} = ((\text{DPM}_{(\text{test compound})} - \text{DPM}_{5,7\text{-DCKA}}) / (\text{DPM}_{1 \text{ mM glycine}} - \text{DPM}_{5,7\text{-DCKA}})) \times 100\%$$

[00190] The efficacy for each compound, expressed as the % increase in [3H] MK-801
 25 binding, is calculated by fitting the data to a "log(agonist) vs. response (three parameters)" equation using Graph Pad Prism, with the efficacy for the test compound being the best-fit top value.

Example 13 – NMDA Receptor (NMDAR) Currents

[00191] This example demonstrates an assay for determining the effect of test
 30 compounds on NMDAR currents.

- 66 -

[00192] Experiments were conducted on hippocampal slices from 14-18 day old Sprague-Dawley rats as described in Zhang et al. (2008) "A NMDA receptor glycine site partial agonist, GLYX-13, simultaneously enhances LTP and reduces LTD at Schaffer collateral-CA1 synapses in hippocampus," *Neuropharmacology*, 55:1238-50. Whole cell recordings were obtained from CA1 pyramidal neurons voltage clamped at -60mV , in slices perfused with (artificial cerebrospinal fluid) ACSF containing 0 mM $[\text{Mg}^{2+}]$ and 3 mM $[\text{Ca}^{2+}]$, plus $10\text{ }\mu\text{M}$ bicuculline and $20\text{ }\mu\text{M}$ CNQX to pharmacologically isolate NMDAR-dependent excitatory postsynaptic currents (EPSCs). Varying concentrations of test compound (10 nM to $1\text{ }\mu\text{M}$) were bath applied and Schaffer collateral fibers were stimulated with single electrical pulses ($80\text{ }\mu\text{s}$ duration) once every 30 s . NMDAR EPSCs were characterized by long rise and decay times, and were fully blocked at the end of each experiment by bath application of the NMDAR-specific antagonist D-2-amino-5-phosphonopentanoic acid (D-AP5; $50\text{ }\mu\text{M}$). The efficacy of a test compound was calculated as the % increased in NMDAR current from the baseline. The baseline was measured as the NMDAR current before the test compound was applied.

Example 14 – Long-term potentiation (LTP) assay

[00193] This example demonstrates an assay for determining the effect of test compounds on LTP.

[00194] Hippocampal slices from 14-18 day old Sprague-Dawley rats were transferred to an interface recording chamber and continuously perfused at 3 ml/min with oxygenated ACSF at $32 \pm 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Low resistance recording electrodes were made from thin-walled borosilicate glass ($1\text{--}2\text{ M}\Omega$ after filling with ACSF) and inserted into the apical dendritic region of the Schaffer collateral termination field in stratum radiatum of the CA1 region to record field excitatory postsynaptic potentials (fEPSPs). A bipolar stainless steel stimulating electrode (FHC Co.) was placed on Schaffer collateral-commissural fibers in CA3 stratum radiatum, and constant current stimulus intensity adjusted to evoke approximately half-maximal fEPSPs once each 30 s ($50\text{--}100\text{ pA}$; 100 ms duration). fEPSP slope was measured by linear interpolation from $20\%\text{--}80\%$ of maximum negative deflection, and slopes confirmed to be stable to within $\pm 10\%$ for at least 10 min before commencing an experiment. Long-term potentiation (LTP) was induced by a high frequency stimulus train ($3 \times 100\text{ Hz}/500\text{ ms}$; arrow) at Schaffer collateral-CA1 synapses in control (vehicle), untreated slices, or slices pre-treated with test compound (10 nM to $100\text{ }\mu\text{M}$). Signals were recorded using a Multiclamp 700B amplifier and digitized with a Digidata 1322 (Axon Instruments, Foster City, CA). Data were analyzed using pClamp

- 67 -

software (version 9, Axon Instruments) on an IBM-compatible personal computer. The efficacy was calculated as the % increase in long-term potentiation measured for slices pre-treated with test compound as compared to vehicle.

Example 15 – Porsolt test

5 [00195] This example demonstrates the Porsolt test for assessing test compounds for antidepressant activity.

[00196] Experiments were conducted as described in Burgdorf et al. (2009) “The effect of selective breeding for differential rates of 50-kHz ultrasonic vocalizations on emotional behavior in rats,” Devel. Psychobiol., 51:34-46. Male Sprague-Dawley rats (2-3 month old)
10 were dosed with test compound (0.3 to 30 mg/kg ; intravenously via tail vein injection, or per os via gastric gavage) or vehicle (1 ml/kg sterile saline, or 1 ml/kg DMSO for 2,5-diazaspiro[3.4]octan-1-one) in a blind manner 1 hr before testing. Animals were placed in a 46 cm tall x 20 cm in diameter clear glass tube filled to 30 cm with tap water at room temperature (23°C ± 0.5 °C) for 5 min on the test day. All animals were towel dried after each swimming
15 session by the experimenter. Water was changed after every other animal. Animals were videotaped and total duration (sec) of floating behavior (as defined as the minimal movement required in order to maintain the animal’s head above the water) was quantified by a blind experimenter.

EQUIVALENTS

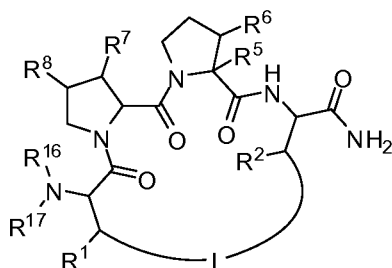
[00197] Those skilled in the art will recognize, or be able to ascertain using no more than
20 routine experimentation, many equivalents to the specific embodiments of the invention described herein. Such equivalents are intended to be encompassed by the following claims.

INCORPORATION BY REFERENCE

[00198] The entire contents of all patents, published patent applications, websites, and other references cited herein are hereby expressly incorporated herein in their entireties by reference.

What is claimed is:

1. A peptidyl compound of the formula:



2
3 wherein:

4 R^1 and R^2 are independently selected from the group consisting of hydrogen; halogen;
5 cyclic or acyclic, substituted or unsubstituted, branched or unbranched aliphatic; cyclic or
6 acyclic, substituted or unsubstituted, branched or unbranched heteroaliphatic; substituted or
7 unsubstituted aryl; substituted or unsubstituted heteroaryl; $-OR^x$; $-NO_2$; $-N_3$; $-CN$; $-SCN$; $-SR^x$;
8 $-C(O)R^x$; $-CO_2(R^x)$; $-C(O)N(R^x)_2$; $-C(NR^x)N(R^x)_2$; $-OC(O)R^x$; $-OCO_2R^x$; $-OC(O)N(R^x)_2$; $-$
9 $N(R^x)_2$; $-SOR^x$; $-S(O)_2R^x$; $-NR^xC(O)R^x$; $-NR^xC(O)N(R^x)_2$; $-NR^xC(O)OR^x$; $-NR^xC(NR^x)N(R^x)_2$;
10 and $-C(R^x)_3$; wherein each occurrence of R^x is independently selected from the group consisting
11 of hydrogen; halogen; acyl; optionally substituted aliphatic; optionally substituted
12 heteroaliphatic; optionally substituted aryl; and optionally substituted heteroaryl;

13 R^5 and R^6 are independently selected from the group consisting of $-Q-Ar$ and hydrogen;
14 wherein Q is independently selected from the group consisting of cyclic or acyclic, substituted
15 or unsubstituted, branched or unbranched aliphatic; cyclic or acyclic, substituted or
16 unsubstituted, branched or unbranched heteroaliphatic; and a bond; and wherein Ar is selected
17 from the group consisting substituted or unsubstituted aryl, and substituted or unsubstituted
18 heteroaryl; or R^5 and R^6 , together with the atoms to which they are attached, form a substituted
19 or unsubstituted 4-6 membered heterocyclic or cycloalkyl ring;

20 R^7 and R^8 are independently selected from the group consisting of hydrogen; halogen;
21 hydroxyl; substituted or unsubstituted C_1-C_6 alkyl; substituted or unsubstituted C_1-C_6 alkoxy;
22 and substituted or unsubstituted aryl; or R^7 and R^8 , together with the atoms to which they are
23 attached, form a substituted or unsubstituted 4-6 membered heterocyclic or cycloalkyl ring;

24 R^{16} and R^{17} are independently selected from the group consisting of hydrogen; C_1-C_6
25 alkyl, optionally substituted by one or more substituents each independently selected from the
26 group consisting of halogen, oxo, and hydroxyl; C_{2-6} alkenyl, optionally substituted by one or

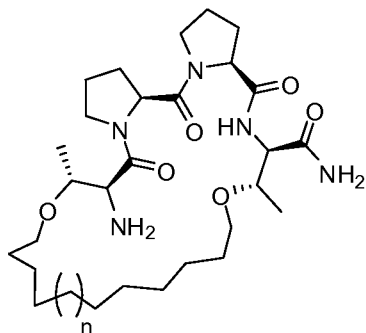
27 more substituents each independently selected from the group consisting of halogen, oxo, and
 28 hydroxyl; C₂₋₆alkynyl, optionally substituted by one or more substituents each independently
 29 selected from the group consisting of halogen, oxo, and hydroxyl; C₃₋₆cycloalkyl, optionally
 30 substituted by one or more substituents each independently selected from the group consisting
 31 of C₁₋₆alkyl, halogen, oxo, and hydroxyl; phenyl, optionally substituted by one or more
 32 substituents each independently selected from the group consisting of C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy;
 33 halogen, and hydroxyl; -C(O)R^x; -CO₂(R^x); -C(O)N(R^x)₂; -C(NR^x)N(R^x)₂; and -C(R^x)₃; wherein
 34 each occurrence of R^x is independently selected from the group consisting of hydrogen;
 35 halogen; C₁₋₆alkyl; C₂₋₆alkenyl; C₂₋₆alkynyl; C₃₋₆cycloalkyl; and phenyl; or R¹⁶ and R¹⁷,
 36 together with N, form a 4-6 membered heterocyclic ring, optionally substituted by one or more
 37 substituents each independently selected from the group consisting of C₁₋₆alkyl, halogen, oxo,
 38 and hydroxyl;

39 L is selected from the group consisting of cyclic or acyclic, substituted or unsubstituted,
 40 branched or unbranched aliphatic; cyclic or acyclic, substituted or unsubstituted, branched or
 41 unbranched heteroaliphatic; substituted or unsubstituted aryl; and substituted or unsubstituted
 42 heteroaryl; and
 43 pharmaceutically acceptable salts, stereoisomers, metabolites, and hydrates thereof.

- 1 2. The compound of claim 1, wherein L is -O-(C₁-C₂₀ alkyl)-O-.
- 1 3. The compound of claim 1, wherein L is -O-[(C₁-C₆ alkyl)-O]_n-, wherein n is 0, 1, 2, 3,
 2 4, 5 or 6.
- 1 4. The compound of any of claims 1-3, wherein at least one of R¹ and R² is hydroxyl.
- 1 5. The compound of any of claims 1-4, wherein at least one of R¹ and R² is C₁-C₆ alkyl.
- 1 6. The compound of any of claims 1-5, wherein at least one of R⁵ and R⁶ is -C₁-C₆ alkyl-
 2 Ar.
- 1 7. The compound of any of claims 1-6, wherein at least one of R⁵ and R⁶ is -(CH₂)-Ar.
- 1 8. The compound of any of claims 1-7, wherein at least one of R⁵ and R⁶ is -Q-phenyl.
- 1 9. The compound of any of claims 1-8, wherein at least one of R⁵ and R⁶ is hydrogen.

2

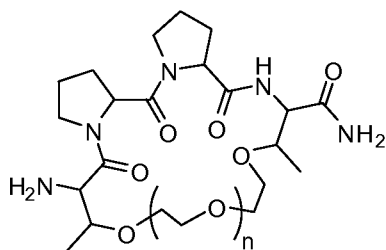
1 10. The compound of claim 1 represented by:



2

, wherein n is an integer from 0-9.

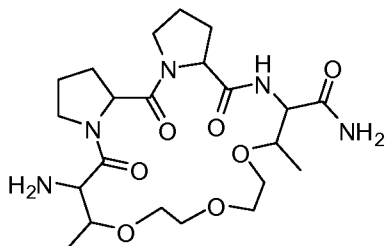
1 11. The compound of claim 1 represented by:



2

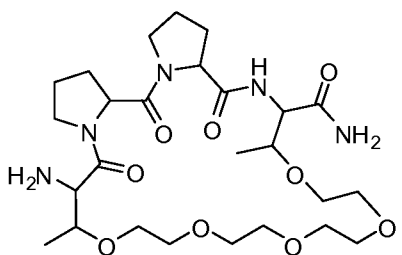
, wherein n is an integer from 1-5.

1 12. The compound of claim 1 represented by:



2

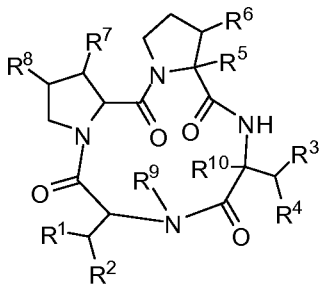
1 13. The compound of claim 1 represented by:



2

1 14. A peptidyl compound of the formula:

- 71 -



wherein:

R^1 , R^2 , R^3 , and R^4 are independently selected from the group consisting of hydrogen; halogen; cyclic or acyclic, substituted or unsubstituted, branched or unbranched aliphatic; cyclic or acyclic, substituted or unsubstituted, branched or unbranched heteroaliphatic; substituted or unsubstituted aryl; substituted or unsubstituted heteroaryl; $-OR^x$; $-NO_2$; $-N_3$; $-CN$; $-SCN$; $-SR^x$; $-C(O)R^x$; $-CO_2(R^x)$; $-C(O)N(R^x)_2$; $-C(NR^x)N(R^x)_2$; $-OC(O)R^x$; $-OCO_2R^x$; $-OC(O)N(R^x)_2$; $-N(R^x)_2$; $-SOR^x$; $-S(O)_2R^x$; $-NR^xC(O)R^x$; $-NR^xC(O)N(R^x)_2$; $-NR^xC(O)OR^x$; $-NR^xC(NR^x)N(R^x)_2$; and $-C(R^x)_3$; wherein each occurrence of R^x is independently selected from

the group consisting of hydrogen; halogen; acyl; optionally substituted aliphatic; optionally substituted heteroaliphatic; optionally substituted aryl; and optionally substituted heteroaryl;

R^5 and R^6 are independently selected from the group consisting of $-Q-Ar$ and hydrogen; wherein Q is independently selected from the group consisting of cyclic or acyclic, substituted or unsubstituted, branched or unbranched aliphatic; cyclic or acyclic, substituted or unsubstituted, branched or unbranched heteroaliphatic; and a bond; and wherein Ar is selected from the group consisting substituted or unsubstituted aryl, and substituted or unsubstituted heteroaryl; or R^5 and R^6 , together with the atoms to which they are attached, form a substituted or unsubstituted 4-6 membered heterocyclic or cycloalkyl ring;

R^7 and R^8 are independently selected from the group consisting of hydrogen; halogen; hydroxyl; substituted or unsubstituted C_1 - C_6 alkyl; substituted or unsubstituted C_1 - C_6 alkoxy; and substituted or unsubstituted aryl; or R^7 and R^8 , together with the atoms to which they are attached, form a substituted or unsubstituted 4-6 membered heterocyclic or cycloalkyl ring;

R^9 and R^{10} are independently selected from the group consisting of hydrogen; halogen; cyclic or acyclic, substituted or unsubstituted, branched or unbranched aliphatic; cyclic or acyclic, substituted or unsubstituted, branched or unbranched heteroaliphatic; substituted or unsubstituted aryl; substituted or unsubstituted heteroaryl; $-OR^x$; $-NO_2$; $-N_3$; $-CN$; $-SCN$; $-SR^x$; $-C(O)R^x$; $-CO_2(R^x)$; $-C(O)N(R^x)_2$; $-C(NR^x)N(R^x)_2$; $-OC(O)R^x$; $-OCO_2R^x$; $-OC(O)N(R^x)_2$; $-N(R^x)_2$; $-SOR^x$; $-S(O)_2R^x$; $-NR^xC(O)R^x$; $-NR^xC(O)N(R^x)_2$; $-NR^xC(O)OR^x$; $-NR^xC(NR^x)N(R^x)_2$;

- 72 -

30 and -C(R^x)₃; wherein each occurrence of R^x is independently selected from the group consisting
 31 of hydrogen; halogen; acyl; optionally substituted aliphatic; optionally substituted
 32 heteroaliphatic; optionally substituted aryl; and optionally substituted heteroaryl; or R⁹ and R¹⁰
 33 taken together with the atoms to which they are attached form a substituted or unsubstituted 4-6
 34 membered ring; and
 35 pharmaceutically acceptable salts, stereoisomers, metabolites, and hydrates thereof.

1 15. The compound of claim 14, wherein R⁹ is hydrogen.

1 16. The compound of claim 14 or 15, wherein R¹⁰ is hydrogen.

1 17. The compound of any of claims 14-16, wherein at least one of R¹, R², R³, and R⁴ is
 2 hydroxyl.

1 18. The compound of any of claims 14-17, wherein at least one of R¹, R², R³, and R⁴ is C₁-
 2 C₆ alkyl.

1 19. The compound of any of claims 14-18, wherein at least one of R⁵ and R⁶ is -C₁-C₆
 2 alkyl-Ar.

1 20. The compound of any of claims 14-19, wherein at least one of R⁵ and R⁶ is -(CH₂)-Ar.

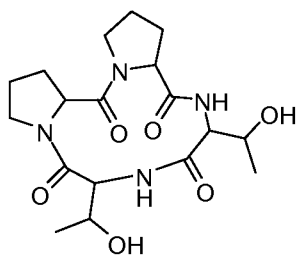
1 21. The compound of any of claims 14-20, wherein at least one of R⁵ and R⁶ is -Q-phenyl.

1 22. The compound of any of claims 14-21, wherein at least one of R⁵ and R⁶ is hydrogen.

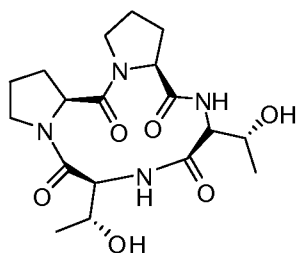
1 23. The compound of any of claims 17-22, wherein R⁹ and R¹⁰ taken together with the
 2 atoms to which they are attached form a substituted or unsubstituted 4-6 membered ring.

1 24. The compound of claim 23, wherein R⁹ and R¹⁰ taken together with the atoms to which
 2 they are attached form a 4-membered ring.

1 25. The compound of claim 14 represented by:

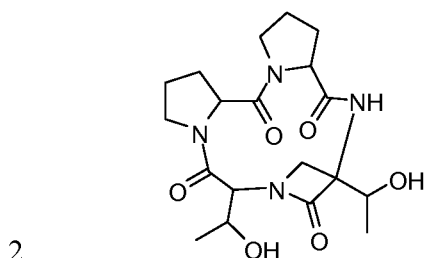


1 26. The compound of claim 14 represented by:

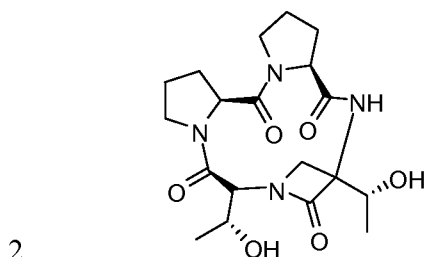


- 73 -

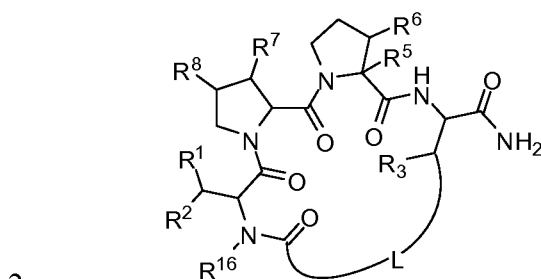
- 1 27. The compound of claim 14 represented by:



- 1 28. The compound of claim 14 represented by:



- 1 29. A peptidyl compound of the formula:



3 wherein:

- 4 R^1 , R^2 , and R^3 are independently selected from the group consisting of hydrogen;
 5 halogen; cyclic or acyclic, substituted or unsubstituted, branched or unbranched aliphatic;
 6 cyclic or acyclic, substituted or unsubstituted, branched or unbranched heteroaliphatic;
 7 substituted or unsubstituted aryl; substituted or unsubstituted heteroaryl; $-OR^x$; $-NO_2$; $-N_3$; $-CN$;
 8 $-SCN$; $-SR^x$; $-C(O)R^x$; $-CO_2(R^x)$; $-C(O)N(R^x)_2$; $-C(NR^x)N(R^x)_2$; $-OC(O)R^x$; $-OCO_2R^x$; $-$
 9 $OC(O)N(R^x)_2$; $-N(R^x)_2$; $-SOR^x$; $-S(O)_2R^x$; $-NR^xC(O)R^x$; $-NR^xC(O)N(R^x)_2$; $-NR^xC(O)OR^x$; $-$
 10 $NR^xC(NR^x)N(R^x)_2$; and $-C(R^x)_3$; wherein each occurrence of R^x is independently selected from
 11 the group consisting of hydrogen; halogen; acyl; optionally substituted aliphatic; optionally
 12 substituted heteroaliphatic; optionally substituted aryl; and optionally substituted heteroaryl;
 13 R^5 and R^6 are independently selected from the group consisting of $-Q-Ar$ and hydrogen;
 14 wherein Q is independently selected from the group consisting of cyclic or acyclic, substituted
 15 or unsubstituted, branched or unbranched aliphatic; cyclic or acyclic, substituted or

- 74 -

16 unsubstituted, branched or unbranched heteroaliphatic; and a bond; and wherein Ar is selected
17 from the group consisting substituted or unsubstituted aryl, and substituted or unsubstituted
18 heteroaryl; or R⁵ and R⁶, together with the atoms to which they are attached, form a substituted
19 or unsubstituted 4-6 membered heterocyclic or cycloalkyl ring;

20 R⁷ and R⁸ are independently selected from the group consisting of hydrogen; halogen;
21 hydroxyl; substituted or unsubstituted C₁-C₆ alkyl; substituted or unsubstituted C₁-C₆ alkoxy;
22 and substituted or unsubstituted aryl; or R⁷ and R⁸, together with the atoms to which they are
23 attached, form a substituted or unsubstituted 4-6 membered heterocyclic or cycloalkyl ring;

24 R¹⁶ is selected from the group consisting of hydrogen; C₁-C₆ alkyl, optionally
25 substituted by one or more substituents each independently selected from the group consisting
26 of halogen, oxo, and hydroxyl; C₂₋₆alkenyl, optionally substituted by one or more substituents
27 each independently selected from the group consisting of halogen, oxo, and hydroxyl; C₂₋
28 ₆alkynyl, optionally substituted by one or more substituents each independently selected from
29 the group consisting of halogen, oxo, and hydroxyl; C₃₋₆cycloalkyl, optionally substituted by
30 one or more substituents each independently selected from the group consisting of C₁₋₆alkyl,
31 halogen, oxo, and hydroxyl; and phenyl, optionally substituted by one or more substituents
32 each independently selected from the group consisting of C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy; halogen, and
33 hydroxyl; -C(O)R^x; -CO₂(R^x); -C(O)N(R^x)₂; -C(NR^x)N(R^x)₂; and -C(R^x)₃; wherein each
34 occurrence of R^x is independently selected from the group consisting of hydrogen; halogen; C₁₋
35 ₆alkyl; C₂₋₆alkenyl; C₂₋₆alkynyl; C₃₋₆cycloalkyl; and phenyl;

36 L is selected from the group consisting of cyclic or acyclic, substituted or unsubstituted,
37 branched or unbranched aliphatic; cyclic or acyclic, substituted or unsubstituted, branched or
38 unbranched heteroaliphatic; substituted or unsubstituted aryl; and substituted or unsubstituted
39 heteroaryl; and

40 pharmaceutically acceptable salts, stereoisomers, metabolites, and hydrates thereof.

1 30. The compound of claim 29, wherein L is -O-(C₁-C₂₀ alkyl)-O-.

1 31. The compound of claim 29, wherein L is -O-[(C₁-C₆ alkyl)-O]_n-, where n is 0, 1, 2, 3,
2 4, 5 or 6.

1 32. The compound of any of claims 29-31, wherein at least one of R¹ and R² is hydroxyl.

1 33. The compound of any of claims 29-32, wherein at least one of R¹ and R² is C₁-C₆ alkyl.

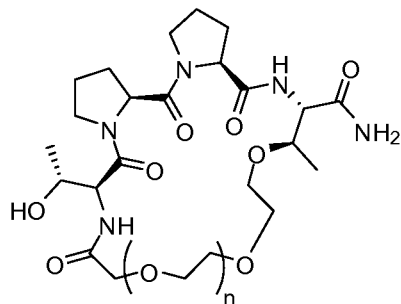
1 34. The compound of any of claims 29-33, wherein R⁵ and R⁶ are hydrogen.

1 35. The compound of any of claims 29-34, wherein R⁷ and R⁸ are hydrogen.

- 75 -

2

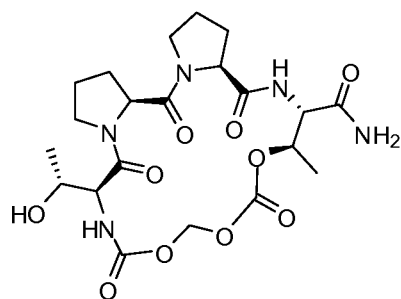
1 36. The compound of claim 29 represented by:



2

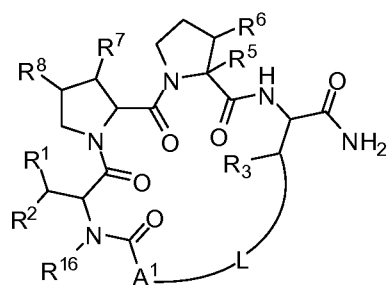
wherein n is 0, 1, 2, 3, 4 or 5.

1 37. The compound of claim 29 represented by:



2

1 38. The compound of claim 29 represented by:

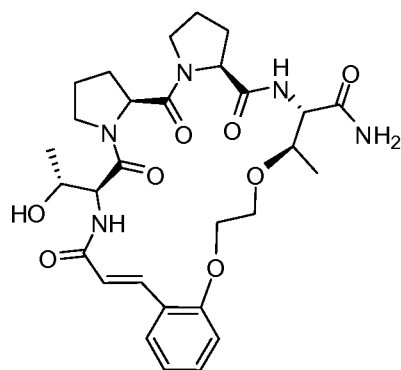


2

3 wherein:

4 A¹ is -(C₁-C₆ alkyl)-aryl-.

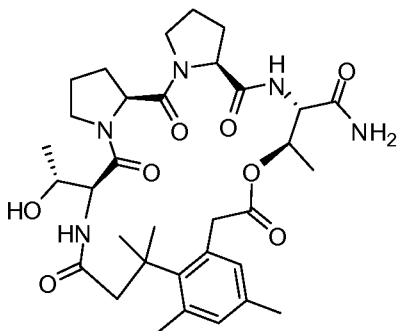
1 39. The compound of claim 38 represented by:



2

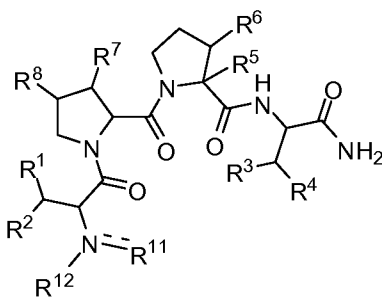
- 76 -

1 40. The compound of claim 38 represented by:



2

1 41. A peptidyl compound of the formula:



2

3 wherein:

4 R^1 , R^2 , R^3 , and R^4 are independently selected from the group consisting of hydrogen;
 5 halogen; cyclic or acyclic, substituted or unsubstituted, branched or unbranched aliphatic;
 6 cyclic or acyclic, substituted or unsubstituted, branched or unbranched heteroaliphatic;
 7 substituted or unsubstituted aryl; substituted or unsubstituted heteroaryl; $-OR^x$; $-NO_2$; $-N_3$; $-CN$;
 8 $-SCN$; $-SR^x$; $-C(O)R^x$; $-CO_2(R^x)$; $-C(O)N(R^x)_2$; $-C(NR^x)N(R^x)_2$; $-OC(O)R^x$; $-OCO_2R^x$; -
 9 $OC(O)N(R^x)_2$; $-N(R^x)_2$; $-SOR^x$; $-S(O)_2R^x$; $-NR^xC(O)R^x$; $-NR^xC(O)N(R^x)_2$; $-NR^xC(O)OR^x$; -
 10 $NR^xC(NR^x)N(R^x)_2$; and $-C(R^x)_3$; wherein each occurrence of R^x is independently selected from

11 the group consisting of hydrogen; halogen; acyl; optionally substituted aliphatic; optionally
 12 substituted heteroaliphatic; optionally substituted aryl; and optionally substituted heteroaryl;

13 R^5 and R^6 are independently selected from the group consisting of $-Q-Ar$ and hydrogen;
 14 wherein Q is independently selected from the group consisting of cyclic or acyclic, substituted
 15 or unsubstituted, branched or unbranched aliphatic; cyclic or acyclic, substituted or
 16 unsubstituted, branched or unbranched heteroaliphatic; and a bond; and wherein Ar is selected
 17 from the group consisting substituted or unsubstituted aryl, and substituted or unsubstituted
 18 heteroaryl; or R^5 and R^6 , together with the atoms to which they are attached, form a substituted
 19 or unsubstituted 4-6 membered heterocyclic or cycloalkyl ring;

- 77 -

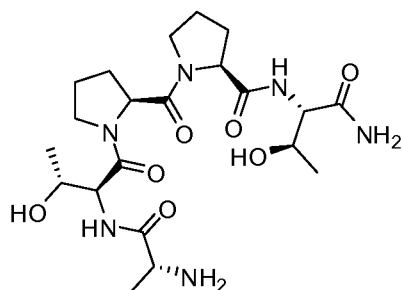
R^7 and R^8 are independently selected from the group consisting of hydrogen; halogen; hydroxyl; substituted or unsubstituted C_1 - C_6 alkyl; substituted or unsubstituted C_1 - C_6 alkoxy; and substituted or unsubstituted aryl; or R^7 and R^8 , together with the atoms to which they are attached, form a substituted or unsubstituted 4-6 membered heterocyclic or cycloalkyl ring;

R^{11} is selected from the group consisting of cyclic or acyclic, substituted or unsubstituted, branched or unbranched aliphatic; cyclic or acyclic, substituted or unsubstituted, branched or unbranched heteroaliphatic; substituted or unsubstituted aryl; substituted or unsubstituted heteroaryl; $-C_1$ - C_6 alkyl-phosphate; $-C(O)R^x$; $-CO_2(R^x)$; $-C(O)N(R^x)_2$; $-C(NR^x)N(R^x)_2$; $-N(R^x)_2$; $-NR^xC(O)R^x$; $-NR^xC(O)N(R^x)_2$; $-NR^xC(O)OR^x$; $-NR^xC(NR^x)N(R^x)_2$; and $-C(R^x)_3$; wherein each occurrence of R^x is independently selected from the group consisting of hydrogen; halogen; acyl; optionally substituted aliphatic; optionally substituted heteroaliphatic; optionally substituted aryl; and optionally substituted heteroaryl;

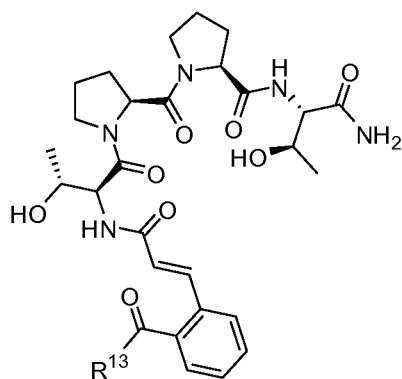
R^{12} is selected from the group consisting of hydrogen and substituted or unsubstituted C_1 - C_6 alkyl; or R^{12} is absent when R^{11} forms a double bond with the N atom to which it is attached; and

pharmaceutically acceptable salts, stereoisomers, metabolites, and hydrates thereof.

42. A peptidyl compound of the formula:



43. A peptidyl compound of the formula:

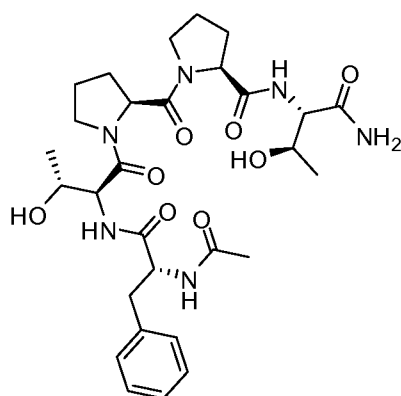


, wherein R^{13} is selected from the group consisting of hydrogen, cyclic or acyclic, substituted or unsubstituted, branched or unbranched aliphatic;

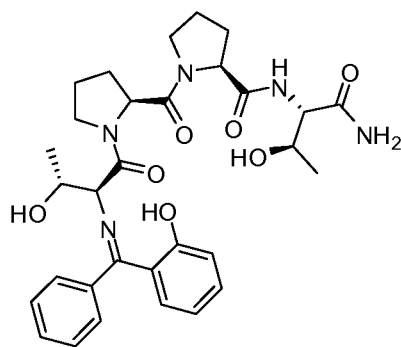
- 78 -

4 cyclic or acyclic, substituted or unsubstituted, branched or unbranched heteroaliphatic;
 5 substituted or unsubstituted aryl; substituted or unsubstituted heteroaryl; $-OR^x$; $-SR^x$; $-C(O)R^x$;
 6 $-CO_2(R^x)$; $-C(O)N(R^x)_2$; $-C(NR^x)N(R^x)_2$; $-OC(O)R^x$; $-OCO_2R^x$; $-OC(O)N(R^x)_2$; $-N(R^x)_2$; -
 7 $NR^xC(O)R^x$; $-NR^xC(O)N(R^x)_2$; $-NR^xC(O)OR^x$; $-NR^xC(NR^x)N(R^x)_2$; and $-C(R^x)_3$; wherein each
 8 occurrence of R^x is independently selected from the group consisting of hydrogen; halogen;
 9 acyl; optionally substituted aliphatic; optionally substituted heteroaliphatic; optionally
 10 substituted aryl; and optionally substituted heteroaryl.

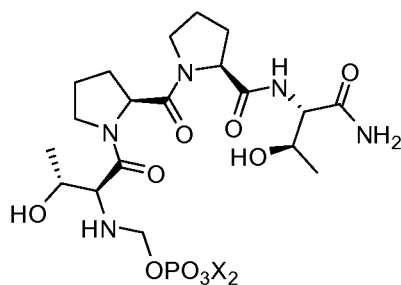
1 44. A peptidyl compound of the formula:



1 45. A peptidyl compound of the formula:



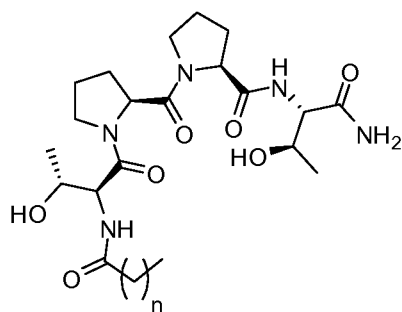
1 46. A peptidyl compound of the formula:



2 , wherein X_2 is a divalent cation or is selected from the
 3 group consisting of hydrogen, a monovalent cation, a pair of electrons, or a combination
 4 thereof.

- 79 -

- 1 47. A peptidyl compound of the formula:



- 2 , wherein n is an integer from 1-20.

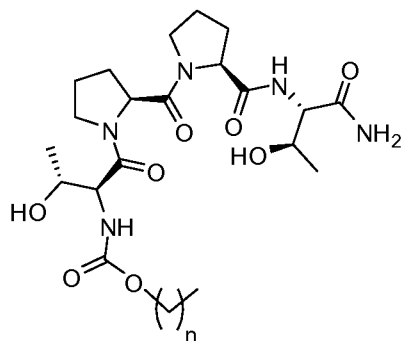
3

- 1 48. The peptidyl compound of claim 47, wherein n is 10.

- 1 49. The peptidyl compound of claim 47, wherein n is 15.

- 1 50. The peptidyl compound of claim 47, wherein n is 17.

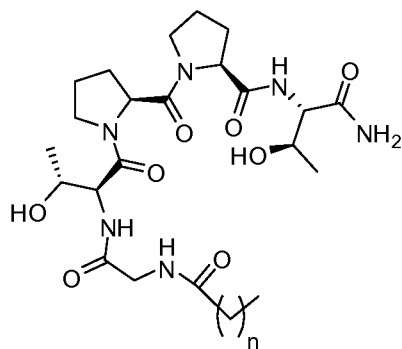
- 1 51. A peptidyl compound of the formula:



- 2 , wherein n is an integer from 1-20.

- 1 52. The peptidyl compound of claim 51, wherein n is 15.

- 1 53. A peptidyl compound of the formula:

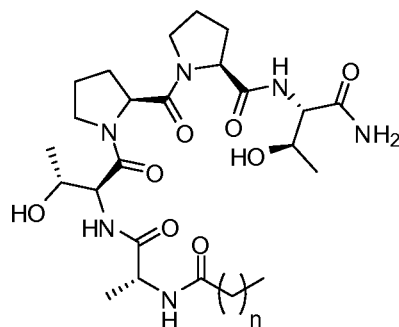


- 2 , wherein n is an integer from 1-20.

- 1 54. The peptidyl compound of claim 53, wherein n is 13.

- 1 55. A peptidyl compound of the formula:

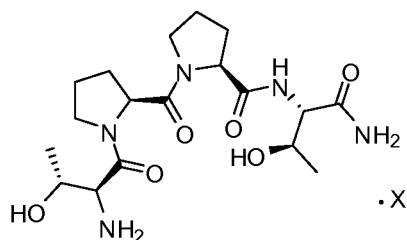
- 80 -



, wherein n is an integer from 1-20.

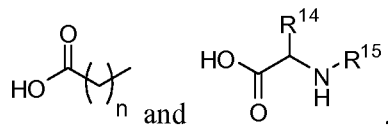
56. The peptidyl compound of claim 55, wherein n is 13.

57. A compound represented by:



· X

wherein X is selected from the group consisting of:



wherein:

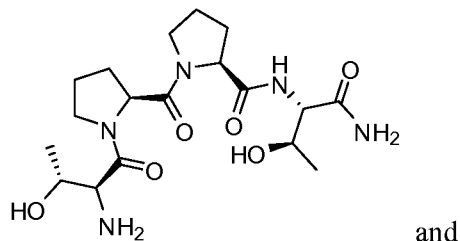
n is an integer from 8-20;

R^{14} is selected from the group consisting of hydrogen; C_1 - C_6 alkyl; $-(C_1$ - C_6 alkyl)-phenyl; $-(C_1$ - C_6 alkyl)-phenol; $-(C_1$ - C_6 alkyl)-heteroaryl; $-(C_1$ - C_6 alkyl)-SH; $-(C_1$ - C_6 alkyl)-S- $(C_1$ - C_6 alkyl); $-(C_1$ - C_6 alkyl)-OH; $-(C_1$ - C_6 alkyl)-O- $(C_1$ - C_6 alkyl); $-(C_1$ - C_6 alkyl)- NH_2 ; $-(C_1$ - C_6 alkyl)-NH- $(C_1$ - C_6 alkyl); $-(C_1$ - C_6 alkyl)-guanidine; $-(C_1$ - C_6 alkyl)-C(O)OH; $-(C_1$ - C_6 alkyl)-C(O)O- $(C_1$ - C_6 alkyl); $-(C_1$ - C_6 alkyl)-C(O) NH_2 ;

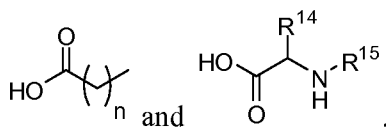
R^{15} is selected from the group consisting of acyl, alkylsulfonyl, and arylsulfonyl;

R^{18} is hydrogen, or R^{14} and R^{18} together with the atoms to which they are attached form a 4-7 membered ring; and stereoisomers, metabolites, and hydrates thereof.

58. A chemical complex comprising a first compound:



and
a second compound complexed with the first, wherein the second compound is selected from the group consisting of:



wherein:

n is an integer from 8-20;

R^{14} is selected from the group consisting of hydrogen; C_1 - C_6 alkyl; $-(C_1$ - C_6 alkyl)-phenyl; $-(C_1$ - C_6 alkyl)-phenol; $-(C_1$ - C_6 alkyl)-heteroaryl; $-(C_1$ - C_6 alkyl)-SH; $-(C_1$ - C_6 alkyl)-S- $(C_1$ - C_6 alkyl); $-(C_1$ - C_6 alkyl)-OH; $-(C_1$ - C_6 alkyl)-O- $(C_1$ - C_6 alkyl); $-(C_1$ - C_6 alkyl)- NH_2 ; $-(C_1$ - C_6 alkyl)-NH- $(C_1$ - C_6 alkyl); $-(C_1$ - C_6 alkyl)-guanidine; $-(C_1$ - C_6 alkyl)-C(O)OH; $-(C_1$ - C_6 alkyl)-C(O)O- $(C_1$ - C_6 alkyl); $-(C_1$ - C_6 alkyl)-C(O)NH $_2$;

R^{15} is selected from the group consisting of acyl, alkylsulfonyl, and arylsulfonyl;

R^{18} is hydrogen, or R^{14} and R^{18} together with the atoms to which they are attached form a 4-7 membered ring; and
stereoisomers, metabolites, and hydrates thereof.

59. The compound of claim 57 or 58, wherein acyl is selected from the group consisting of acetyl, benzoyle, and 4-nitrobenzoyl.

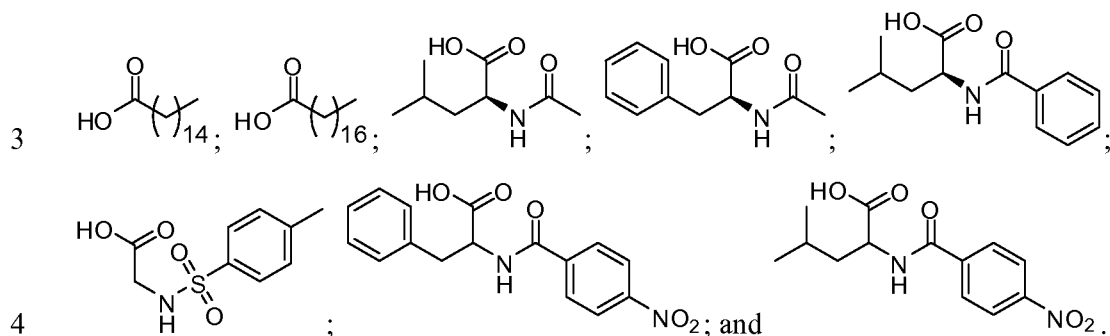
60. The compound of any of claims 57-59, wherein arylsulfonyl is toluenesulfonyl.

61. The compound of any of claims 57-60, wherein R^{14} is selected from the group consisting of hydrogen, 2-butanyl, and benzyl.

62. The compound of claim 57, wherein n is selected from the group consisting of 14 and 16.

63. The compound of claim 57, wherein the counterion is selected from the group consisting of:

- 82 -



1/4

Data Collected on:
wormhole-vnmrs400
Archive directory:

Sample directory:

FidFile: PROTON

Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmso

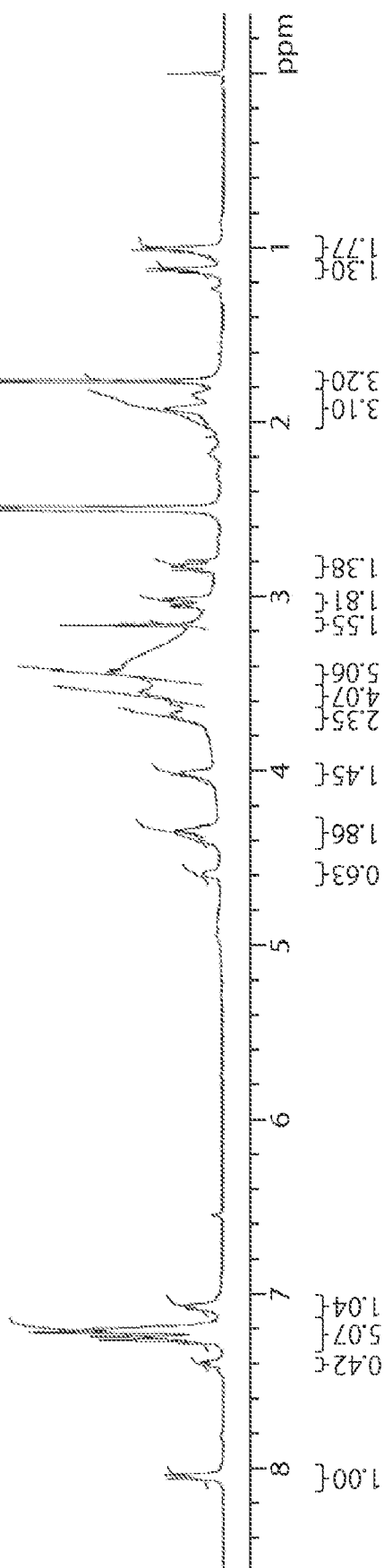


Fig. 1

2/4

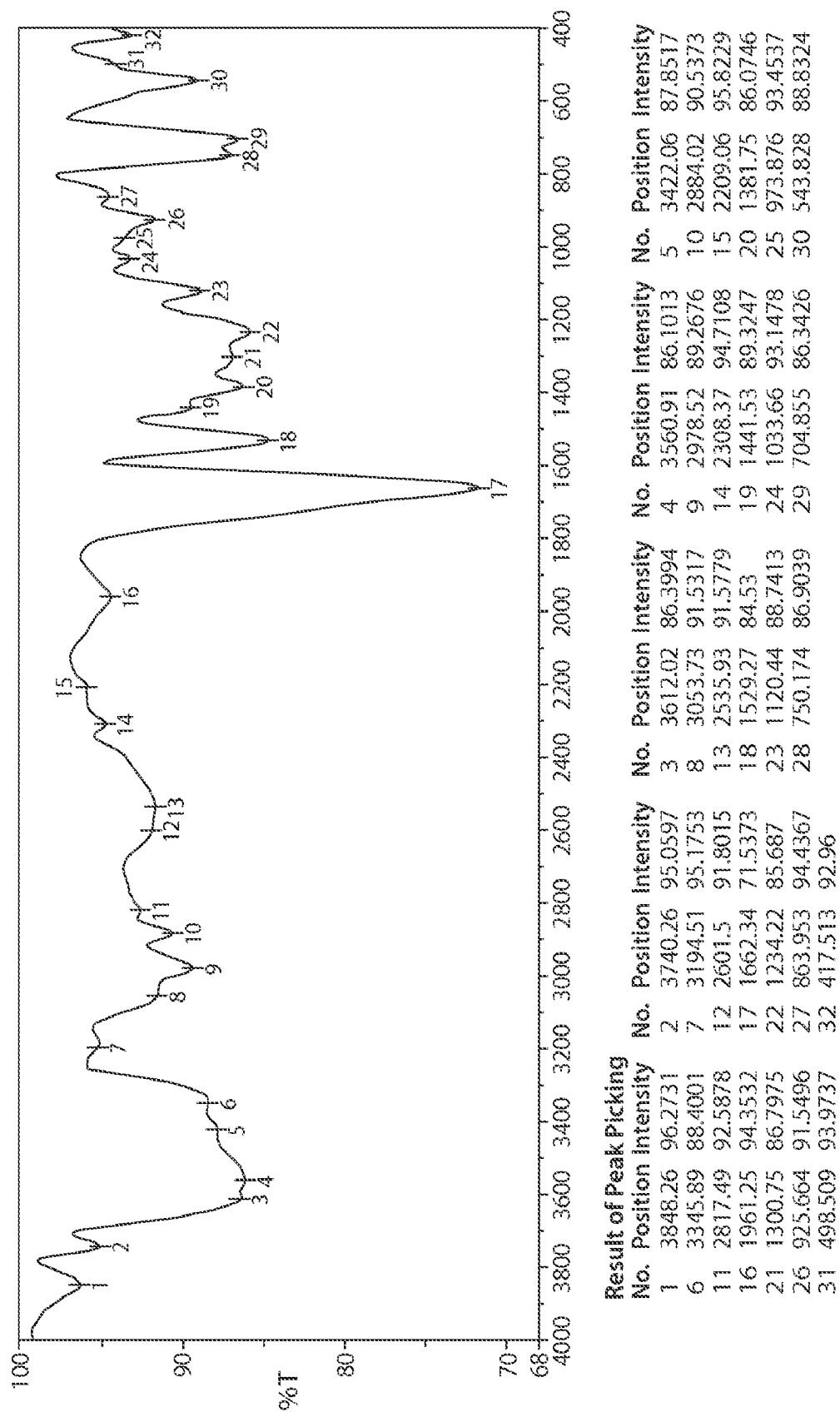
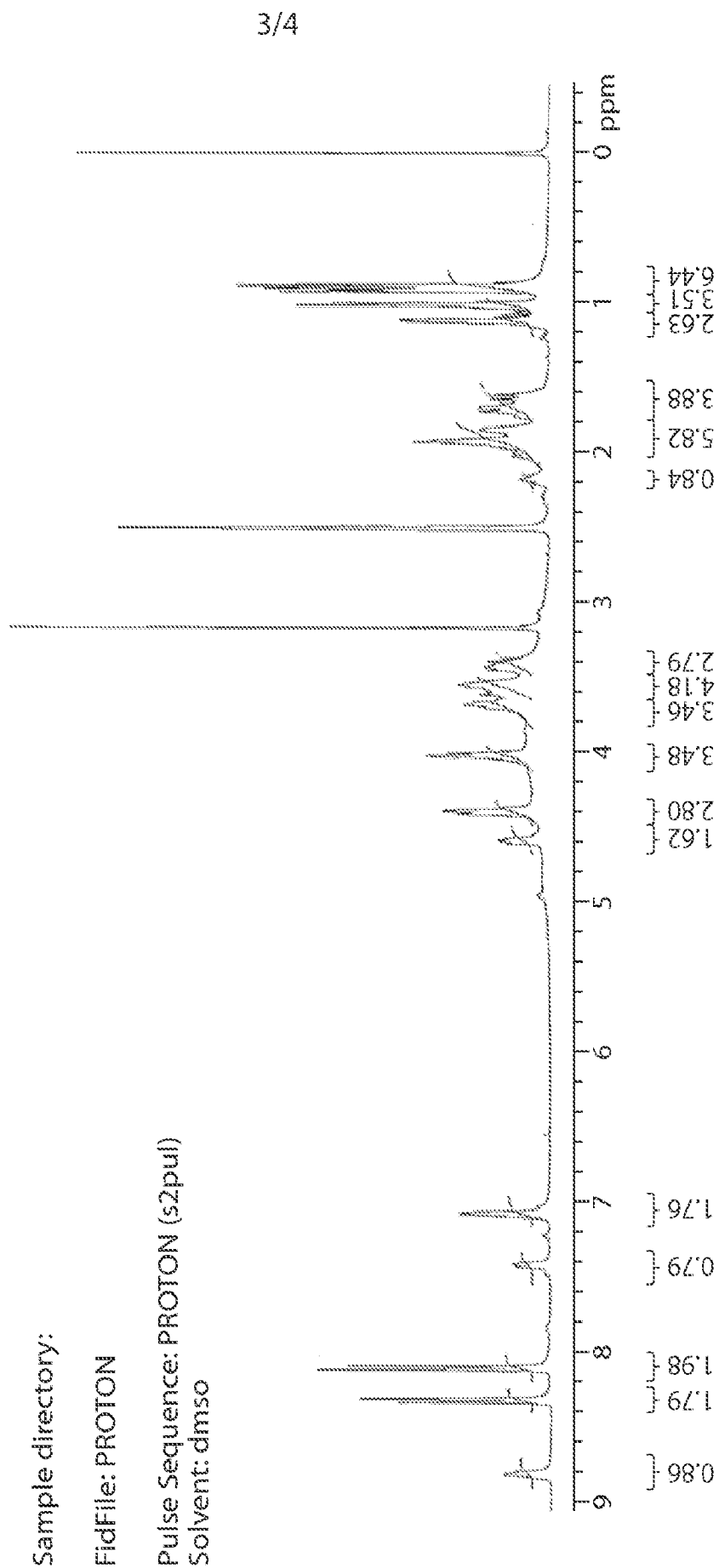


Fig. 2



Sample Name:

Data Collected on:
wormhole-vnmrs400

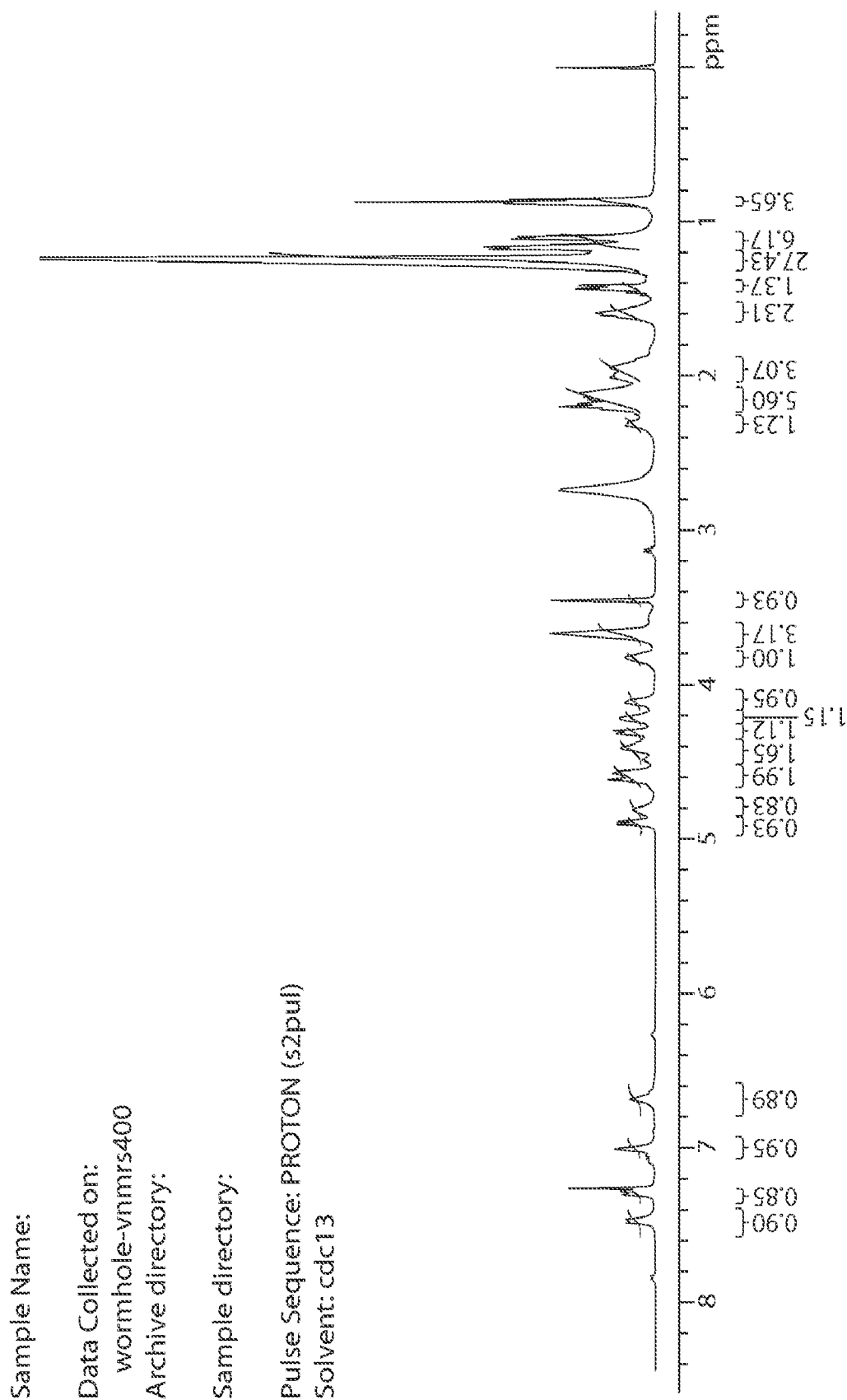
Archive directory:

Sample directory:

FidFile: PROTON

Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmso

4/4



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2014/062367

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A61K 38/12 (2015.01)

CPC - C07K 5/12 (2015.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC(8) - A61K 38/12; C07K 5/12, 7/50, 7/52, 7/54 (2015.01)

CPC - A61K 38/12; C07K 5/12, 7/50, 7/52, 7/54 (2015.01) (keyword delimited)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
USPC - 514/1.1, 17.3; 530/317 (keyword delimited)

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

PatBase, Google Patents, STN, Google Scholar, PubChem

Search terms used: NMDA receptor, proline, GLYX-13, NRX, cyclic peptides, proline peptides, inhibitors

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KATZ et al. Structure-based design of high affinity streptavidin binding cyclic peptide ligands containing thioether crosslinks. J. Am. Chem. Soc. 117 (33):8541-8547, 1995. entire document	1-4, 10-13, 29-32, 36-40
A	WO 2012/149389 A2 (MOSKAL et al) 01 November 2012 (01.11.2012) entire document	1-4, 10-13, 29-32, 36-40
A	PubChem, Compound Summary for CID 14160063, Create Date: 2007-02-09. [retrieved on 05 December 2014]. Retrieved from the Internet. <URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/14160063 >. entire document	1-4, 10-13, 29-32, 36-40
A	PubChem, Compound Summary for CID 18238417, Create Date: 2007-12-05. [retrieved on 05 December 2014]. Retrieved from the Internet. <URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/18238417 >. entire document	1-4, 10-13, 29-32, 36-40
A	US 2009/0263858 A1 (NISHIMURA et al) 22 October 2009 (22.10.2009) entire document	1-4, 10-13, 29-32, 36-40

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

03 March 2015

Date of mailing of the international search report

25 MAR 2015

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-3201

Authorized officer:

Blaine R. Copenheaver

PCT Helpdesk: 571-272-4300

PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2014/062367

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 5-9, 17-24, 33-35, 60, 61, and 64-69
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See Extra Sheet .

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
1-4, 10-13, 29-32, and 36-40
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2014/062367

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I: Claims 1-4 and 10-13 are drawn to a peptidyl compound of the formula, as shown in claim 1, or pharmaceutically acceptable salts, stereoisomers, metabolites, and hydrates thereof.

Group II+: Claims 14-16 and 25-28 are drawn to a peptidyl compound of the formula, as shown in claim 14, or pharmaceutically acceptable salts, stereoisomers, metabolites, and hydrates thereof.

Group III: Claims 29-32 and 36-40 are drawn to a peptidyl compound of the formula, as shown in claim 29, or pharmaceutically acceptable salts, stereoisomers, metabolites, and hydrates thereof.

Group IV+: Claims 41-59, 62, and 63 are drawn to a peptidyl compound of the formula, as shown in claim 41, or pharmaceutically acceptable salts, stereoisomers, metabolites, and hydrates thereof; and species thereof.

The first invention of Group II+ is restricted to a peptidyl compound of the formula, as shown in claim 14, wherein: R1, R2, R3, and R4 are selected as hydrogen; R5 and R6 are selected as -Q-Ar; wherein Q is selected as cyclic substituted branched aliphatic; and wherein Ar is selected as substituted aryl; R7 and R8 are selected as hydrogen; R9 and R10 are selected as hydrogen; and pharmaceutically acceptable salts, stereoisomers, metabolites, and hydrates thereof.

The first invention of Group IV+ is restricted to a peptidyl compound of the formula, as shown in claim 41, wherein: R1, R2, R3, and R4 are selected as hydrogen; R5 and R6 are selected as -Q-Ar; wherein Q is selected as cyclic substituted branched aliphatic; and wherein Ar is selected as substituted aryl; R7 and R8 are selected as hydrogen; R11 is selected as cyclic substituted branched aliphatic; R12 is selected as hydrogen; and pharmaceutically acceptable salts, stereoisomers, metabolites, and hydrates thereof.

The inventions listed in Groups I, II+, III, and IV+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The special technical features of Group I, peptidyl compounds of the formula, as shown in claim 1, are not present in Groups II+, III, and IV+; the special technical features of Group II+, peptidyl compounds of the formula, as shown in claim 14, are not present in Groups I, III, and IV+; the special technical features of Group III, peptidyl compounds of the formula, as shown in claim 29, are not present in Groups I, II+, and IV+; the special technical features of Group IV+, peptidyl compounds of the formula, as shown in claim 41, are not present in Groups I, II+, and III.

The Groups I, II+, III, and IV+ formulae do not share a significant structural element, requiring the selection of alternative formulae as well as the compound variables R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R9, R10, R11, R12, R16, R17, and L.

The Groups I, II+, III, and IV+ share the technical features of a 1-[N-acetylpyrrolidine-2-carbonyl]-N-methylpyrrolidine-2-carboxamide compound; a peptidyl compound of the formula, as shown in claim 14; and a peptidyl compound of the formula, as shown in claim 41. However, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art.

Specifically, "Compound Summary for: CID 14160063" to PubChem teaches a peptidyl compound of the formula, as shown in claim 14, wherein: R1, R2, R3, and R4 are selected from the group consisting of hydrogen, or acyclic, unsubstituted, branched or unbranched aliphatic; R5 and R6 are selected as hydrogen; R7 and R8 are selected as hydrogen; R9 and R10 are selected as hydrogen (See structure shown in Pg. 1, Cyclo(L-isoleucyl-L-prolyl-L-prolyl-L-leucyl)).

Further, "Compound Summary for: CID 18238417" to PubChem teaches a 1-[N-acetylpyrrolidine-2-carbonyl]-N-methylpyrrolidine-2-carboxamide compound (See structure shown in Pg. 1, 2-[[1-(2-aminopropanoyl)pyrrolidine-2-carbonyl]pyrrolidine-2-carbonyl]amino]acetic acid).

Further, US 2009/0263858 A1 to Nishimura et al. teach a peptidyl compound of the formula, as shown in claim 41, wherein: R1, R2, R3, and R4 are selected as hydrogen; R5 and R6 are selected as hydrogen; R7 and R8 are selected as hydrogen; R11 is selected as -C(O) Rx; wherein Rx is aliphatic; R12 is selected as hydrogen (Pg. 372, compound 437, as shown)

The inventions listed in Groups I, II+, III, and IV+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

Resumen

Se describen los compuestos que tienen potencia mejorada en la modulación de la actividad del receptor NMDA. Se contemplan dichos compuestos para su uso en el tratamiento de enfermedades y trastornos, tales como trastornos de aprendizaje, actividades cognitivas y analgesia, particularmente en el alivio y/o reducción de dolor neuropático. También se describen las formulaciones disponibles oralmente y otras formas de administración farmacéuticamente aceptables de los compuestos, que incluyen formulaciones intravenosas.

Datos recabados en:
wormhole-vnmrs400
Directorio del archivo:
Directorio de muestra:
Archivo Fid: PROTON
Secuencia de pulso: PROTON (s2pul)
Solvente: dmso

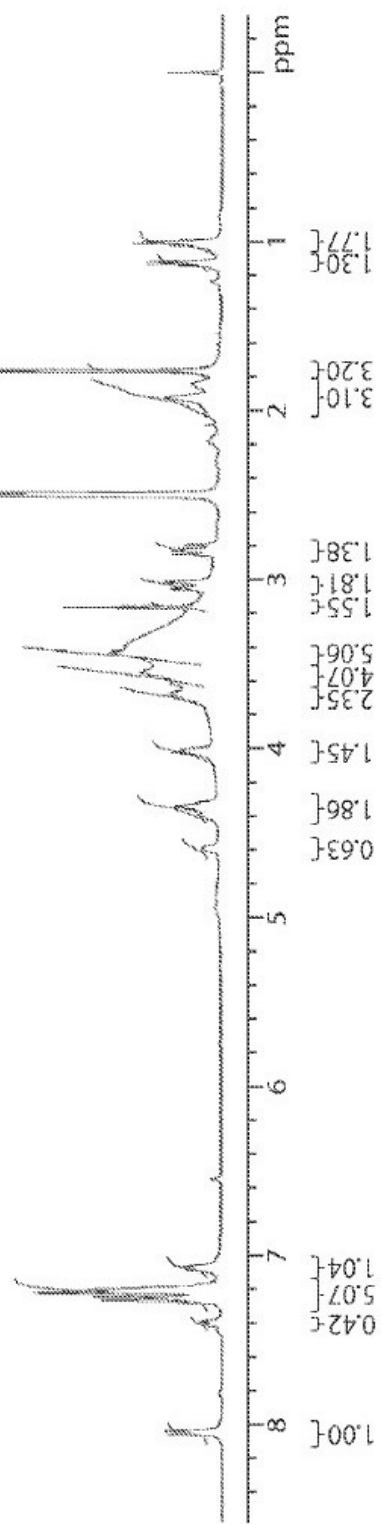


Fig. 1

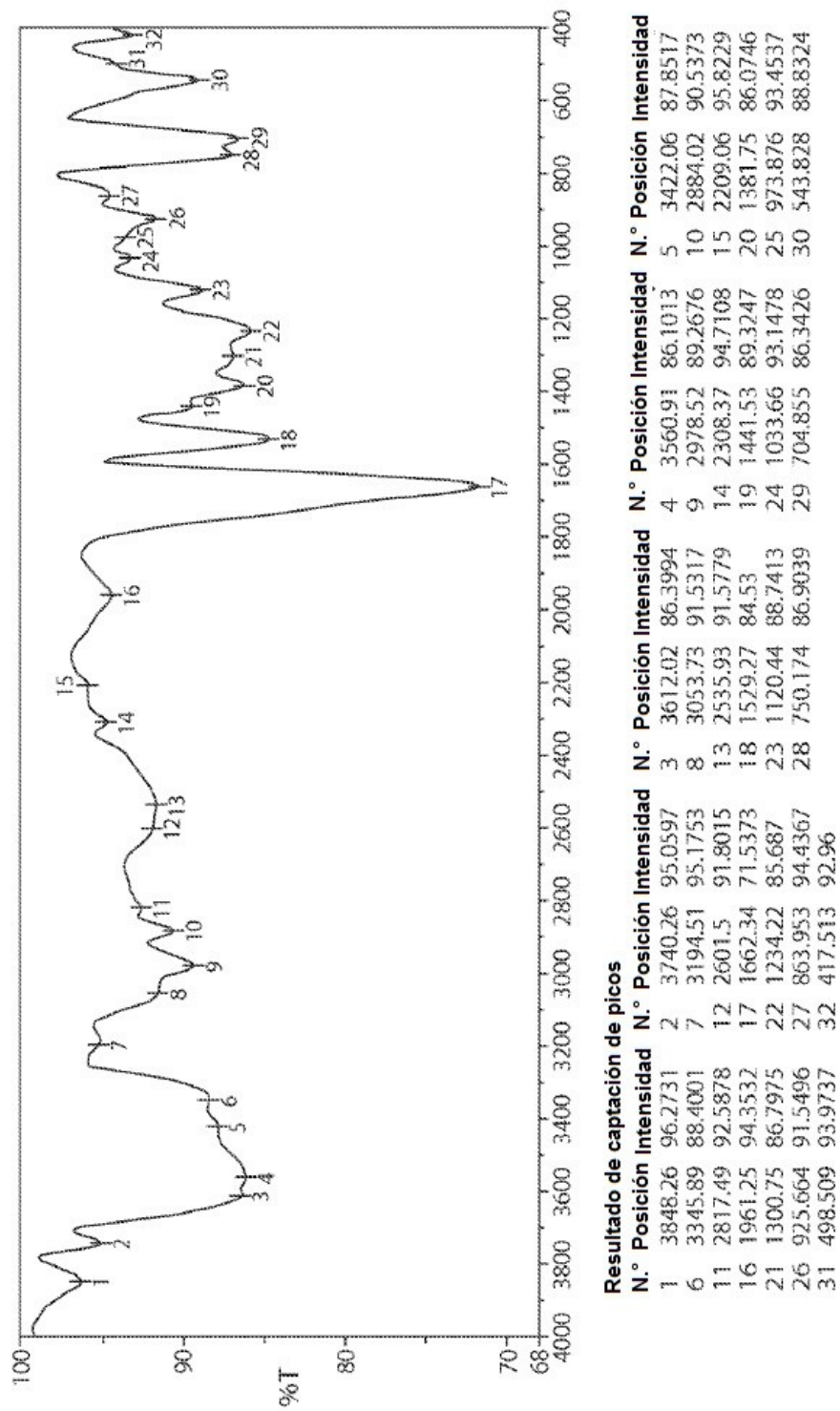


Fig. 2

Nombre de muestra:

Datos recabados en:
wormhole-vnmrs400

Directorio del archivo:

Directorio de muestra:

Archivo Fid: PROTON

Secuencia de pulso: PROTON (s2pul)

Solvente: dmso

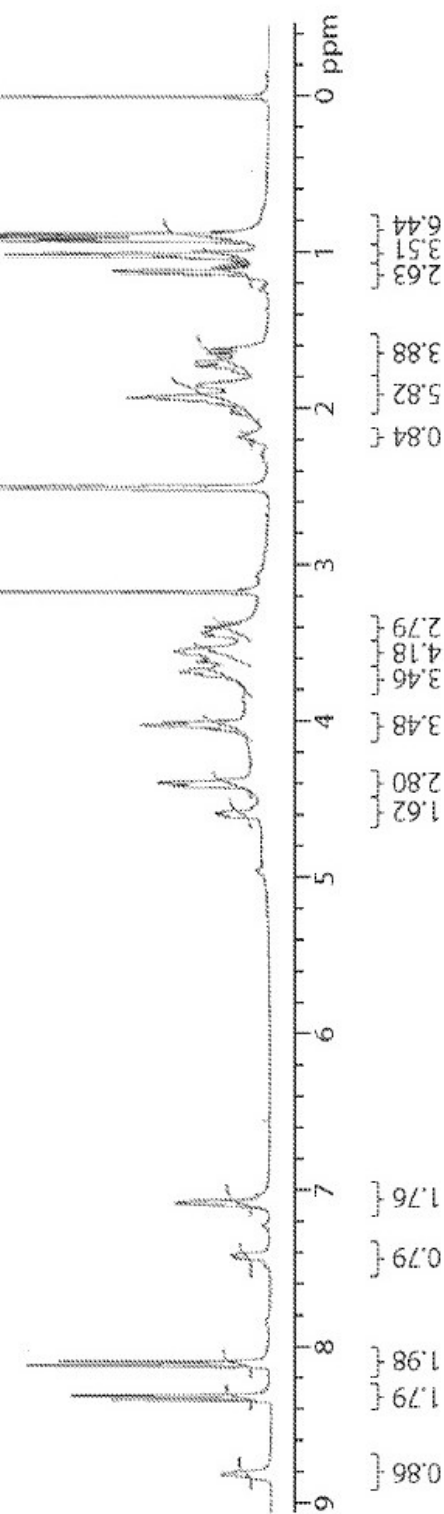


Fig. 3

Nombre de muestra:
Datos recabados en:
wormhole-vnmrs400
Directorio del archivo:
Directorio de muestra:
Secuencia de pulso: PROTON (s2pul)
Solvente: cdc13

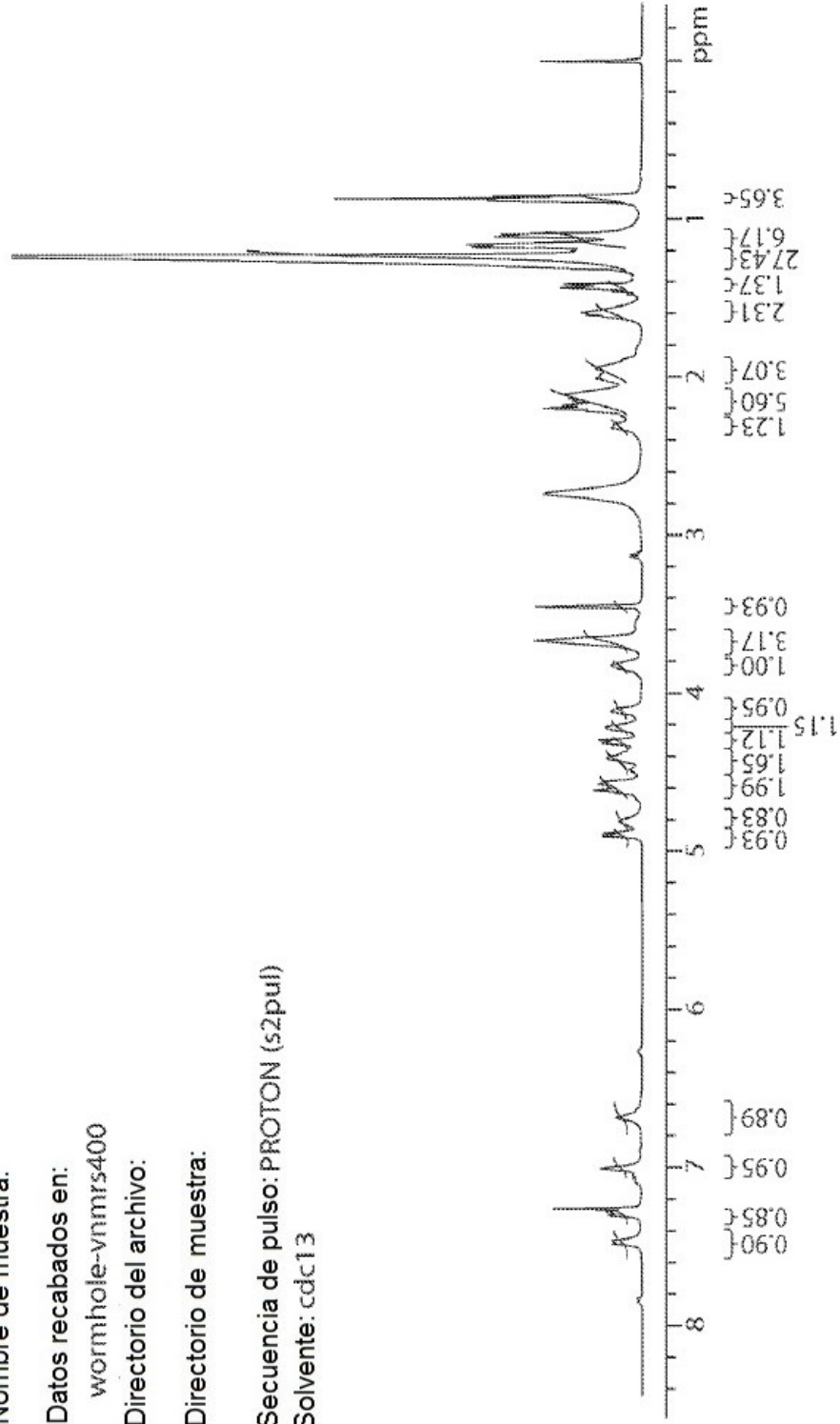


Fig. 4

PROFÁRMACOS Y MODULADORES DE RECEPTORES NMDA, SALES Y USOS DE ESTOS

REFERENCIA CRUZADA APLICACIONES RELACIONADAS

5

La presente solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud provisional estadounidense N.º 61/896 308 presentada el 28 de octubre de 2013 y la que se incorpora a la presente mediante esta referencia en su totalidad.

10

ANTECEDENTES

Un receptor N-metil-d-aspartato (NMDA) es un receptor inotrópico postsináptico que responde, entre otros, a los aminoácidos excitatorios glutamato y glicina y el compuesto sintético NMDA. El receptor NMDA controla el flujo tanto de iones monovalentes como divalentes en la célula neuronal postsináptica (Foster *et ál.*, *Nature* 1987,329:395-396; Mayer *et ál.*, *Trends in Pharmacol. Sci.* 1990, 11:254-260). Se ha observado que el receptor NMDA participa durante el desarrollo en la especificación de la arquitectura neuronal y la conectividad sináptica, y que puede estar involucrado en modificaciones sinápticas dependientes de la experiencia. Además, también se cree que los receptores NMDA están

involucrados en trastornos del sistema nervioso central y la potenciación a largo plazo.

El receptor NMDA cumple un papel fundamental en la
5 plasticidad sináptica subyacente a muchas funciones
cognitivas superiores, tales como la adquisición de memoria,
la retención y el aprendizaje, así como en determinadas vías
cognitivas y en la percepción del dolor (Collingridge *et ál.*,
The NMDA Receptor, Oxford University Press, 1994). Además,
10 determinadas propiedades de los receptores NMDA sugieren que
pueden estar involucrados en el procesamiento de la
información en el cerebro subyacente a la conciencia.

El receptor NMDA ha resultado particularmente interesante
15 debido a que parece estar involucrado en un amplio espectro
de trastornos del SNC. Por ejemplo, en instancias de isquemia
cerebral ocasionada por accidente cerebrovascular o
traumatismo, las neuronas privadas de oxígeno liberan
cantidades excesivas del aminoácido glutamato. Este glutamato
20 en exceso se une a los receptores NMDA, lo que abre los
canales de iones activados por ligandos. En cambio, el
influjo de calcio produce un nivel elevado de calcio
intracelular que activa una cascada bioquímica que resulta en
la degradación de proteínas y muerte celular. También se cree

que este fenómeno, conocido como excitotoxicidad, es responsable del daño neurológico asociado con otros trastornos que abarcan desde hipoglicemia y paro cardíaco a epilepsia. Además, existen informes preliminares que indican una participación similar en la neurodegeneración crónica de las enfermedades de Huntington, Parkinson y Alzheimer. Se ha demostrado que la activación del receptor NMDA es responsable de las convulsiones posteriores a accidentes cerebrovasculares y en determinados modelos de epilepsia, se ha demostrado que el receptor NMDA es necesario para la generación de convulsiones. También se ha reconocido el involucramiento neuropsiquiátrico del receptor NMDA debido a que la obstrucción del canal de Ca^{++} del receptor NMDA por el anestésico animal PCP (fenciclidina) produce un estado psicótico en humanos que se asemeja a la esquizofrenia (reseñado en Johnson, K. y Jones, S., 1990). Además, los receptores NMDA también se ven involucrados en determinados tipos de aprendizaje espacial.

Se cree que el receptor NMDA consiste en varias cadenas de proteínas en la membrana postsináptica. Los primeros dos tipos de subunidades descubiertas hasta el momento forman una región extracelular grande que probablemente contiene la mayoría de los sitios de unión alostéricos, varias regiones

transmembrana en bucles y plegadas de manera que se forme un poro o canal permeable a Ca^{++} y una región de extremo carboxilo. La unión de diversos ligandos a dominios (sitios alostéricos) de la proteína que residen en la superficie
5 extracelular regula la apertura y el cierre del canal. Se cree que la unión de los ligandos afecta un cambio conformacional en la estructura general de la proteína, lo que se refleja en última instancia en la apertura, la apertura parcial, cierre parcial o cierre de canales.

10

Los compuestos de receptores NMDA pueden ejercer un efecto doble (agonista/antagonista) en el receptor NMDA a través de los sitios alostéricos. Usualmente, se hace referencia a estos compuestos como «agonistas parciales». En presencia del
15 ligando de sitio principal, un agonista parcial desplazará parte de los ligandos y así, reducirá el flujo de Ca^{++} a través del receptor. En ausencia de ligando de sitio principal, o en casos de nivel reducido de este, el agonista parcial actúa para aumentar el flujo de Ca^{++} a través del
20 canal del receptor.

Aún son necesarios compuestos más potentes/específicos y novedosos en la técnica que sean capaces de unirse al sitio de unión a la glicina de los receptores NMDA y que proveen

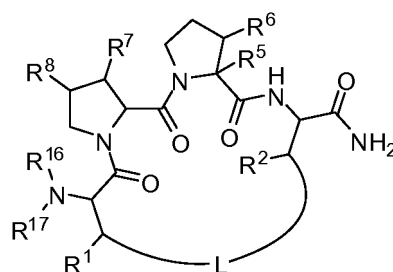
beneficios farmacéuticos. Además, persiste la necesidad en el campo de la medicina de formas administrables por vía oral de dichos compuestos.

5

COMPENDIO

En la presente se proporcionan, al menos en parte, compuestos que son moduladores de NMDA, por ejemplo, agonistas parciales de NMDA. Por ejemplo, en la presente se describen compuestos representados por la fórmula:

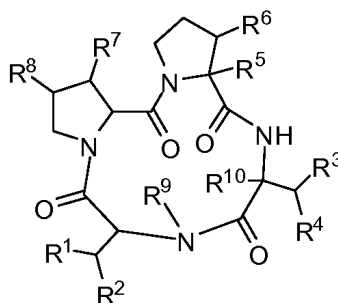
15



e hidratos, metabolitos, estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de estos en los que: L, R¹, R², R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R¹⁶ y R¹⁷ son como se definen más adelante.

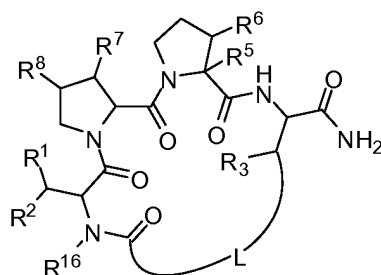
20

En otro aspecto, en la presente se describen compuestos representados por la fórmula:



e hidratos, metabolitos, estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de estos en los que: R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son tal como se definen más adelante.

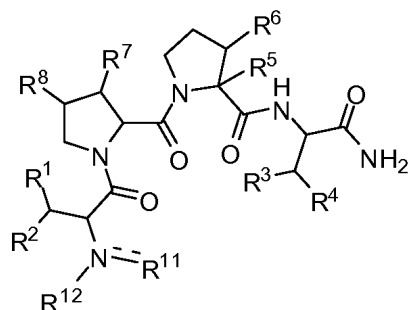
En incluso otro aspecto, en la presente se describen compuestos representados por la fórmula:



e hidratos, metabolitos, estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de estos en los que: L , R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^{16} son como se definen más adelante.

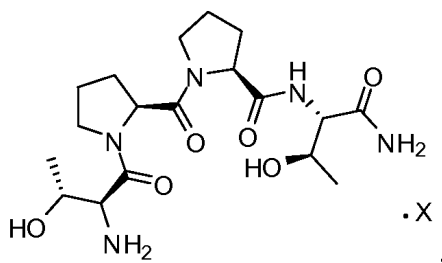
En otro aspecto adicional, en la presente se describen

c



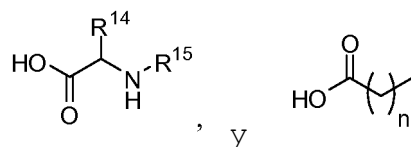
e hidratos, metabolitos, estereoisómeros y sales
 5 farmacéuticamente aceptables de estos en los que: R^1 , R^2 , R^3 ,
 R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{11} y R^{12} son tal como se definen más
 adelante.

En incluso otro aspecto, en la presente se describen
 10 compuestos representados por la fórmula:



15

en la que X se selecciona del grupo que consiste en:



20

en la que:

n es un entero de 8-20,

R^{14} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , $-(alquil\ C_1-C_6)-fenilo$, $-(alquil\ C_1-C_6)-fenol$, $-(alquil\ C_1-C_6)-heteroarilo$, $-(alquil\ C_1-C_6)-SH$, $-(alquil\ C_1-C_6)-S-(alquilo\ C_1-C_6)$, $-(alquil\ C_1-C_6)-OH$, $-(alquil\ C_1-C_6)-O-(alquilo\ C_1-C_6)$, $-(alquil\ C_1-C_6)-NH_2$, $-(alquilo\ C_1-C_6)-NH-(alquilo\ C_1-C_6)$, $-(alquil\ C_1-C_6)-guanidina$, $-(alquil\ C_1-C_6)-C(O)OH$, $-(alquil\ C_1-C_6)-C(O)O-(alquilo\ C_1-C_6)$, $-(alquil\ C_1-C_6)-C(O)NH_2$;

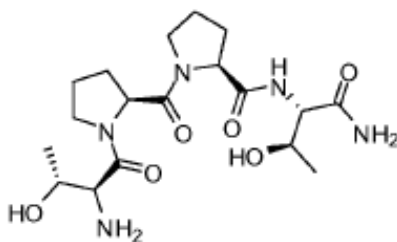
R^{15} se selecciona del grupo que consiste en acilo, alquilsulfonilo y arilsulfonilo;

R^{18} es hidrógeno, o R^{14} y R^{18} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 4-7 miembros, y estereoisómeros, metabolitos e hidratos de estos.

15

En otro aspecto adicional, en la presente se describen compuestos representados por la fórmula:

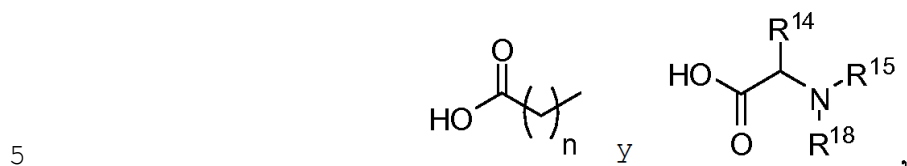
20



y

un segundo compuesto que forma un complejo con el primero, en

el que el segundo compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



en el que:

n es un entero de 8-20,

10

R^{14} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, -(alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)-fenilo, -(alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)-fenol, -(alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)-heteroarilo, -(alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)-SH, -(alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)-S-(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$), -(alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)-OH, -(alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)-O-(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$), -(alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)- NH_2 , -(alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)-NH-(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$), -(alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)-guanidina, -(alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)- $\text{C}(\text{O})\text{OH}$, -(alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)- $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$), -(alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)- $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$;

15

R^{15} se selecciona del grupo que consiste en acilo, alquilsulfonilo y arilsulfonilo;

20

R^{18} es hidrógeno, o R^{14} y R^{18} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 4-7 miembros, y estereoisómeros, metabolitos e hidratos de estos.

En la presente también se proveen composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden un compuesto descrito y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, tales composiciones pueden ser adecuadas para la administración oral a un paciente.

En otro aspecto, se provee un método de tratamiento de una afección seleccionada del grupo que consiste en autismo, depresión, epilepsia, SIDA, demencia, atrofia multisistémica, parálisis supranuclear progresiva, ataxia de Friedrich, síndrome de Down, síndrome de Martin-Bell, esclerosis tuberosa, atrofia olivopontocerebelosa, parálisis cerebral, neuritis óptica inducida por fármacos, neuropatía periférica, mielopatía, retinopatía isquémica, retinopatía diabética, glaucoma, paro cardíaco, trastornos de comportamiento, trastornos de control de impulsos, enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria que acompaña a la enfermedad de Alzheimer en etapa inicial, trastorno de déficit atencional, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, esquizofrenia, ansiedad, mejora de adicción a nicotina u opiáceos, alcoholismo, traumatismo cerebral, daño a la médula espinal, síndrome de estrés postraumático y corea de Huntington en un paciente que lo necesita. El método comprende la

administración al paciente de una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto descrito y de hidratos, metabolitos, estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de este.

5

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 ilustra un espectro de ^1H NMR para NRX-3004.

10 La Figura 2 ilustra un espectro de IR para NRX-3004.

La Figura 3 ilustra un espectro de ^1H NMR para NRX-3008.

La Figura 4 ilustra un espectro de ^1H NMR para NRX-7005.

15

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Esta descripción hace referencia, en líneas generales, a compuestos capaces de modular NMDA, por ejemplo, antagonistas
20 o agonistas parciales de NMDA, y composiciones y/o métodos para emplear los compuestos descritos.

Definiciones

En algunas modalidades, los compuestos, tal como se describe en la presente, pueden estar sustituidos por cualquier cantidad de sustituyentes o restos funcionales. En general, el término «sustituido» ya sea precedido por el término
5 «opcionalmente» o no, y los sustituyentes contenidos en las fórmulas hacen referencia al reemplazo de radicales hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado.

10 En algunos casos, cuando es posible sustituir más de una posición en cualquier estructura dada con más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente puede ser el mismo en cada posición o ser diferente.

15

Tal como se usa en la presente, se considera que el término «sustituido» incluye todos los sustituyentes permitidos de compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes permitidos incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos,
20 ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. En algunas modalidades, los heteroátomos tales como nitrógeno pueden tener sustituyentes hidrógeno y/o cualesquiera sustituyentes permitidos de compuestos orgánicos descritos en

la presente que cumplan con las valencias de los heteroátomos. Ejemplos no taxativos de sustituyentes incluyen acilo, compuestos alifáticos, heteroalifáticos, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxi, cicloalcoxi, heterociclilalcoxi, heterocicliloxi, heterocicliloxialquilo, alqueniloxi, alquiniloxi, ariloxi, heteroalcoxi, heteroariloxi, alquiltio, ariltio, heteroariltio, oxo, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -NO₂, -N₃, -CN, -SCN, -SR^x, -CF₃, -CH₂CF₃, -CHCl₂, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃, -OR^x, -C(O)R^x, -C(O)₂(R^x), -C(O)N(R^x)₂, -C(NR^x)N(R^x)₂, -OC(O)R^x, -OCO₂R^x, -OC(O)N(R^x)₂, -N(R^x)₂, -SOR^x, -S(O)₂R^x, -NR^xC(O)R^x, -NR^xC(O)N(R^x)₂, -NR^xC(O)OR^x, -NR^xC(NR^x)N(R^x)₂ y -C(R^x)₃, en los que cada aparición de R^x incluye en forma independiente, de modo no taxativo, hidrógeno, halógeno, acilo, alifático, heteroalifático, arilo, heteroarilo, arilalquilo o heteroarilalquilo, en las que cualquiera de los sustituyentes alifático, heteroalifático, arilalquilo o heteroarilalquilo descritos anteriormente y en la presente pueden estar sustituidos o no sustituidos, ser ramificados o no ramificados, cíclicos o acíclicos, y cualquiera de los sustituyentes arilo o heteroarilo descritos anteriormente y en la presente pueden estar sustituidos o no sustituidos. Asimismo, no se pretende que los sustituyentes permitidos de los compuestos orgánicos limiten en forma alguna los

compuestos descritos en la presente. En algunas modalidades, se pueden preferir las combinaciones de sustituyentes y variables descritas en la presente que resultan en la formación de compuestos estables. Tal como se usa en la presente, el término «estable» hace referencia a compuestos que presentan estabilidad suficiente para hacer posible la producción y que mantienen su integridad durante un período de tiempo suficiente como para ser detectados y preferentemente, durante un período de tiempo suficiente para ser útiles para los fines detallados en la presente.

El término «acilo», tal como se usa en la presente, hace referencia a un resto que incluye un grupo carbonilo. En algunas modalidades, un grupo acilo puede tener una fórmula general seleccionada de $-C(O)R^x$, $-CO_2(R^x)$, $-C(O)N(R^x)_2$, $-C(NR^x)N(R^x)_2$, $-OC(O)R^x$, $-OCO_2R^x$, $-OC(O)N(R^x)_2$, $-NR^xC(O)R^x$, $-NR^xC(O)N(R^x)_2$ y $-NR^xC(O)OR^x$, en la que cada aparición de R^x incluye de forma independiente, de modo no taxativo, hidrógeno, compuestos alifáticos, heteroalifáticos, arilo, heteroarilo, arilalquilo o heteroarilalquilo, en los que cualquiera de los sustituyentes alifáticos, heteroalifáticos, arilalquilo o heteroarilalquilo descritos anteriormente y en la presente puede estar sustituido o no sustituido, ser ramificado o no ramificado, cíclico o acíclico, y en los que

cualquiera de los sustituyentes arilo o heteroarilo descritos anteriormente y en la presente puede estar sustituido o no sustituido.

5 El término «alifático», tal como se usa en la presente, incluye tanto hidrocarburos alifáticos saturados como insaturados, de cadena lineal (es decir, no ramificada), ramificados, acíclicos, cíclicos o policíclicos que se encuentran opcionalmente sustituidos con uno o más grupos
10 funcionales. Tal como lo apreciará un experto en la técnica, «alifático» en la presente pretende incluir, de modo no taxativo, restos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo.

15 El término «heteroalifático», tal como se usa en la presente, hace referencia a restos alifáticos que contienen uno o más átomos de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o sílice, por ejemplo, en lugar de átomos de carbono. Los restos heteroalifáticos pueden ser ramificados, no ramificados,
20 cíclicos o acíclicos y pueden incluir heterociclos saturados e insaturados (por ejemplo, morfolino, pirrolidinilo, etc.) que pueden encontrarse opcionalmente sustituidos con uno o más grupos funcionales o puede no estar sustituido.

Tal como se usan en la presente, los términos «arilo» y «heteroarilo» hacen referencia a restos insaturados monocíclicos o policíclicos con preferentemente 3-14 átomos de carbono, cada uno de los que puede encontrarse sustituido o no sustituido. En determinadas modalidades, «arilo» hace referencia a sistemas anulares carbocíclicos monocíclicos o bicíclicos con uno o dos anillos aromáticos que incluyen, de modo no taxativo, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, indenilo y similares. En determinadas modalidades, «heteroarilo» hace referencia a sistemas anulares heterocíclicos monocíclicos o bicíclicos con uno o dos anillos aromáticos en los que uno, dos o tres átomos anulares son heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en S, O y N, y los átomos anulares restantes son carbonos. Ejemplos no taxativos de grupos heteroarilo incluyen piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, furanilo, quinolinilo, isoquinolinilo y similares.

20

Tal como se usa en la presente, el término «alquenilo» hace referencia a un hidrocarburo ramificado o lineal insaturado con al menos un doble enlace carbono-carbono, tal como un grupo lineal o ramificado de 2-12, 2-10 o 2-6 átomos de

carbono, a los que se hace referencia en la presente como «alqueniloC₂-C₁₂», «alqueniloC₂-C₁₀» y «alqueniloC₂-C₆», respectivamente. Ejemplos de grupos alquenilo incluyen, de modo no taxativo, vinilo, alilo, butenilo, pentenilo, 5 hexenilo, butadienilo, pentadienilo, hexadienilo 2-etilhexenilo, 2-propil-2-butenilo, 4-(2-metil-3-buten)-pentenilo, etc.

Tal como se usa en la presente, el término «alqueniloxi» hace 10 referencia a un grupo alquenilo lineal o ramificado unido a un oxígeno (alquenil-O). Ejemplos de grupos alqueniloxi incluyen, de modo no taxativo, grupos con un grupo alquenilo de 3-6 átomos de carbono a los que se hace referencia en la presente como «alqueniloxiC₃₋₆». Ejemplos de grupos 15 «alqueniloxi» incluyen, de modo no taxativo, aliloxi, buteniloxi, etc.

Tal como se usa en la presente, el término «alcoxi» hace referencia a un grupo alquilo unido a un oxígeno (-O- 20 alquilo). Ejemplos de grupos alcoxi incluyen, de modo no taxativo, grupos con un grupo alquilo de 1-12, 1-8 o 1-6 átomos de carbono, a los que se hace referencia en la presente como «alcoxiC₁-C₁₂», «alcoxiC₁-C₈» y «alcoxiC₁-C₆», respectivamente. Ejemplos de grupos alcoxi incluyen, de modo

no taxativo, metoxi, etoxi, etc. De manera similar, ejemplos de grupos alquenoxi incluyen, de modo no taxativo, viniloxi, aliloxi, butenoxi, etc.

5 Tal como se usa en la presente, «alcoxycarbonilo» hace referencia a un grupo alquilo lineal o ramificado unido a oxígeno, unido a un grupo carbonilo (alquil-O-C(O)-). Ejemplos de grupos alcoxycarbonilo incluyen, de modo no taxativo, grupos alcoxycarbonilo de 1-6 átomos de carbono a
10 los que se hace referencia en la presente como «alcoxycarboniloC₁₋₆». Ejemplos de grupo alcoxycarbonilo incluyen, de modo no taxativo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo, etc.

15 El término «alquinioloxi» utilizado en la presente hace referencia a un grupo alquiniol lineal o ramificado unido a un oxígeno (alquiniol-O). Ejemplos de grupos alquinioloxi incluyen, de modo no taxativo, propinioloxi.

20 Tal como se usa en la presente, el término «alquilo» hace referencia a un hidrocarburo ramificado o lineal saturado tal como, por ejemplo, un grupo lineal o ramificado de 1-6, 1-4 o 1-3 átomos de carbono, a los que se hace referencia en la presente como «alquiloC_{1-C6}», «alquiloC_{1-C4}» y «alquiloC_{1-C3}»,

respectivamente. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, de modo no taxativo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, etc.

10

Tal como se usa en la presente, el término «alquilcarbonilo» hace referencia a un grupo alquilo lineal o ramificado unido a un grupo carbonilo (alquil-C(O)-). Ejemplos de grupos alquilcarbonilo incluyen, de modo no taxativo, grupos alquilcarbonilo de 1-6 átomos, a los que se hace referencia en la presente como «grupos alquilcarbonilo C₁-C₆». Ejemplos de grupos alquilcarbonilo incluyen, de modo no taxativo, acetilo, propanoilo, isopropanoilo, butanoilo, etc.

20 Tal como se usa en la presente, el término «alquinilo» hace referencia a un hidrocarburo lineal o ramificado insaturado con al menos un triple enlace carbono-carbono, tal como un grupo lineal o ramificado de 2-6 o 3-6 átomos de carbono, a los que se hace referencia en la presente como «alquiniloC₂₋₆»

y «alquiniloC₃₋₆», respectivamente. Ejemplos de grupos alquinilo incluyen, de modo no taxativo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, metilpropinilo, etc.

5 A menos que se indique lo contrario, los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo pueden encontrarse opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de alcoxi, alquilo, cicloalquilo, amino, halógeno y -C(O)alquilo. En determinadas modalidades, los grupos alquilo, alquenilo y
10 alquinilo no presentan sustituyentes, es decir, no se encuentran sustituidos.

Tal como se usa en la presente, los términos «amida» o «amido» hacen referencia a un radical de forma -R^aC(O)N(R^b)-,
15 -R^aC(O)N(R^b)R^c- o -C(O)NR^bR^c, en el que R^a, R^b y R^c se seleccionan cada uno independientemente de alcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, amida, amino, arilo, arilalquilo, carbamato, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidrógeno,
20 hidroxilo, cetona y nitro. La amida se puede unir a otro grupo mediante el carbono, el nitrógeno, R^b, R^c o R^a. Además, la amida puede ser cíclica, por ejemplo, se pueden unir R^b y R^c, R^a y R^b, o R^a y R^c para formar un anillo de 3 a 12 miembros, tal como un anillo de 3 a 10 miembros o un anillo

de 5 a 6 miembros. El término «carboxamido» hace referencia a la estructura $-C(O)NR^bR^c$.

Tal como se usan en la presente, los términos «amina» o «amino» hacen referencia a un radical de forma $-NR^dR^e$, en el que R^d y R^e se seleccionan en forma independiente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, heteroarilo y heterociclilo. El amino también puede ser cíclico, por ejemplo, se unen R^d y R^e con N para formar un anillo de 3 a 12 miembros, por ejemplo, morfolino o piperidinilo. El término «amino» también incluye la sal de amonio cuaternario correspondiente de cualquier grupo amino, por ejemplo, $-[N(R^d)(R^e)(R^f)]^+$. Ejemplos de grupos amino incluyen grupos aminoalquilo en los que al menos uno de R^d , R^e o R^f es un grupo alquilo. En determinadas modalidades, R^d y R^e son hidrógeno o alquilo.

Tal como se usa en la presente, el término «cicloalcoxi» hace referencia a un grupo cicloalquilo unido a un oxígeno (cicloalquil-O-).

Tal como se usa en la presente, el término «cicloalquilo» hace referencia a un grupo hidrocarburo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de, por ejemplo, 3-6 o 4-6

carbonos, al que se hace referencia en la presente, por ejemplo, como «cicloalquiloC₃₋₆» o «cicloalquiloC₄₋₆», derivado de un cicloalcano. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, de modo no taxativo, ciclohexilo, ciclohexenilo, 5 ciclopentilo, ciclobutilo o ciclopropilo.

Tal como se usan en la presente, los términos «halo», «halógeno» o «Hal» hacen referencia a F, Cl, Br o I. Tal como se usa en la presente, el término «haloalquilo» hace 10 referencia a un grupo alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno.

Tanto «heterociclilo» como «grupo heterocíclico» son reconocidos en la técnica y hacen referencia a estructuras 15 anulares de 3 a 10 miembros saturadas o parcialmente insaturadas, alternativamente, a anillos de 3 a 7 miembros, cuyas estructuras anulares incluyen de uno a cuatro heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno y azufre. Los heterociclos también pueden ser sistemas anulares 20 monocíclicos, bicíclicos u otros sistemas anulares mutlicíclicos. Un heterociclo puede fusionarse a uno o más anillos arilo, parcialmente insaturados o saturados. Los grupos heterociclilo incluyen, por ejemplo, biotinilo, cromenilo, dihidrofurilo, dihidroindolilo, dihidropiranilo,

dihidrotienilo, ditiazolilo, homopiperidinilo,
 imidazolidinilo, isoquinolilo, isotiazolidinilo,
 isoxazolidinilo, morfolinilo, oxolanilo, oxazolidinilo,
 fenoxantenilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo,
 5 pirazolidinilo, pirazolinilo, piridilo, pirimidinilo,
 pirrolidinilo, pirrolidin-2-onilo, pirrolinilo,
 tetrahidrofurilo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahidropiranilo,
 tetrahidroquinolilo, tiazolidinilo, tiolanilo,
 tiomorfolinilo, tiopiranilo, xantenilo, lactonas, lactamas
 10 tales como azetidinonas y pirrolidinonas, sultamas, sultonas
 y similares. El anillo heterocíclico puede encontrarse
 sustituido en una o más posiciones con sustituyentes tales
 como alcanilo, alcoxi, alquilo, alqueno, alquino, amido,
 amidino, amino, arilo, arilalquilo, azido, carbamato,
 15 carbonato, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter,
 formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo,
 hidroxilo, imino, cetona, nitro, fosfato, fosfonato,
 fosfinato, sulfato, sulfuro, sulfonamido, sulfonilo y
 tiocarbonilo. En determinadas modalidades, el grupo
 20 heterociclilo no presentan sustituyentes, es decir, no se
 encuentran sustituidos.

El término «heteroariloxi» hace referencia a un grupo
 heteroaril-O-.

El término «heterocicloalquilo» es reconocido en la técnica y hace referencia a un grupo heterociclilo saturado anteriormente definido. Tal como se usa en la presente, el
5 término «heterociclilalcoxi» hace referencia a un heterociclilo unido a un grupo alcoxi. El término «heterocicliloxialquilo» hace referencia a un heterociclilo unido a un oxígeno (-O-) unido a un grupo alquilo.

10 Tal como se usa en la presente, el término «heterociclilalcoxi» hace referencia a un grupo heterociclilalquil-O-.

El término «heterocicliloxi» hace referencia a un grupo
15 heterociclil-O-.

El término «heterocicliloxialquilo» hace referencia a un grupo heterociclil-O-alquil-.

20 Tal como se usan en la presente, los términos «hidroxi» e «hidroxilo» hacen referencia al radical -OH.

Tal como se usa en la presente, el término hace referencia al radical =O.

«Farmacéutica o farmacológicamente aceptable» incluye entidades moleculares y composiciones que no producen una reacción adversa, alérgica u otra no deseada cuando se
5 administran a un animal o a un ser humano, según sea adecuado. Las preparaciones «para administración a humanos» deben cumplir con estándares de esterilidad, pirogenicidad, seguridad general y pureza conforme a la Oficina de estándares biológicos de la FDA.

10

Tal como se usa en la presente descripción, se define el «agonista de receptor NMDA parcial» como un compuesto capaz de unirse a un sitio de unión a la glicina de un receptor NMDA que en bajas concentraciones de un agonista de receptor
15 NMDA, actúa sustancialmente como un agonista y a concentraciones elevadas, actúa sustancialmente como un antagonista. Estas concentraciones se determinan en forma experimental para cada agonista parcial y para todos ellos.

20 Tal como se usa en la presente, un «excipiente» o «portador farmacéuticamente aceptable» incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes antibacteriales y antifúngicos, agentes que retardan la absorción e isotónicos, y similares que son fisiológicamente

compatibles. En una modalidad, el portador es adecuado para administración parenteral. De manera alternativa, el portador puede ser adecuado para administración intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, sublingual u oral. Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. Es conocido en la técnica el uso de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas. Excepto en la medida en la que cualquier agente o medio convencional no es compatible con el compuesto activo, se contempla su uso en las composiciones farmacéuticas de la invención. También se pueden incorporar compuestos activos complementarios en las composiciones.

15

Tal como se usa en la presente, la expresión «sales farmacéuticamente aceptables» hace referencia a sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en compuestos usados en las composiciones presentes. Los compuestos de naturaleza básica incluidos en las presentes composiciones son capaces de formar una amplia variedad de sales con varios ácidos orgánicos e inorgánicos. Los ácidos que pueden usarse para preparar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de tales compuestos básicos son

20

aquellos que forman sales de adición de ácido no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables que incluyen, de modo no taxativo, sales de malato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Los compuestos incluidos en las presentes composiciones que incluyen un resto amino pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con diversos aminoácidos, además de los ácidos mencionados anteriormente. Los compuestos incluidos en las presentes composiciones que son de naturaleza ácida son capaces de formar sales básicas con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Los ejemplos de dichas sales incluyen sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos y, particularmente, sales de calcio, magnesio, sodio, litio, cinc, potasio y hierro.

Los compuestos de la descripción pueden contener uno o más centros quirales y/o enlaces dobles y, por lo tanto, pueden

existir como estereoisómeros, tales como isómeros geométricos, enantiómeros o diastereómeros. Cuando se utiliza en la presente, el término «estereoisómero» consiste en todos los isómeros geométricos, enantiómeros o diastereómeros. De acuerdo con la configuración de los sustituyentes en torno al átomo de carbono estereogénico, dichos compuestos pueden ser indicados como «R» o «S». La presente invención comprende varios estereoisómeros de estos compuestos y mezclas de estos. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros. Las mezclas de enantiómeros o diastereómeros pueden indicarse como «(±)» en la nomenclatura, pero el experto en la técnica reconocerá que una estructura puede denotar un centro quiral de manera implícita.

Los estereoisómeros individuales de compuestos de la presente descripción pueden prepararse de manera sintética a partir de materiales de partida comercialmente disponibles que contienen centros estereogénicos o asimétricos, o mediante la preparación de mezclas racémicas seguida por métodos de resolución conocidos por los expertos en la técnica. Estos métodos de resolución se ejemplifican mediante (1) anexo de una mezcla de enantiómeros a un auxiliar quiral, separación de la mezcla resultante de diastereómeros mediante recrystalización o cromatografía y liberación del producto

ópticamente puro del auxiliar, (2) formación de sales con un agente de resolución ópticamente activo o (3) separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas cromatográficas quirales. Las mezclas estereoisoméricas también se pueden resolver en sus estereoisómeros componentes mediante métodos conocidos, tales como cromatografía de gases de fase quiral, cromatografía líquida de alto rendimiento de fase quiral, cristalización del compuesto como un complejo de sales quirales o cristalización del compuesto en un solvente quiral. Además, es posible obtener los estereoisómeros a partir de catalizadores, reactivos e intermedios estereoméricamente puros mediante métodos sintéticos asimétricos conocidos.

También pueden existir isómeros geométricos en los compuestos de la presente invención. El símbolo  indica un enlace que puede ser simple, doble o triple, tal como se describe en la presente. La presente invención comprende los diversos isómeros geométricos y mezclas de estos resultantes de la disposición de sustituyentes alrededor de un enlace doble carbono-carbono o la disposición de sustituyentes alrededor de un anillo carbocíclico. Se indica que los sustituyentes alrededor de un enlace doble carbono-carbono se encuentran en configuración «Z» o «E», en la que los términos «Z» y «E» se

emplean conforme a los estándares IUPAC. A menos que se especifique lo contrario, las estructuras que ilustran enlaces dobles comprenden los isómeros «E» y «Z».

- 5 Se puede hacer referencia de manera alternativa a los sustituyentes alrededor de un enlace doble carbono-carbono como «cis» o «trans», en cuyo caso «cis» representa sustituyentes en el mismo lado del enlace doble y «trans» representa sustituyentes en lados opuestos del enlace doble.
- 10 La disposición de los sustituyentes alrededor de un anillo carbocíclico se indica como «cis» o «trans». El término «cis» representa sustituyentes del mismo lado del plano del anillo y el término «trans» representa sustituyentes en lados opuestos del plano del anillo. Las mezclas de compuestos en
- 15 las que los sustituyentes se disponen tanto en el mismo lado como en lados opuestos del plano del anillo se designan «cis/trans».

- Los compuestos descritos en la presente pueden existir en
- 20 formas solvatadas, así como en formas no solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares, y se pretende que la invención abarque tanto las formas solvatadas como las no solvatadas. En una modalidad, el compuesto es amorfo. En una modalidad, el

compuesto es un polimorfo. En otra modalidad, el compuesto está en una forma cristalina.

La invención también abarca compuestos marcados de la
5 invención marcados en forma isotópica que son idénticos a los compuestos descritos en la presente, excepto porque se reemplazan uno o más átomos con un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente a la masa atómica o el número de masa que se encuentra normalmente en la naturaleza.

10 Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente.

15 Determinados compuestos marcados isotópicamente (por ejemplo, aquellos marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución del compuesto y/o sustrato en los tejidos. Se prefieren particularmente los isótopos tritiados (es decir, ^3H) y de carbono 14 (es decir, ^{14}C) por su facilidad de
20 preparación y detección. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio (es decir, ^2H) puede producir determinadas ventajas terapéuticas debido a la mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o requisitos de dosificación reducidos) y por ello se puede

preferir en algunos casos. Por lo general, es posible preparar los compuestos marcados isotópicamente de la invención conforme a los procedimientos análogos a los descritos, por ejemplo, en los Ejemplos de la presente
5 mediante la sustitución de un reactivo no marcado isotópicamente con un reactivo marcado isotópicamente.

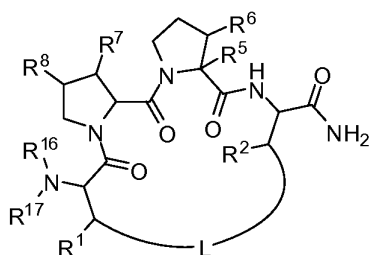
Tal como se usa en la presente descripción, se define «NMDA» como N-metil-d-aspartato.

10

En la presente memoria descriptiva, la expresión «cantidad terapéuticamente eficaz» significa la cantidad de compuesto de la invención que provocará la respuesta médica o biológica de un tejido, sistema, animal o ser humano buscada por el
15 investigador, veterinario, médico u otro técnico. Los compuestos de la invención se administran en cantidades terapéuticamente eficaces para tratar una enfermedad. De manera alternativa, la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto es la cantidad necesaria para lograr un efecto
20 profiláctico y/o terapéutico deseado, tal como una cantidad que tiene el mismo resultado que la cantidad necesaria para mejorar el máximo el comportamiento (por ejemplo, aprendizaje), respuesta fisiológica (por ejemplo, inducción de LTP) o inhibición de dolor neuropático.

Compuestos

Los compuestos descritos incluyen aquellos representados por
 5 la fórmula:



10

en la que:

R^1 y R^2 se pueden seleccionar en forma independiente del grupo
 que consiste en hidrógeno, halógeno, compuestos alifáticos
 15 ramificados o no ramificados, cíclicos o acíclicos,
 sustituidos o no sustituidos, compuestos heteroalifáticos
 ramificados o no ramificados, cíclicos o acíclicos,
 sustituidos o no sustituidos, arilo sustituido o no
 sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, $-OR^x$, $-$
 20 NO_2 , $-N_3$, $-CN$, $-SCN$, $-SR^x$, $-C(O)R^x$, $-CO_2(R^x)$, $-C(O)N(R^x)_2$; $-$
 $C(NR^x)N(R^x)_2$, $-OC(O)R^x$, $-OCO_2R^x$, $-OC(O)N(R^x)_2$, $-N(R^x)_2$, $-SOR^x$, $-$
 $S(O)_2R^x$, $-NR^xC(O)R^x$, $-NR^xC(O)N(R^x)_2$, $-NR^xC(O)OR^x$, $-$
 $NR^xC(NR^x)N(R^x)_2$ y $-C(R^x)_3$, en los que cada aparición de R^x se
 selecciona independientemente del grupo que consiste en

hidrógeno, halógeno, acilo, compuestos alifáticos opcionalmente sustituidos, compuestos heteroalifáticos opcionalmente sustituidos, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

5

R^5 y R^6 se pueden seleccionar en forma independiente del grupo que consiste en -Q-Ar e hidrógeno, en el que Q se selecciona independientemente del grupo que consiste en compuestos alifáticos ramificados o no ramificados, cíclicos o acíclicos, sustituidos o no sustituidos, compuestos heteroalifáticos ramificados o no ramificados, cíclicos o acíclicos, sustituidos o no sustituidos, y un enlace, y en el que Ar se selecciona del grupo que consiste en arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido, o R^5 y R^6 junto con los átomos a los que se encuentran unidos forman un anillo cicloalquilo o heterocíclico de 4-6 miembros sustituido o no sustituido;

R^7 y R^8 se pueden seleccionar en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido y arilo sustituido o no sustituido, o R^7 y R^8 junto con los átomos a los que se encuentran unidos forman un anillo cicloalquilo o

20

heterocíclico de 4-6 miembros sustituido o no sustituido;

R^{16} y R^{17} se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido
 5 por uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, oxo e hidroxilo, alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, oxo e hidroxilo,
 10 alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, oxo e hidroxilo, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del
 15 grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , halógeno, oxo e hidroxilo, fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno e hidroxilo, $-C(O)R^x$, $-CO_2(R^x)$, $-C(O)N(R^x)_2$, $-C(NR^x)N(R^x)_2$ y $-C(R^x)_3$, en los que cada
 20 aparición de R^x se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} y fenilo, o R^{16} y R^{17} junto con N forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada

uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquiloC₁₋₆, halógeno, oxo e hidroxilo;

L se selecciona del grupo que consiste en compuestos
 5 alifáticos ramificados o no ramificados, cíclicos o acíclicos, sustituidos o no sustituidos, compuestos heteroalifáticos ramificados o no ramificados, cíclicos o acíclicos, sustituidos o no sustituidos, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido, e
 10 hidratos, metabolitos, estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

En algunas modalidades, R¹ y R² se pueden seleccionar en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno,
 15 alquiloC₁₋₆, alquenciloC₂₋₆, alquenciloC₂₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, fenilo, naftilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilC₃₋₆-alquilC₁₋₆-, fenil-alquilC₁₋₆-, naftil-alquilC₁₋₆-, heteroaril-alquilC₁₋₆- y heterociclil-alquilC₁₋₆-, -OR^x, -NO₂, -N₃, -CN, -SCN, -SR^x, -C(O)R^x, -CO₂(R^x), -C(O)N(R^x)₂, -C(NR^x)N(R^x)₂, -
 20 OC(O)R^x, -OCO₂R^x, -OC(O)N(R^x)₂, -N(R^x)₂, -SOR^x, -S(O)₂R^x, -NR^xC(O)R^x, -NR^xC(O)N(R^x)₂, -NR^xC(O)OR^x, -NR^xC(NR^x)N(R^x)₂ y -C(R^x)₃, en los que heteroarilo es un anillo de 5-6 miembros con uno, dos o tres heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de N, O o S, en los que el heteroarilo se

encuentra opcionalmente sustituido con uno o más
 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de
 R^b , en los que el heterociclilo es un anillo de 4-7 miembros
 opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada
 5 uno independientemente seleccionado de R^c , en los que cuando
 el heterociclilo contiene un resto -NH-, dicho resto -NH- se
 encuentra opcionalmente sustituido por R^d , en los que cada
 uno de alquencilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} se encuentra opcionalmente
 sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno
 10 independientemente seleccionado de R^e , en los que alquilo C_{1-6}
 se encuentra opcionalmente sustituido por uno o más
 sustituyentes independientemente seleccionados de R^f ; en el
 que el cicloalquilo C_{3-6} se encuentra independientemente
 sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno
 15 independientemente seleccionado de R^g ,

R^b se puede seleccionar en forma independiente para cada
 aparición del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -
 NO_2 , $-N_3$, $-CN$, $-SCN$, alquilo C_{1-6} , alquencilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} ,
 20 cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-6} , alquenciloxi C_{3-6} , alquiniloxi C_{3-6} ,
 cicloalcoxi C_{3-6} , alquil C_{1-6} -S(O) $_w$ -, en el que w es 0, 1 o 2,
 alquil C_{1-6} cicloalquil C_{3-6} -, cicloalquil C_{3-6} -alquil C_{1-6} -,
 alcoxicarbonil C_{1-6} -N(R^a)-, alquil C_{1-6} N(R^a)-, alquil C_{1-6} -
 Ncarbonil(R^a)-, $R^aR^{a'}N$ -, $R^aR^{a'}N$ -carbonil-, $R^aR^{a'}N$ -carbonil-N(R^a)-

, $R^a R^{a'} N-SO_2-$ y $alquilC_{1-6}-carbonil-N(R^a)-$;

R^a y $R^{a'}$ se pueden seleccionar independientemente, para cada aparición, del grupo que consiste en hidrógeno y $alquiloC_{1-6}$,
 5 o R^a y $R^{a'}$, cuando se toman junto con el nitrógeno al que se encuentran unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros, en el que el $alquiloC_{1-6}$ se encuentra opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, oxo e
 10 hidroxilo, y en el que el anillo heterocíclico se encuentra opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, $alquilo$, oxo o hidroxilo;

15 R^c se puede seleccionar en forma independiente para cada aparición del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, $-SCN$, oxo, $alquiloC_{1-6}$, $alquenciloC_{2-6}$, $alquiniloC_{2-6}$, $cicloalquiloC_{3-6}$, $alcoxiC_{1-6}$, $alquenciloxiC_{3-6}$, $alquiniloxiC_{3-6}$, $cicloalcoxiC_{3-6}$, $alquilC_{1-6}-S(O)_w-$, en el que w
 20 es 0, 1 o 2, $alquilC_{1-6}cicloalquilC_{3-6}-$, $cicloalquilC_{3-6}-alquilC_{1-6}-$, $alcoxicarbonilC_{1-6}-N(R^a)-$, $alquilC_{1-6}N(R^a)-$, $alquilC_{1-6}-Ncarbonil(R^a)-$, $R^a R^{a'} N-$, $R^a R^{a'} N-carbonil-$, $R^a R^{a'} N-carbonil-N(R^a)-$, $R^a R^{a'} N-SO_2-$ y $alquilC_{1-6}-carbonil-N(R^a)-$;

R^d se puede seleccionar, independientemente para cada aparición, del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , alquilcarbonilo C_{1-6} y alquilsulfonilo C_{1-6} , en el que alquilo C_{1-6} se encuentra opcionalmente sustituido por uno o más
 5 sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo y $R^aR^{a'}N$;

R^e se puede seleccionar independientemente para cada aparición del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, $-SCN$, alcoxi C_{1-4} , alcoxycarbonilo C_{1-4} , $R^aR^{a'}N$,
 10 $R^aR^{a'}N$ -carbonilo, $R^aR^{a'}N-SO_2-$ y alquil $C_{1-4}S(O)_w-$, en el que w es 0, 1 o 2;

R^f se puede seleccionar independientemente para cada aparición del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, $-SCN$, alcoxi C_{1-4} , alcoxycarbonilo C_{1-4} , $R^aR^{a'}N$,
 15 $R^aR^{a'}N$ -carbonilo, $R^aR^{a'}N-SO_2-$ y alquil $C_{1-4}S(O)_w-$, en el que w es 0, 1 o 2;

R^g se puede seleccionar independientemente para cada aparición del grupo que consiste en $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, $-SCN$, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-4} , alcoxycarbonilo C_{1-4} , $R^aR^{a'}N$, $R^aR^{a'}N$ -carbonilo, $R^aR^{a'}N-SO_2-$ y alquil $C_{1-4}S(O)_w-$, en el que w es 0, 1 o
 20 2;

R^x se puede seleccionar independientemente del grupo que
 consiste en hidrógeno, halógeno, alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆,
 alquinoC₂₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, fenilo, naftilo, heteroarilo,
 heterociclilo, cicloalquilC₃₋₆-alquilC₁₋₆-, fenil-alquilC₁₋₆-,
 5 naftil-alquilC₁₋₆-, heteroaril-alquilC₁₋₆- y heterocicli-
 l-alquilC₁₋₆-, en el que el heteroarilo es un anillo de 5-6
 miembros con uno, dos o tres heteroátomos, cada uno
 independientemente seleccionado de N, O o S, en el que el
 heteroarilo se encuentra opcionalmente sustituido con uno o
 10 más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado
 de R^b , en el que el heterociclilo es un anillo de 4-7
 miembros opcionalmente sustituido por uno o más
 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de
 R^c , en el que cuando el heterociclilo contiene un resto -NH-,
 15 dicho resto -NH- se encuentra opcionalmente sustituido por
 R^d , en el que alquenoC₂₋₆ y alquinoC₂₋₆ se encuentran cada
 uno opcional e independientemente sustituidos por uno o más
 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de
 R^e , en el que alquiloC₁₋₆ se encuentra opcionalmente sustituido
 20 por uno o más sustituyentes, cada uno independientemente
 seleccionado de R^f , en el que cicloalquiloC₃₋₆ se encuentra
 opcional e independientemente sustituido por uno o más
 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de
 R^g .

En algunas modalidades, R^5 y R^6 se pueden seleccionar independientemente del grupo que consiste en $-Q-Ar$ e hidrógeno, en el que Q se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterociclilo, cicloalquil C_{3-6} -alquil C_{1-6} - y heterociclil-alquil C_{1-6} -, y un enlace, y en el que Ar se selecciona del grupo que consiste en naftilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido, o R^5 y R^6 junto con los átomos a los que se encuentran unidos forman un anillo cicloalquilo o heterocíclico de 4-6 miembros sustituido o no sustituido, en el que el anillo heteroarilo es un anillo de 5-6 miembros con uno, dos o tres heteroátomos, cada uno independientemente seleccionados de N, O o S, en el que el heteroarilo se encuentra opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de R^b , en el que el heterociclilo es un anillo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de R^c , en el que cuando el heterociclilo contiene un resto $-NH-$, dicho resto $-NH-$ se encuentra opcionalmente sustituido por R^d , en el que cada uno de alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} se encuentra opcional e independientemente sustituido por uno o más sustituyentes,

cada uno independientemente seleccionado de R^e , en el que
 cada uno de alquiloC₁₋₆ y alcoxiC₁₋₆ se encuentra opcional e
 independientemente sustituido por uno o más sustituyentes,
 cada uno independientemente seleccionado de R^f , en el que
 5 cicloalquiloC₃₋₆ se encuentra opcional e independientemente
 sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno
 independientemente seleccionado de R^g ;

R^b se puede seleccionar en forma independiente para cada
 10 aparición del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -
 NO₂, -N₃, -CN, -SCN, alquiloC₁₋₆, alquenciloC₂₋₆, alquenciloC₂₋₆,
 cicloalquiloC₃₋₆, alcoxiC₁₋₆, alquenciloxiC₃₋₆, alquenciloxiC₃₋₆,
 cicloalcoxiC₃₋₆, alquilC₁₋₆-S(O)_w-, en el que w es 0, 1 o 2,
 alquilC₁₋₆cicloalquilC₃₋₆-, cicloalquilC₃₋₆-alquilC₁₋₆-,
 15 alcoxycarbonilC₁₋₆-N(R^a)-, alquilC₁₋₆N(R^a)-, alquilC₁₋₆-
 Ncarbonil(R^a)-, $R^aR^{a'}N$ -, $R^aR^{a'}N$ -carbonil-, $R^aR^{a'}N$ -carbonil-N(R^a)-
 , $R^aR^{a'}N$ -SO₂- y alquilC₁₋₆-carbonil-N(R^a)-;

R^a y $R^{a'}$ se pueden seleccionar independientemente, para cada
 20 aparición, del grupo que consiste en hidrógeno y alquiloC₁₋₆,
 o R^a y $R^{a'}$, cuando se toman junto con el nitrógeno al que se
 encuentran unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-6
 miembros, en el que el alquiloC₁₋₆ se encuentra opcionalmente
 sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado

independientemente del grupo que consiste en halógeno, oxo e hidroxilo, y en el que el anillo heterocíclico se encuentra opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en
 5 halógeno, alquilo, oxo o hidroxilo;

R^c se puede seleccionar en forma independiente para cada aparición del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, - NO_2 , - N_3 , -CN, -SCN, oxo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} ,
 10 alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalcoxi C_{3-6} , alquilo C_{1-6} -S(O) $_w$ -, en el que w es 0, 1 o 2, alquilo C_{1-6} cicloalquilo C_{3-6} -, cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} -,
 alcoxycarbonilo C_{1-6} -N(R^a)-, alquilo C_{1-6} N(R^a)-, alquilo C_{1-6} -Ncarbonilo(R^a)-, $R^aR^{a'}N$ -, $R^aR^{a'}N$ -carbonilo-, $R^aR^{a'}N$ -
 15 carbonilo-N(R^a)-, $R^aR^{a'}N$ -SO $_2$ - y alquilo C_{1-6} -carbonilo-N(R^a)-;

R^d se puede seleccionar, independientemente para cada aparición, del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo C_{1-6} y alquilo C_{1-6} sulfonilo C_{1-6} , en el que alquilo C_{1-6}
 20 se encuentra opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo y $R^aR^{a'}N$ -;

R^e se puede seleccionar independientemente para cada aparición del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -

NO_2 , $-\text{N}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{SCN}$, alcoxiC_{1-4} , $\text{alcoxicarboniloC}_{1-4}$, $\text{R}^{\text{a}}\text{R}^{\text{a}'}\text{N}-$, $\text{R}^{\text{a}}\text{R}^{\text{a}'}\text{N-carbonilo}$, $\text{R}^{\text{a}}\text{R}^{\text{a}'}\text{N-SO}_2-$ y $\text{alquilC}_{1-4}\text{S(O)}_w-$, en el que w es 0, 1 o 2;

5 R^{f} se puede seleccionar independientemente para cada aparición del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{SCN}$, alcoxiC_{1-4} , $\text{alcoxicarboniloC}_{1-4}$, $\text{R}^{\text{a}}\text{R}^{\text{a}'}\text{N}-$, $\text{R}^{\text{a}}\text{R}^{\text{a}'}\text{N-carbonilo}$, $\text{R}^{\text{a}}\text{R}^{\text{a}'}\text{N-SO}_2-$ y $\text{alquilC}_{1-4}\text{S(O)}_w-$, en el que w es 0, 1 o 2, y

10

R^{g} se puede seleccionar independientemente para cada aparición del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{SCN}$, alquiloC_{1-6} , alcoxiC_{1-4} , $\text{alcoxicarboniloC}_{1-4}$, $\text{R}^{\text{a}}\text{R}^{\text{a}'}\text{N}-$, $\text{R}^{\text{a}}\text{R}^{\text{a}'}\text{N-carbonilo}$, $\text{R}^{\text{a}}\text{R}^{\text{a}'}\text{N-SO}_2-$ y $\text{alquilC}_{1-4}\text{S(O)}_w-$, en
15 el que w es 0, 1 o 2.

En algunos casos, R^7 y R^8 se pueden seleccionar independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquiloC_{1-6} , fenilo y naftilo, o R^7 y R^8
20 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo cicloalquilo o heterocíclico de 4-6 miembros, en el que cada uno del alquilo C_1-C_6 , fenilo, naftilo, el anillo cicloalquilo y el anillo heterocíclico se puede encontrar independientemente sustituido por uno o más sustituyentes

seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{SCN}$, alcoxi C_{1-4} , alcoxycarbonilo C_{1-4} , $\text{R}^a\text{R}^{a'}\text{N}-$, $\text{R}^a\text{R}^{a'}\text{N-carbonilo}$, $\text{R}^a\text{R}^{a'}\text{N-S(O)}_2-$ y alquilo $\text{C}_{1-4}\text{S(O)}_w-$, en el que w es 0, 1 o 2, en el que R^a y $\text{R}^{a'}$ se pueden seleccionar
 5 independientemente para cada aparición del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-6} , o R^a y $\text{R}^{a'}$ junto con el nitrógeno al que se encuentran unidos forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros, en el que el alquilo C_{1-6} se encuentra opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada
 10 uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, oxo e hidroxilo, y en el que el anillo heterocíclico se encuentra opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, oxo o hidroxilo.

15

En determinadas modalidades, L puede ser $-\text{O}-(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_{20})-\text{O}-$. En algunos casos, L puede ser $-\text{O}-[(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_6)-\text{O}]_n-$, en el que n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

20 En algunos casos, al menos uno de R^1 y R^2 puede ser hidroxilo. En algunas modalidades, al menos uno de R^1 y R^2 puede ser alquilo C_1-C_6 .

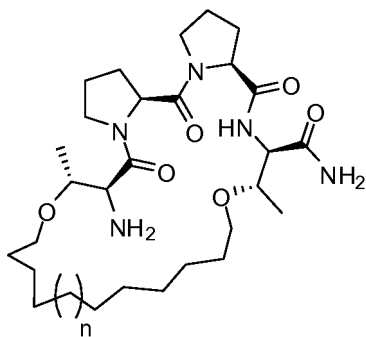
En algunas modalidades, al menos uno de R_5 y R_6 puede ser -

alquil C1-C6-Ar. En algunos casos, al menos uno de R⁵ y R⁶ puede ser -(CH₂)-Ar. En otros casos, al menos uno de R⁵ y R⁶ puede ser -Q-fenilo. En determinadas modalidades, al menos uno de R⁵ y R⁶ puede ser hidrógeno.

5

En un ejemplo de modalidad, un compuesto se puede representar como:

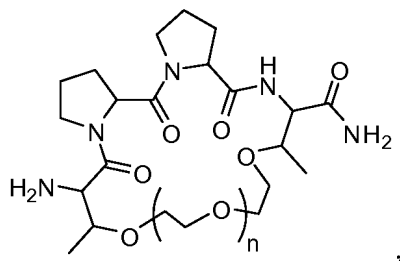
10



15 en el que n es un entero de 0-9.

En otro ejemplo de modalidad, un compuesto se puede representar como:

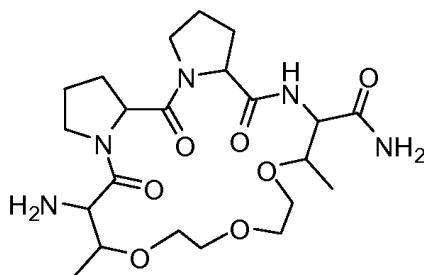
20



en el que n es un entero de 1-5.

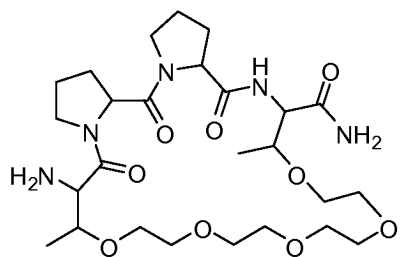
En incluso otro ejemplo de modalidad, un compuesto se puede representar como:

5



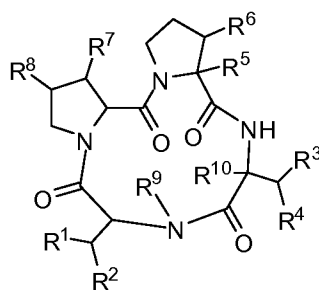
10

En aun otro ejemplo de modalidad, un compuesto se puede representar como:



En algunas modalidades, los compuestos descritos incluyen los representados por la fórmula:

15



en la que:

5 R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se pueden seleccionar en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, compuestos alifáticos ramificados o no ramificados, cíclicos o acíclicos, sustituidos o no sustituidos, compuestos heteroalifáticos ramificados o no ramificados, cíclicos o
 10 acíclicos, sustituidos o no sustituidos, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, $-OR^x$, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, $-SCN$, $-SR^x$, $-C(O)R^x$, $-CO_2(R^x)$, $-C(O)N(R^x)_2$; $-C(NR^x)N(R^x)_2$, $-OC(O)R^x$, $-OCO_2R^x$, $-OC(O)N(R^x)_2$, $-N(R^x)_2$, $-SOR^x$, $-S(O)_2R^x$, $-NR^xC(O)R^x$, $-NR^xC(O)N(R^x)_2$, $-NR^xC(O)OR^x$,
 15 $NR^xC(NR^x)N(R^x)_2$ y $-C(R^x)_3$, en los que cada aparición de R^x se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, acilo, compuestos alifáticos opcionalmente sustituidos, compuestos heteroalifáticos opcionalmente sustituidos, arilo opcionalmente sustituido y
 20 heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^5 y R^6 se pueden seleccionar en forma independiente del grupo que consiste en $-Q-Ar$ e hidrógeno, en el que Q se selecciona independientemente del grupo que consiste en compuestos

alifáticos ramificados o no ramificados, cíclicos o acíclicos, sustituidos o no sustituidos, compuestos heteroalifáticos ramificados o no ramificados, cíclicos o acíclicos, sustituidos o no sustituidos, y un enlace, y en el

5 que Ar se selecciona del grupo que consiste en arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido, o R^5 y R^6 junto con los átomos a los que se encuentran unidos forman un anillo cicloalquilo o heterocíclico de 4-6 miembros sustituido o no sustituido;

10

R^7 y R^8 se pueden seleccionar en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido o R^7 y R^8 junto con los átomos a los que se

15 encuentran unidos forman un anillo cicloalquilo o heterocíclico de 4-6 miembros sustituido o no sustituido;

R^9 y R^{10} se pueden seleccionar en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, compuestos

20 alifáticos ramificados o no ramificados, cíclicos o acíclicos, sustituidos o no sustituidos, compuestos heteroalifáticos ramificados o no ramificados, cíclicos o acíclicos, sustituidos o no sustituidos, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, $-OR^x$,

$-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{SCN}$, $-\text{SR}^x$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^x$, $-\text{CO}_2(\text{R}^x)$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^x)_2$; $-\text{C}(\text{NR}^x)\text{N}(\text{R}^x)_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^x$, $-\text{OCO}_2\text{R}^x$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^x)_2$, $-\text{N}(\text{R}^x)_2$, $-\text{SOR}^x$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^x$, $-\text{NR}^x\text{C}(\text{O})\text{R}^x$, $-\text{NR}^x\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^x)_2$, $-\text{NR}^x\text{C}(\text{O})\text{OR}^x$, $-\text{NR}^x\text{C}(\text{NR}^x)\text{N}(\text{R}^x)_2$ y $-\text{C}(\text{R}^x)_3$, en los que cada aparición de R^x se
 5 selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, acilo, compuestos alifáticos opcionalmente sustituidos, compuestos heteroalifáticos opcionalmente sustituidos, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido, o R^9 y R^{10} junto con los
 10 átomos a los que se encuentran unidos forman un anillo de 4-6 miembros sustituido o no sustituido, e

hidratos, metabolitos, estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

15

En algunas modalidades, R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se pueden seleccionar en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, naftilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil C_{3-6} -alquil C_{1-6} -, fenil-alquil C_{1-6} -, naftil-alquil C_{1-6} -, heteroaril-alquil C_{1-6} - y heterociclicil-alquil C_{1-6} -, $-\text{OR}^x$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{SCN}$, $-\text{SR}^x$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^x$, $-\text{CO}_2(\text{R}^x)$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^x)_2$, $-\text{C}(\text{NR}^x)\text{N}(\text{R}^x)_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^x$, $-\text{OCO}_2\text{R}^x$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^x)_2$, $-\text{N}(\text{R}^x)_2$, $-\text{SOR}^x$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^x$, $-\text{NR}^x\text{C}(\text{O})\text{R}^x$, $-\text{NR}^x\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^x)_2$, $-\text{NR}^x\text{C}(\text{O})\text{OR}^x$, -

20

$\text{NR}^{\text{x}}\text{C}(\text{NR}^{\text{x}})\text{N}(\text{R}^{\text{x}})_2$ y $-\text{C}(\text{R}^{\text{x}})_3$, en los que heteroarilo es un anillo de 5-6 miembros con uno, dos o tres heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de N, O o S, en los que el heteroarilo se encuentra opcionalmente sustituido con uno o
 5 más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de R^{b} , en los que el heterociclilo es un anillo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de R^{c} , en los que cuando el heterociclilo contiene un resto -NH-
 10 , dicho resto -NH- se encuentra opcionalmente sustituido por R^{d} , en los que cada uno de alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} se encuentra opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de R^{e} , en los que alquilo C_{1-6} se encuentra opcionalmente
 15 sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de R^{f} , en el que cicloalquilo C_{3-6} se encuentra opcional e independientemente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de R^{g} ,

20

R^{b} se puede seleccionar en forma independiente para cada aparición del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -
 NO_2 , $-\text{N}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{SCN}$, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-6} , alqueniloxi C_{3-6} , alquiniloxi C_{3-6} ,

cicloalcoxiC₃₋₆, alquilC₁₋₆-S(O)_w-, en el que w es 0, 1 o 2,
 alquilC₁₋₆cicloalquilC₃₋₆-, cicloalquilC₃₋₆-alquilC₁₋₆-,
 alcoxicarbonilC₁₋₆-N(R^a)-, alquilC₁₋₆N(R^a)-, alquilC₁₋₆-
 Ncarbonil(R^a)-, R^aR^{a'}N-, R^aR^{a'}N-carbonil-, R^aR^{a'}N-carbonil-N(R^a)-
 5 , R^aR^{a'}N-SO₂- y alquilC₁₋₆-carbonil-N(R^a)-;

R^a y R^{a'} se pueden seleccionar independientemente, para cada
 aparición, del grupo que consiste en hidrógeno y alquiloC₁₋₆,
 o R^a y R^{a'}, cuando se toman junto con el nitrógeno al que se
 10 encuentran unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-6
 miembros, en el que el alquiloC₁₋₆ se encuentra opcionalmente
 sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado
 independientemente del grupo que consiste en halógeno, oxo e
 hidroxilo, y en el que el anillo heterocíclico se encuentra
 15 opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada
 uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en
 halógeno, alquilo, oxo o hidroxilo;

R^c se puede seleccionar en forma independiente para cada
 20 aparición del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -
 NO₂, -N₃, -CN, -SCN, oxo, alquiloC₁₋₆, alquenciloC₂₋₆,
 alquenciloC₂₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, alcoxiC₁₋₆, alquenciloxiC₃₋₆,
 alquenciloxiC₃₋₆, cicloalcoxiC₃₋₆, alquilC₁₋₆-S(O)_w-, en el que w
 es 0, 1 o 2, alquilC₁₋₆cicloalquilC₃₋₆-, -cicloalquilC₃₋₆-

alquilC₁₋₆-, alcoxycarbonilC₁₋₆-N(R^a)-, alquilC₁₋₆N(R^a)-,
 alquilC₁₋₆-Ncarbonil(R^a)-, R^aR^{a'}N-, R^aR^{a'}N-carbonil-, R^aR^{a'}N-
 carbonil-N(R^a)-, R^aR^{a'}N-SO₂- y alquilC₁₋₆-carbonil-N(R^a)-;

5 R^d se puede seleccionar, independientemente para cada
 aparición, del grupo que consiste en alquiloC₁₋₆,
 alquilcarboniloC₁₋₆ y alquilsulfoniloC₁₋₆, en el que alquiloC₁₋₆
 se encuentra opcionalmente sustituido por uno o más
 sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo y R^aR^{a'}N-;

10

R^e se puede seleccionar independientemente para cada
 aparición del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -
 NO₂, -N₃, -CN, -SCN, alcoxiC₁₋₄, alcoxycarboniloC₁₋₄, R^aR^{a'}N-,
 R^aR^{a'}N-carbonilo, R^aR^{a'}N-SO₂- y alquilC₁₋₄S(O)_w-, en el que w es

15 0, 1 o 2;

R^f se puede seleccionar independientemente para cada
 aparición del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -
 NO₂, -N₃, -CN, -SCN, alcoxiC₁₋₄, alcoxycarboniloC₁₋₄, R^aR^{a'}N-,
 20 R^aR^{a'}N-carbonilo, R^aR^{a'}N-SO₂- y alquilC₁₋₄S(O)_w-, en el que w es
 0, 1 o 2;

R^g se puede seleccionar independientemente para cada
 aparición del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -

NO₂, -N₃, -CN, -SCN, alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₄, alcoxycarboniloC₁₋₄, R^aR^{a'}N-, R^aR^{a'}N-carbonilo, R^aR^{a'}N-SO₂- y alquilC₁₋₄S(O)_w-, en el que w es 0, 1 o 2;

5 R^x se puede seleccionar independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, fenilo, naftilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilC₃₋₆-alquilC₁₋₆-, fenil-alquilC₁₋₆-, naftil-alquilC₁₋₆-, heteroaril-alquilC₁₋₆- y heterocicli-

10 alquilC₁₋₆-, en el que el heteroarilo es un anillo de 5-6 miembros con uno, dos o tres heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de N, O o S, en el que el heteroarilo se encuentra opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado

15 de R^b, en el que el heterociclilo es un anillo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de R^c, en el que cuando el heterociclilo contiene un resto -NH-, dicho resto -NH- se encuentra opcionalmente sustituido por

20 R^d, en el que alqueniloC₂₋₆ y alquiniloC₂₋₆ se encuentran cada uno opcional e independientemente sustituidos por uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de R^e, en el que alquiloC₁₋₆ se encuentra opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno independientemente

seleccionado de R^f , en el que cicloalquiloC₃₋₆ se encuentra opcional e independientemente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de R^g .

5

En algunas modalidades, R^5 y R^6 se pueden seleccionar independientemente del grupo que consiste en -Q-Ar e hidrógeno, en el que Q se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxiC₁₋₆, alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆,
 10 alquinoC₂₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, heterociclilo, cicloalquilC₃₋₆-
 alquilC₁₋₆- y heterociclil-alquilC₁₋₆-, y un enlace, y en el que Ar se selecciona del grupo que consiste en naftilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido, o R^5 y R^6 junto con los átomos a los que se
 15 encuentran unidos forman un anillo cicloalquilo o heterocíclico de 4-6 miembros sustituido o no sustituido, en el que el anillo heteroarilo es un anillo de 5-6 miembros con uno, dos o tres heteroátomos, cada uno independientemente seleccionados de N, O o S, en el que el heteroarilo se
 20 encuentra opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de R^b , en el que el heterociclilo es un anillo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de R^c , en el que cuando el

heterociclico contiene un resto -NH-, dicho resto -NH- se encuentra opcionalmente sustituido por R^d , en el que cada uno de alqueniloC₂₋₆ y alquiniloC₂₋₆ se encuentra opcional e independientemente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de R^e , en el que cada uno de alquiloC₁₋₆ y alcoxiC₁₋₆ se encuentra opcional e independientemente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de R^f , en el que el cicloalquiloC₃₋₆ se encuentra opcional e independientemente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de R^g ;

R^b se puede seleccionar en forma independiente para cada aparición del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -NO₂, -N₃, -CN, -SCN, alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, alcoxiC₁₋₆, alqueniloxiC₃₋₆, alquiniloxiC₃₋₆, cicloalcoxiC₃₋₆, alquilC₁₋₆-S(O)_w-, en el que w es 0, 1 o 2, alquilC₁₋₆cicloalquilC₃₋₆-, cicloalquilC₃₋₆-alquilC₁₋₆-, alcoxycarbonilC₁₋₆-N(R^a)-, alquilC₁₋₆N(R^a)-, alquilC₁₋₆-Ncarbonil(R^a)-, R^aR^{a'}N-, R^aR^{a'}N-carbonil-, R^aR^{a'}N-carbonil-N(R^a)-, R^aR^{a'}N-SO₂- y alquilC₁₋₆-carbonil-N(R^a)-;

R^a y R^{a'} se pueden seleccionar independientemente, para cada aparición, del grupo que consiste en hidrógeno y alquiloC₁₋₆,

o R^a y $R^{a'}$, cuando se toman junto con el nitrógeno al que se encuentran unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros, en el que el alquilo C_{1-6} se encuentra opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado
 5 independientemente del grupo que consiste en halógeno, oxo e hidroxilo, y en el que el anillo heterocíclico se encuentra opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, oxo o hidroxilo;

10

R^c se puede seleccionar en forma independiente para cada aparición del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, - NO_2 , - N_3 , -CN, -SCN, oxo, alquilo C_{1-6} , alqueni loC_{2-6} , alquini loC_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-6} , alqueni $loxiC_{3-6}$,
 15 alquini $loxiC_{3-6}$, cicloalcoxi C_{3-6} , alquil C_{1-6} -S(O) $_w$ -, en el que w es 0, 1 o 2, alquil C_{1-6} cicloalquil C_{3-6} -, cicloalquil C_{3-6} -alquil C_{1-6} -, alcoxycarbonil C_{1-6} -N(R^a)-, alquil C_{1-6} N(R^a)-, alquil C_{1-6} -Ncarbonil(R^a)-, $R^aR^{a'}N$ -, $R^aR^{a'}N$ -carbonil-, $R^aR^{a'}N$ -carbonil-N(R^a)-, $R^aR^{a'}N$ -SO $_2$ - y alquil C_{1-6} -carbonil-N(R^a)-;

20

R^d se puede seleccionar, independientemente para cada aparición, del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , alquilcarbonilo C_{1-6} y alquilsulfonilo C_{1-6} , en el que alquilo C_{1-6} se encuentra opcionalmente sustituido por uno o más

sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo y $R^a R^{a'} N$;

R^e se puede seleccionar independientemente para cada aparición del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -
 5 NO_2 , $-N_3$, $-CN$, $-SCN$, $alcoxiC_{1-4}$, $alcoxicarboniloC_{1-4}$, $R^a R^{a'} N$ -,
 $R^a R^{a'} N$ -carbonilo, $R^a R^{a'} N-SO_2$ - y $alquilC_{1-4}S(O)_w$ -, en el que w es
 0, 1 o 2;

R^f se puede seleccionar independientemente para cada
 10 aparición del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -
 NO_2 , $-N_3$, $-CN$, $-SCN$, $alcoxiC_{1-4}$, $alcoxicarboniloC_{1-4}$, $R^a R^{a'} N$ -,
 $R^a R^{a'} N$ -carbonilo, $R^a R^{a'} N-SO_2$ - y $alquilC_{1-4}S(O)_w$ -, en el que w es
 0, 1 o 2, y

15 R^g se puede seleccionar independientemente para cada
 aparición del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -
 NO_2 , $-N_3$, $-CN$, $-SCN$, $alquiloC_{1-6}$, $alcoxiC_{1-4}$, $alcoxicarboniloC_{1-4}$,
 $R^a R^{a'} N$ -, $R^a R^{a'} N$ -carbonilo, $R^a R^{a'} N-SO_2$ - y $alquilC_{1-4}S(O)_w$ -, en
 el que w es 0, 1 o 2.

20

En algunos casos, R^7 y R^8 se pueden seleccionar independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, $alquiloC_{1-6}$, fenilo y naftilo, o R^7 y R^8 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo

cicloalquilo o heterocíclico de 4-6 miembros, en el que cada uno del alquilo C_1-C_6 , fenilo, naftilo, el anillo cicloalquilo y el anillo heterocíclico se puede encontrar independientemente sustituido por uno o más sustituyentes

5 seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, $-SCN$, alcoxi C_{1-4} , alcoxycarbonilo C_{1-4} , $R^aR^{a'}N-$, $R^aR^{a'}N$ -carbonilo, $R^aR^{a'}N-SO_2-$ y alquil $C_{1-4}S(O)_w-$, en el que w es 0, 1 o 2, en el que R^a y $R^{a'}$ se pueden seleccionar independientemente para cada aparición del grupo que consiste

10 en hidrógeno y alquilo C_{1-6} , o R^a y $R^{a'}$ junto con el nitrógeno al que se encuentran unidos forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros, en el que el alquilo C_{1-6} se encuentra opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en

15 halógeno, oxo e hidroxilo, y en el que el anillo heterocíclico se encuentra opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, oxo o hidroxilo.

20 En algunas modalidades, R^9 y R^{10} se pueden seleccionar en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, naftilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil C_{3-6} -alquil $C_{1-6}-$, fenil-alquil $C_{1-6}-$, naftil-alquil $C_{1-6}-$

$6-$, heteroaril-alquiloC₁₋₆- y heterociclil-alquiloC₁₋₆-, $-OR^x$, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, $-SCN$, $-SR^x$, $-C(O)R^x$, $-CO_2(R^x)$, $-C(O)N(R^x)_2$, $-C(NR^x)N(R^x)_2$, $-OC(O)R^x$, $-OCO_2R^x$, $-OC(O)N(R^x)_2$, $-N(R^x)_2$, $-SOR^x$, $-S(O)_2R^x$, $-NR^xC(O)R^x$, $-NR^xC(O)N(R^x)_2$, $-NR^xC(O)OR^x$, $-NR^xC(NR^x)N(R^x)_2$ y $-C(R^x)_3$, en los que heteroarilo es un anillo de 5-6 miembros con uno, dos o tres heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de N, O o S, en los que el heteroarilo se encuentra opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de R^b , en los que el heterociclilo es un anillo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de R^c , en los que cuando el heterociclilo contiene un resto $-NH-$, dicho resto $-NH-$ se encuentra opcionalmente sustituido por R^d , en los que cada uno de alquenoC₂₋₆ y alquinoC₂₋₆ se encuentra opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de R^e , en los que alquiloC₁₋₆ se encuentra opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de R^f , en el que cicloalquiloC₃₋₆ se encuentra opcional e independientemente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de R^g ;

R^b se puede seleccionar en forma independiente para cada aparición del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -
 NO_2 , $-N_3$, $-CN$, $-SCN$, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} ,
 cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-6} , alqueno C_{3-6} , alquino C_{3-6} ,
 5 cicloalcoxi C_{3-6} , alquil $C_{1-6}-S(O)_w-$, en el que w es 0, 1 o 2,
 alquil C_{1-6} cicloalquil $C_{3-6}-$, cicloalquil C_{3-6} -alquil $C_{1-6}-$,
 alcóxicarbonil $C_{1-6}-N(R^a)-$, alquil $C_{1-6}N(R^a)-$, alquil $C_{1-6}-$
 N carbonil $(R^a)-$, $R^aR^{a'}N-$, $R^aR^{a'}N$ -carbonil-, $R^aR^{a'}N$ -carbonil- $N(R^a)-$,
 $R^aR^{a'}N-SO_2-$ y alquil C_{1-6} -carbonil- $N(R^a)-$;

10

R^a y $R^{a'}$ se pueden seleccionar independientemente, para cada aparición, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-6} ,
 o R^a y $R^{a'}$, cuando se toman junto con el nitrógeno al que se encuentran unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-6
 15 miembros, en el que el alquilo C_{1-6} se encuentra opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, oxo e hidroxilo, y en el que el anillo heterocíclico se encuentra opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en
 20 halógeno, alquilo, oxo o hidroxilo;

R^c se puede seleccionar en forma independiente para cada aparición del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -

NO_2 , $-\text{N}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{SCN}$, oxo, alquilo C_{1-6} , alqueni C_{2-6} ,
 alquini C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-6} , alqueni C_{3-6} ,
 alquini C_{3-6} , cicloalcoxi C_{3-6} , alquil C_{1-6} -S(O) $_w$ -, en el que w
 es 0, 1 o 2, alquil C_{1-6} cicloalquil C_{3-6} -, cicloalquil C_{3-6} -
 5 alquil C_{1-6} -, alcoxycarbonil C_{1-6} -N(R^a)-, alquil C_{1-6} N(R^a)-,
 alquil C_{1-6} -Ncarbonil(R^a)-, R^aR^{a'}N-, R^aR^{a'}N-carbonil-, R^aR^{a'}N-
 carbonil-N(R^a)-, R^aR^{a'}N-SO₂- y alquil C_{1-6} -carbonil-N(R^a)-;

R^d se puede seleccionar, independientemente para cada
 10 aparición, del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} ,
 alquilcarbonilo C_{1-6} y alquilsulfonilo C_{1-6} , en el que alquilo C_{1-6}
 se encuentra opcionalmente sustituido por uno o más
 sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo y R^{a'}R^aN-;

15 R^e se puede seleccionar independientemente para cada
 aparición del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -
 NO_2 , $-\text{N}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{SCN}$, alcoxi C_{1-4} , alcoxycarbonilo C_{1-4} , R^aR^{a'}N-,
 R^aR^{a'}N-carbonilo, R^aR^{a'}N-SO₂- y alquil C_{1-4} S(O) $_w$ -, en el que w es
 0, 1 o 2;

20

R^f se puede seleccionar independientemente para cada
 aparición del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -
 NO_2 , $-\text{N}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{SCN}$, alcoxi C_{1-4} , alcoxycarbonilo C_{1-4} , R^aR^{a'}N-,
 R^aR^{a'}N-carbonilo, R^aR^{a'}N-SO₂- y alquil C_{1-4} S(O) $_w$ -, en el que w es

0, 1 o 2;

R^g se puede seleccionar independientemente para cada aparición del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -
 5 NO_2 , $-N_3$, $-CN$, $-SCN$, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-4} , alcoxycarbonilo C_{1-4} , $R^aR^{a'}N$ -, $R^aR^{a'}N$ -carbonilo, $R^aR^{a'}N-SO_2$ - y alquil $C_{1-4}S(O)_w$ -, en el que w es 0, 1 o 2;

R^* se puede seleccionar en forma independiente del grupo que
 10 consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , alqueni loC_{2-6} , alquini loC_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, naftilo, heteroarilo, heterocicli lo , cicloalquil C_{3-6} -alquil C_{1-6} -, fenil-alquil C_{1-6} -, naftil-alquil C_{1-6} -, heteroaril-alquil C_{1-6} - y heterocicli l -alquil C_{1-6} -, en el que el heteroarilo es un anillo de 5-6 con
 15 uno, dos o tres heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de N, O o S, en el que el heteroarilo se encuentra opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de R^b , en el que un heterocicli lo es un anillo de 4-7 miembros
 20 opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno independientemente de R^c , en el que cuando el heterocicli lo contiene un resto $-NH-$, dicho resto $-NH-$ se encuentra opcionalmente sustituido con R^d , en el que cada uno del alqueni loC_{2-6} y el alquini loC_{2-6} se encuentran opcional e

independientemente sustituidos por uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de R^e , en el que al alquiloC₁₋₆ se encuentra opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de R^f , en el que el cicloalquiloC₃₋₆ se encuentra opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de R^g .

En algunos casos, R^9 puede ser hidrógeno. En determinadas modalidades, R^{10} puede ser hidrógeno.

En algunos casos, al menos uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 puede ser hidroxilo. En algunos casos, al menos uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 puede ser alquilo C₁-C₆.

15

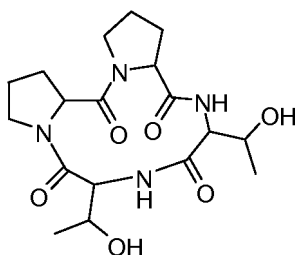
En algunas modalidades, al menos uno de R^5 y R^6 puede ser -alquilC₁-C₆-Ar. En determinadas modalidades, al menos uno de R^5 y R^6 puede ser -(CH₂)-Ar. En algunos casos, al menos uno de R^5 y R^6 puede ser -Q-fenilo. En algunos casos, al menos uno de R^5 y R^6 puede ser hidrógeno.

20

En algunas modalidades, R^9 y R^{10} junto con los átomos a los que se encuentran unidos pueden formar un anillo de 4-6 miembros sustituido o no sustituido. En determinadas

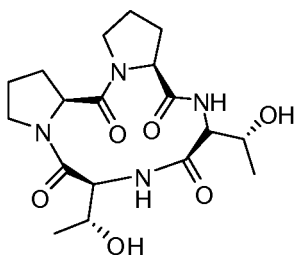
modalidades, R^9 y R^{10} junto con los átomos a los que se encuentran unidos pueden formar un anillo de 4 miembros.

En un ejemplo de modalidad, un compuesto se puede representar
5 como:



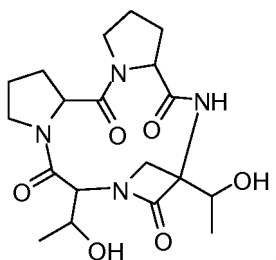
10

En otro ejemplo de modalidad, un compuesto se puede representar como:



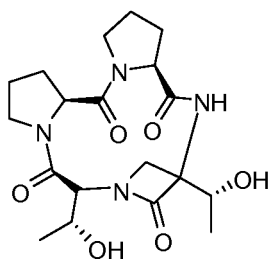
15

En incluso otro ejemplo de modalidad, un compuesto se puede representar como:

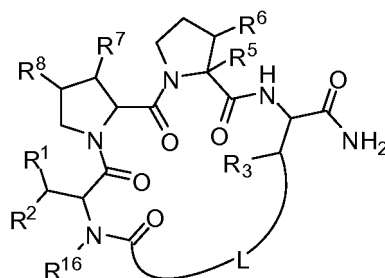


20

En aun otro ejemplo de modalidad, un compuesto se puede representar como:



- 5 En algunas modalidades, los compuestos descritos incluyen los representados por la fórmula:



10

en la que:

- 15 R^1 , R^2 y R^3 se pueden seleccionar en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, compuestos alifáticos ramificados o no ramificados, cíclicos o acíclicos, sustituidos o no sustituidos, compuestos heteroalifáticos ramificados o no ramificados, cíclicos o

acíclicos, sustituidos o no sustituidos, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, $-OR^x$, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, $-SCN$, $-SR^x$, $-C(O)R^x$, $-CO_2(R^x)$, $-C(O)N(R^x)_2$; $-C(NR^x)N(R^x)_2$, $-OC(O)R^x$, $-OCO_2R^x$, $-OC(O)N(R^x)_2$, $-N(R^x)_2$, $-SOR^x$, $-S(O)_2R^x$, $-NR^xC(O)R^x$, $-NR^xC(O)N(R^x)_2$, $-NR^xC(O)OR^x$, $-NR^xC(NR^x)N(R^x)_2$ y $-C(R^x)_3$, en los que cada aparición de R^x se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, acilo, compuestos alifáticos opcionalmente sustituidos, compuestos heteroalifáticos opcionalmente sustituidos, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^5 y R^6 se pueden seleccionar en forma independiente del grupo que consiste en $-Q-Ar$ e hidrógeno, en el que Q se selecciona independientemente del grupo que consiste en compuestos alifáticos ramificados o no ramificados, cíclicos o acíclicos, sustituidos o no sustituidos, compuestos heteroalifáticos ramificados o no ramificados, cíclicos o acíclicos, sustituidos o no sustituidos, y un enlace, y en el que Ar se selecciona del grupo que consiste en arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido, o R^5 y R^6 junto con los átomos a los que se encuentran unidos forman un anillo cicloalquilo o heterocíclico de 4-6 miembros sustituido o no sustituido;

R⁷ y R⁸ se pueden seleccionar en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido o R⁷ y R⁸ junto con los átomos a los que se encuentran unidos forman un anillo cicloalquilo o heterocíclico de 4-6 miembros sustituido o no sustituido;

R¹⁶ se pueden seleccionar en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, oxo e hidroxilo, alqueniloC₂₋₆ opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, oxo e hidroxilo, alquiniloC₂₋₆ opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, oxo e hidroxilo, cicloalquiloC₃₋₆ opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquiloC₁₋₆, haloógeno, oxo e hidroxilo, fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆, halógeno e hidroxilo, -C(O)R^x, -

$\text{CO}_2(\text{R}^x)$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^x)_2$, $-\text{C}(\text{NR}^x)\text{N}(\text{R}^x)_2$ y $-\text{C}(\text{R}^x)_3$, en los que cada aparición de R^x se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} y fenilo;

5

L se puede seleccionar del grupo que consiste en compuestos alifáticos ramificados o no ramificados, cíclicos o acíclicos, sustituidos o no sustituidos, compuestos heteroalifáticos ramificados o no ramificados, cíclicos o acíclicos, sustituidos o no sustituidos, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido, e hidratos, metabolitos, estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

15 En algunas modalidades, R^1 , R^2 y R^3 se pueden seleccionar en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, naftilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil C_{3-6} -alquil C_{1-6} -, fenil-alquil C_{1-6} -, naftil-alquil C_{1-6} -, heteroaril-alquil C_{1-6} - y heterociclil-alquil C_{1-6} -, $-\text{OR}^x$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{SCN}$, $-\text{SR}^x$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^x$, $-\text{CO}_2(\text{R}^x)$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^x)_2$, $-\text{C}(\text{NR}^x)\text{N}(\text{R}^x)_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^x$, $-\text{OCO}_2\text{R}^x$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^x)_2$, $-\text{N}(\text{R}^x)_2$, $-\text{SOR}^x$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^x$, $-\text{NR}^x\text{C}(\text{O})\text{R}^x$, $-\text{NR}^x\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^x)_2$, $-\text{NR}^x\text{C}(\text{O})\text{OR}^x$, $-\text{NR}^x\text{C}(\text{NR}^x)\text{N}(\text{R}^x)_2$ y $-\text{C}(\text{R}^x)_3$, en los que heteroarilo es un anillo

20

de 5-6 miembros con uno, dos o tres heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de N, O o S, en los que el heteroarilo se encuentra opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de R^b , en los que el heterociclilo es un anillo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de R^c , en los que cuando el heterociclilo contiene un resto -NH-, dicho resto -NH- se encuentra opcionalmente sustituido por R^d , en los que cada uno de alquencilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} se encuentra opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de R^e , en los que alquilo C_{1-6} se encuentra opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de R^f , en el que cicloalquilo C_{3-6} se encuentra opcional e independientemente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de R^g ;

R^b se puede seleccionar en forma independiente para cada aparición del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -NO₂, -N₃, -CN, -SCN, alquilo C_{1-6} , alquencilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-6} , alquenciloxi C_{3-6} , alquiniloxi C_{3-6} , cicloalcoxi C_{3-6} , alquil C_{1-6} -S(O)_w-, en el que w es 0, 1 o 2,

alquilC₁₋₆cicloalquilC₃₋₆-, cicloalquilC₃₋₆-alquilC₁₋₆-,
 alcoxicarbonilC₁₋₆-N(R^a)-, alquilC₁₋₆N(R^a)-, alquilC₁₋₆-
 Ncarbonil(R^a)-, R^aR^{a'}N-, R^aR^{a'}N-carbonil-, R^aR^{a'}N-carbonil-N(R^a)-
 , R^aR^{a'}N-SO₂- y alquilC₁₋₆-carbonil-N(R^a)-;

5

R^a y R^{a'} se pueden seleccionar independientemente, para cada
 aparición, del grupo que consiste en hidrógeno y alquiloC₁₋₆,
 o R^a y R^{a'}, cuando se toman junto con el nitrógeno al que se
 encuentran unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-6
 10 miembros, en el que el alquiloC₁₋₆ se encuentra opcionalmente
 sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado
 independientemente del grupo que consiste en halógeno, oxo e
 hidroxilo, y en el que el anillo heterocíclico se encuentra
 opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada
 15 uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en
 halógeno, alquilo, oxo o hidroxilo;

R^c se puede seleccionar en forma independiente para cada
 aparición del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -
 20 NO₂, -N₃, -CN, -SCN, oxo, alquiloC₁₋₆, alquenciloC₂₋₆,
 alquenciloC₂₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, alcoxiC₁₋₆, alquenciloxiC₃₋₆,
 alquenciloxiC₃₋₆, cicloalcoxiC₃₋₆, alquilC₁₋₆-S(O)_w-, en el que w
 es 0, 1 o 2, alquilC₁₋₆cicloalquilC₃₋₆-, cicloalquilC₃₋₆-
 alquilC₁₋₆-, alcoxicarbonilC₁₋₆-N(R^a)-, alquilC₁₋₆N(R^a)-,

alquilC₁₋₆-Ncarbonil(R^a)-, R^aR^{a'}N-, R^aR^{a'}N-carbonil-, R^aR^{a'}N-carbonil-N(R^a)-, R^aR^{a'}N-SO₂- y alquilC₁₋₆-carbonil-N(R^a)-;

R^d se puede seleccionar, independientemente para cada
 5 aparición, del grupo que consiste en alquiloC₁₋₆, alquilcarboniloC₁₋₆ y alquilsulfoniloC₁₋₆, en el que alquiloC₁₋₆ se encuentra opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo y R^aR^{a'}N-;

10 R^e se puede seleccionar independientemente para cada aparición del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -NO₂, -N₃, -CN, -SCN, alcoxiC₁₋₄, alcoxycarboniloC₁₋₄, R^aR^{a'}N-, R^aR^{a'}N-carbonilo, R^aR^{a'}N-SO₂- y alquilC₁₋₄S(O)_w-, en el que w es 0, 1 o 2;

15 R^f se puede seleccionar independientemente para cada aparición del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -NO₂, -N₃, -CN, -SCN, alcoxiC₁₋₄, alcoxycarboniloC₁₋₄, R^aR^{a'}N-, R^aR^{a'}N-carbonilo, R^aR^{a'}N-SO₂- y alquilC₁₋₄S(O)_w-, en el que w es
 20 0, 1 o 2;

R^g se puede seleccionar independientemente para cada aparición del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -NO₂, -N₃, -CN, -SCN, alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₄, alcoxycarboniloC₁₋

$_4$, $R^a R^{a'} N-$, $R^a R^{a'} N$ -carbonilo, $R^a R^{a'} N-SO_2-$ y $alquilC_{1-4}S(O)_w-$, en el que w es 0, 1 o 2;

R^x se puede seleccionar independientemente del grupo que
 5 consiste en hidrógeno, halógeno, $alquiloC_{1-6}$, $alqueniloC_{2-}$,
 $alquiniloC_{2-6}$, $cicloalquiloC_{3-6}$, fenilo, naftilo, heteroarilo,
 heterociclilo, $cicloalquilC_{3-6}-alquilC_{1-6}-$, $fenil-alquilC_{1-6}-$,
 $naftil-alquilC_{1-6}-$, $heteroaril-alquilC_{1-6}-$ y $heterociclil-$
 $alquilC_{1-6}-$, en el que el heteroarilo es un anillo de 5-6
 10 miembros con uno, dos o tres heteroátomos, cada uno
 independientemente seleccionado de N, O o S, en el que el
 heteroarilo se encuentra opcionalmente sustituido con uno o
 más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado
 de R^b , en el que el heterociclilo es un anillo de 4-7
 15 miembros opcionalmente sustituido por uno o más
 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de
 R^c , en el que cuando el heterociclilo contiene un resto $-NH-$,
 dicho resto $-NH-$ se encuentra opcionalmente sustituido por
 R^d , en el que $alqueniloC_{2-6}$ y $alquiniloC_{2-6}$ se encuentran cada
 20 uno opcional e independientemente sustituidos por uno o más
 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de
 R^e , en el que $alquiloC_{1-6}$ se encuentra opcionalmente sustituido
 por uno o más sustituyentes, cada uno independientemente
 seleccionado de R^f , en el que $cicloalquiloC_{3-6}$ se encuentra

opcional e independientemente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de R^g .

5 En algunas modalidades, R^5 y R^6 se pueden seleccionar independientemente del grupo que consiste en $-Q-Ar$ e hidrógeno, en el que Q se selecciona independientemente del grupo que consiste en alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterociclilo, cicloalquil C_{3-6} -
 10 alquil C_{1-6} - y heterociclil-alquil C_{1-6} -, y un enlace, y en el que Ar se selecciona del grupo que consiste en naftilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido, o R^5 y R^6 junto con los átomos a los que se encuentran unidos forman un anillo cicloalquilo o heterocíclico de 4-6 miembros
 15 sustituido o no sustituido, en el que el anillo heteroarilo es un anillo de 5-6 miembros con uno, dos o tres heteroátomos, cada uno independientemente seleccionados de N, O o S, en el que el heteroarilo se encuentra opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno
 20 independientemente seleccionado de R^b , en el que el heterociclilo es un anillo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de R^c , en el que cuando el heterociclilo contiene un resto $-NH-$, dicho resto $-NH-$ se

encuentra opcionalmente sustituido por R^d , en el que cada uno de alqueniloC₂₋₆ y alquiniloC₂₋₆ se encuentra opcional e independientemente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de R^e , en el que
 5 cada uno de alquiloC₁₋₆ y alcoxiC₁₋₆ se encuentra opcional e independientemente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de R^f , en el que el cicloalquiloC₃₋₆ se encuentra opcional e independientemente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno
 10 independientemente seleccionado de R^g ;

R^b se puede seleccionar en forma independiente para cada aparición del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -NO₂, -N₃, -CN, -SCN, alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆,
 15 cicloalquiloC₃₋₆, alcoxiC₁₋₆, alqueniloxiC₃₋₆, alquiniloxiC₃₋₆, cicloalcoxiC₃₋₆, alquilC₁₋₆-S(O)_w-, en el que w es 0, 1 o 2, alquilC₁₋₆cicloalquilC₃₋₆-, cicloalquilC₃₋₆-alquilC₁₋₆-,
 alcoxycarbonilC₁₋₆-N(R^a)-, alquilC₁₋₆N(R^a)-, alquilC₁₋₆-Ncarbonil(R^a)-, R^aR^{a'}N-, R^aR^{a'}N-carbonil-, R^aR^{a'}N-carbonil-N(R^a)-
 20 , R^aR^{a'}N-SO₂- y alquilC₁₋₆-carbonil-N(R^a)-;

R^a y R^{a'} se pueden seleccionar independientemente, para cada aparición, del grupo que consiste en hidrógeno y alquiloC₁₋₆, o R^a y R^{a'}, cuando se toman junto con el nitrógeno al que se

encuentran unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros, en el que el alquiloC₁₋₆ se encuentra opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, oxo e
 5 hidroxilo, y en el que el anillo heterocíclico se encuentra opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, oxo o hidroxilo;

10 R^c se puede seleccionar en forma independiente para cada aparición del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -NO₂, -N₃, -CN, -SCN, oxo, alquiloC₁₋₆, alquenciloC₂₋₆, alquenciloC₂₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, alcoxiC₁₋₆, alquenciloxiC₃₋₆, alquenciloxiC₃₋₆, cicloalcoxiC₃₋₆, alquilC₁₋₆-S(O)_w-, en el que w
 15 es 0, 1 o 2, alquilC₁₋₆cicloalquilC₃₋₆-, cicloalquilC₃₋₆-alquilC₁₋₆-, alcoxycarbonilC₁₋₆-N(R^a)-, alquilC₁₋₆N(R^a)-, alquilC₁₋₆-Ncarbonil(R^a)-, R^aR^{a'}N-, R^aR^aN-carbonil-, R^aR^{a'}N-carbonil-N(R^a)-, R^aR^{a'}N-SO₂- y alquilC₁₋₆-carbonil-N(R^a)-;

20 R^d se puede seleccionar, independientemente para cada aparición, del grupo que consiste en alquiloC₁₋₆, alquilcarboniloC₁₋₆ y alquilsulfoniloC₁₋₆, en el que alquiloC₁₋₆ se encuentra opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo y R^aR^{a'}N-;

R^e se puede seleccionar independientemente para cada aparición del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, $-SCN$, alcoxi C_{1-4} , alcoxycarbonilo C_{1-4} , $R^aR^{a'}N-$,
 5 $R^aR^{a'}N$ -carbonilo, $R^aR^{a'}N-SO_2-$ y alquilo $C_{1-4}S(O)_w-$, en el que w es 0, 1 o 2;

R^f se puede seleccionar independientemente para cada aparición del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, $-SCN$, alcoxi C_{1-4} , alcoxycarbonilo C_{1-4} , $R^aR^{a'}N-$,
 10 $R^aR^{a'}N$ -carbonilo, $R^aR^{a'}N-SO_2-$ y alquilo $C_{1-4}S(O)_w-$, en el que w es 0, 1 o 2, y

R^g se puede seleccionar independientemente para cada aparición del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, $-SCN$, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-4} , alcoxycarbonilo C_{1-4} , $R^aR^{a'}N-$, $R^aR^{a'}N$ -carbonilo, $R^aR^{a'}N-SO_2-$ y alquilo $C_{1-4}S(O)_w-$, en
 15 el que w es 0, 1 o 2.

20 En algunos casos, R^7 y R^8 se pueden seleccionar independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , fenilo y naftilo, o R^7 y R^8 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo cicloalquilo o heterocíclico de 4-6 miembros, en el que cada

uno del alquilo C_1-C_6 , fenilo, naftilo, el anillo cicloalquilo y el anillo heterocíclico se puede encontrar independientemente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, $-SCN$, alcoxi C_{1-4} , alcoxycarbonilo C_{1-4} , $R^aR^{a'}N-$, $R^aR^{a'}N$ -carbonilo, $R^aR^{a'}N-SO_2-$ y alquil $C_{1-4}S(O)_w-$, en el que w es 0, 1 o 2, en el que R^a y $R^{a'}$ se pueden seleccionar independientemente para cada aparición del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-6} , o R^a y $R^{a'}$ junto con el nitrógeno al que se encuentran unidos forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros, en el que el alquilo C_{1-6} se encuentra opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, oxo e hidroxilo, y en el que el anillo heterocíclico se encuentra opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, oxo o hidroxilo.

En algunas modalidades, L puede ser $-O-(alquil\ C_1-C_{20})-O-$. En algunos casos, L puede ser $-O-[(alquil\ C_1-C_6)-O]_n-$, en el que n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

En algunos casos, al menos uno de R^1 y R^2 puede ser hidroxilo. En algunas modalidades, al menos uno de R^1 y R^2 puede ser

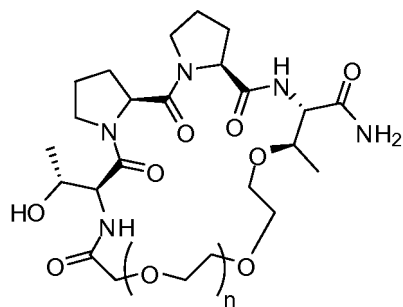
alquilo C_1-C_6 .

En determinadas modalidades, R^5 y R^6 pueden ser hidrógeno.

5 En algunos casos, R^7 y R^8 pueden ser hidrógeno.

En un ejemplo de modalidad, un compuesto se puede representar como:

10

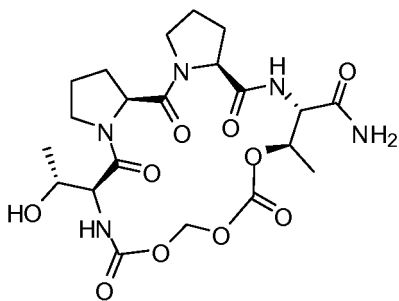


15

en el que n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

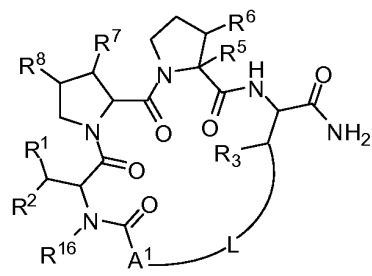
En otro ejemplo de modalidad, un compuesto se puede representar como:

20



En incluso otro ejemplo de modalidad, un compuesto se puede representar como:

5



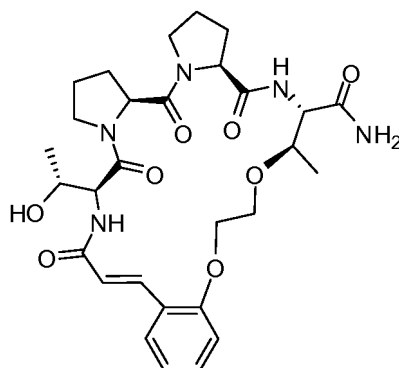
en la que:

10

A¹ es -(alquil C₁-C₆)-aril-.

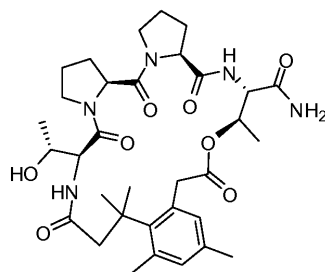
En aun otro ejemplo de modalidad, un compuesto se puede representar como:

15



20

En incluso otro ejemplo de modalidad, un compuesto se puede representar como:

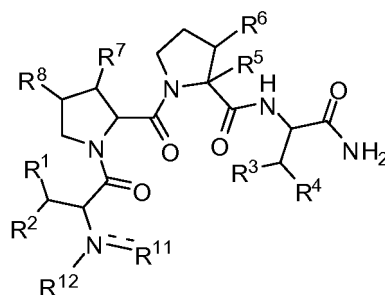


5 En

alg

unas modalidades, los compuestos descritos incluyen los representados por la fórmula:

10



15 en la que:

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se pueden seleccionar en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, compuestos alifáticos ramificados o no ramificados, cíclicos o acíclicos, sustituidos o no sustituidos, compuestos heteroalifáticos ramificados o no ramificados, cíclicos o acíclicos, sustituidos o no sustituidos, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, $-OR^x$, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, $-SCN$, $-SR^x$, $-C(O)R^x$, $-CO_2(R^x)$, $-C(O)N(R^x)_2$; -

$C(NR^X)N(R^X)_2$, $-OC(O)R^X$, $-OCO_2R^X$, $-OC(O)N(R^X)_2$, $-N(R^X)_2$, $-SOR^X$, $-S(O)_2R^X$, $-NR^XC(O)R^X$, $-NR^XC(O)N(R^X)_2$, $-NR^XC(O)OR^X$, $-NR^XC(NR^X)N(R^X)_2$ y $-C(R^X)_3$, en los que cada aparición de R^X se selecciona independientemente del grupo que consiste en

5 hidrógeno, halógeno, acilo, compuestos alifáticos opcionalmente sustituidos, compuestos heteroalifáticos opcionalmente sustituidos, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

10 R^5 y R^6 se pueden seleccionar en forma independiente del grupo que consiste en $-Q-Ar$ e hidrógeno, en el que Q se selecciona independientemente del grupo que consiste en compuestos alifáticos ramificados o no ramificados, cíclicos o acíclicos, sustituidos o no sustituidos, compuestos

15 heteroalifáticos ramificados o no ramificados, cíclicos o acíclicos, sustituidos o no sustituidos, y un enlace, y en el que Ar se selecciona del grupo que consiste en arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido, o R^5 y R^6 junto con los átomos a los que se

20 encuentran unidos forman un anillo cicloalquilo o heterocíclico de 4-6 miembros sustituido o no sustituido;

R^7 y R^8 se pueden seleccionar en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6

sustituido o no sustituido, alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido o R^7 y R^8 junto con los átomos a los que se encuentran unidos forman un anillo cicloalquilo o heterocíclico de 4-6 miembros sustituido o no sustituido;

5

R^{11} se puede seleccionar del grupo que consiste en compuestos alifáticos ramificados o no ramificados, cíclicos o acíclicos, sustituidos o no sustituidos, compuestos heteroalifáticos ramificados o no ramificados, cíclicos o no
 10 cíclicos, sustituidos o no sustituidos, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -alquil C_1-C_6 -fosfato, $-C(O)R^x$, $-CO_2(R^x)$, $-C(O)N(R^x)_2$, $-C(NR^x)N(R^x)_2$, $-N(R^x)_2$, $-NR^xC(O)R^x$, $-NR^xC(O)N(R^x)_2$, $-NR^xC(O)OR^x$, $-NR^xC(NR^x)N(R^x)_2$ y $-C(R^x)_3$, en el que cada aparición de R^x se
 15 selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, acilo, compuestos alifáticos opcionalmente sustituidos, compuestos heteroalifáticos opcionalmente sustituidos, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

20

R^{12} se puede seleccionar del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, o R^{12} se encuentra ausente cuando R^{11} forma un enlace doble con el átomo de N al que se encuentra unido, e hidratos, metabolitos,

estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de este.

En algunas modalidades, R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se pueden seleccionar en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, naftilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquil C_{3-6} -alquil C_{1-6} -; fenil-alquil C_{1-6} -; naftil-alquil C_{1-6} -, heteroaril-alquil C_{1-6} - y heterociclil-alquil C_{1-6} -, $-OR^x$, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, $-SCN$, $-SR^x$, $-C(O)R^x$, $-CO_2(R^x)$, $-C(O)N(R^x)_2$, $-C(NR^x)N(R^x)_2$, $-OC(O)R^x$, $-OCO_2R^x$, $-OC(O)N(R^x)_2$, $-N(R^x)_2$, $-SOR^x$, $-S(O)_2R^x$, $-NR^xC(O)R^x$, $-NR^xC(O)N(R^x)_2$, $-NR^xC(O)OR^x$, $-NR^xC(NR^x)N(R^x)_2$ y $-C(R^x)_3$, en el que el heteroarilo es un anillo de 5-6 miembros con uno, dos o tres heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de N, O o S, en el que el heteroarilo se encuentra opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de R^b , en el que el heterociclilo es un anillo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de R^c , en el que cuando el heterociclilo contiene un resto $-NH-$, dicho resto $-NH-$ se encuentra opcionalmente sustituido por R^d , en el que cada uno del alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} se selecciona opcional e independientemente de R^e , en el que el alquilo C_{1-6} se encuentra opcionalmente sustituido por uno o

más sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de R^f , en el que el cicloalquilo C_{3-6} se encuentra opcional e independientemente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de R^g .

5

R^b se puede seleccionar, independientemente para cada aparición, del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, - NO_2 , - N_3 , -CN; -SCN, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-6} , alqueniloxi C_{3-6} , alquiniloxi C_{3-6} ,
 10 cicloalcoxi C_{3-6} , alquilo C_{1-6} -S(O) $_w$ -, en el que w es 0, 1 o 2, alquilo C_{1-6} cicloalquilo C_{3-6} -, cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} -, alcoxicarbonilo C_{1-6} -N(R^a)-, alquilo C_{1-6} N(R^a)-, alquilo C_{1-6} -N(R^a)carbonilo-, $R^aR^{a'}N$ -, $R^aR^{a'}N$ -carbonilo-, $R^aR^{a'}N$ -carbonilo-N(R^a)-, $R^aR^{a'}N$ -SO $_2$ - y alquilo C_{1-6} -carbonilo-N(R^a)-,

15

R^a y $R^{a'}$ se pueden seleccionar independientemente, para cada aparición, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-6} , o R_a y $R^{a'}$, cuando se toman junto con el nitrógeno al que se encuentran unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-6
 20 miembros, en el que alquilo C_{1-6} se encuentra opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, oxo e hidroxilo, y en el que el anillo heterocíclico se encuentra opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada

uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, oxo o hidroxilo,

R^c se puede seleccionar, independientemente para cada
 5 aparición, del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -
 NO_2 , $-N_3$, $-CN$; $-SCN$, oxo, alquilo C_{1-6} , alqueni loC_{2-6} ,
 alquini loC_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-6} , alqueni $loxiC_{3-6}$,
 alquini $loxiC_{3-6}$, cicloalcoxi C_{3-6} , alquilo $C_{1-6}-S(O)_w-$, en el que
 w es 0, 1 o 2, alquilo C_{1-6} cicloalquilo $C_{3-6}-$, cicloalquilo $C_{3-6}-$
 10 alquilo $C_{1-6}-$, alcoxicarbonilo $C_{1-6}-N(R^a)-$, alquilo $C_{1-6}N(R^a)-$,
 alquilo $C_{1-6}-N(R^a)$ carbonilo-, $R^aR^{a'}N-$, $R^aR^{a'}N$ -carbonilo-, $R^aR^{a'}N$ -
 carbonilo- $N(R^a)-$, $R^aR^{a'}N-SO_2-$ y alquilo C_{1-6} -carbonilo- $N(R^a)-$,

R^d se puede seleccionar, independientemente para cada
 15 aparición, del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} ,
 alquilcarbonilo C_{1-6} y alquilsulfonilo C_{1-6} , en el que alquilo C_{1-6}
 se encuentra opcionalmente sustituido por uno o más
 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de
 halógeno, hidroxilo y $R^aR^{a'}N-$,

20

R^e se puede seleccionar, independientemente para cada
 aparición, del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -
 NO_2 , $-N_3$, $-CN$, $-SCN$, alcoxi C_{1-4} , alcoxicarbonilo C_{1-4} , $R^aR^{a'}N-$,

$R^a R^{a'} N$ -carbonilo, $R^a R^{a'} N-SO_2-$ y alquilo $C_{1-4}S(O)_w-$, en el que w es 0, 1 o 2,

R^f se puede seleccionar, independientemente para cada
 5 aparición, del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -
 NO_2 , $-N_3$, $-CN$, $-SCN$, alcoxi C_{1-4} , alcoxycarbonilo C_{1-4} , $R^a R^{a'} N$ -,
 $R^a R^{a'} N$ -carbonilo, $R^a R^{a'} N-SO_2-$ y alquilo $C_{1-4}S(O)_w-$, en el que w es
 0, 1 o 2,

10 R^g se puede seleccionar, independientemente para cada
 aparición, del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -
 NO_2 , $-N_3$, $-CN$, $-SCN$, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-4} , alcoxycarbonilo C_{1-4} ,
 $R^a R^{a'} N$ -, $R^a R^{a'} N$ -carbonilo, $R^a R^{a'} N-SO_2-$ y alquilo $C_{1-4}S(O)_w-$, en
 el que w es 0, 1 o 2,

15

R^x se puede seleccionar independientemente del grupo que
 consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , alqueni loC_{2-6} ,
 alquini loC_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, naftilo, heteroarilo,
 heterocicli lo , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo $C_{1-6}-$, fenil-alquilo $C_{1-6}-$
 20 , naftil-alquilo $C_{1-6}-$, heteroaril-alquilo $C_{1-6}-$ y heterocicli l -
 alquilo $C_{1-6}-$, en el que heteroarilo es un anillo de 5-6
 miembros con uno, dos o tres heteroátomos, cada uno
 seleccionado independientemente de N, O o S, en el que
 heteroarilo se encuentra opcionalmente sustituido con uno o

más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de R^b , en el que heterociclilo es un anillo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de R^c , en el que cuando
 5 heterociclilo contiene un resto -NH-, dicho resto - NH- se encuentra opcionalmente sustituido por R^d , en el que cada alquencilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} se encuentra opcionalmente sustituido de forma independiente por uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de
 10 R^e , en el que alquilo C_{1-6} se encuentra opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de R^f , en el que cicloalquilo C_{3-6} se encuentra opcionalmente sustituido de forma independiente por uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado
 15 independientemente de R^g .

En algunas modalidades, R^5 y R^6 se pueden seleccionar independientemente del grupo que consiste en -Q-Ar e hidrógeno, en el que Q se selecciona independientemente del
 20 grupo que consiste en alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alquencilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterociclilo, cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} - y heterociclilo-alquilo C_{1-6} - y un enlace, y en el que Ar se selecciona del grupo que consiste en naftilo o fenilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o

no sustituido, o R^5 y R^6 , junto con los átomos a los que se encuentran unidos, forman un anillo cicloalquilo o heterocíclico de 4-6 miembros sustituido o no sustituido, en el que heteroarilo es un anillo de 5-6 miembros con uno, dos
5 o tres heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente de N, O o S, en el que heteroarilo se encuentra opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de R^b , en el que heterociclilo es un anillo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido por uno o más
10 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de R^c , en el que cuando heterociclilo contiene un resto -NH-, dicho resto - NH- se encuentra opcionalmente sustituido por R^d , en el que cada alquencilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} se encuentra sustancialmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada
15 uno seleccionado independientemente de R^e , en el que alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} se encuentran opcionalmente sustituidos de forma independiente por uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de R^f , en el que cicloalquilo C_{3-6} se encuentra opcionalmente sustituido de
20 forma independiente por uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de R^g ,

R^b se puede seleccionar, independientemente para cada aparición, del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -

NO_2 , $-\text{N}_3$, $-\text{CN}$; $-\text{SCN}$, alquilo C_{1-6} , alqueni C_{2-6} , alquini C_{2-6} ,
 cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-6} , alqueni C_{3-6} , alquini C_{3-6} ,
 cicloalcoxi C_{3-6} , alquilo $\text{C}_{1-6}-\text{S}(\text{O})_w-$, en el que w es 0, 1 o 2,
 alquilo C_{1-6} cicloalquilo $\text{C}_{3-6}-$, cicloalquilo C_{3-6} -alquilo $\text{C}_{1-6}-$,
 5 alcoxycarbonilo $\text{C}_{1-6}-\text{N}(\text{R}^a)-$, alquilo $\text{C}_{1-6}\text{N}(\text{R}^a)-$, alquilo $\text{C}_{1-6}-$
 $\text{N}(\text{R}^a)\text{carbonilo}-$, $\text{R}^a\text{R}^{a'}\text{N}-$, $\text{R}^a\text{R}^{a'}\text{N-carbonilo}-$, $\text{R}^a\text{R}^{a'}\text{N-carbonilo}-$
 $\text{N}(\text{R}^a)-$, $\text{R}^a\text{R}^{a'}\text{N-SO}_2-$ y alquilo C_{1-6} -carbonilo- $\text{N}(\text{R}^a)-$,

R^a y $\text{R}^{a'}$ se pueden seleccionar independientemente, para cada
 10 aparición, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-6} ,
 o R_a y $\text{R}^{a'}$, cuando se toman junto con el nitrógeno al que se
 encuentran unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-6
 miembros, en el que alquilo C_{1-6} se encuentra opcionalmente
 sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado
 15 independientemente del grupo que consiste en halógeno, oxo e
 hidroxilo, y en el que el anillo heterocíclico se encuentra
 opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada
 uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en
 halógeno, alquilo, oxo o hidroxilo,

20

R^c se puede seleccionar, independientemente para cada
 aparición, del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -
 NO_2 , $-\text{N}_3$, $-\text{CN}$; $-\text{SCN}$, oxo, alquilo C_{1-6} , alqueni C_{2-6} ,
 alquini C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-6} , alqueni C_{3-6} ,

alquiniiloxiC₃₋₆, cicloalcoxiC₃₋₆, alquiloC₁₋₆-S(O)_w-, en el que
 w es 0, 1 o 2, alquiloC₁₋₆cicloalquiloC₃₋₆-, cicloalquiloC₃₋₆-
 alquiloC₁₋₆-, alcoxycarboniloC₁₋₆-N(R^a)-, alquiloC₁₋₆N(R^a)-,
 alquiloC₁₋₆-N(R^a)carbonilo-, R^aR^{a'}N-, R^aR^{a'}N-carbonilo-, R^aR^{a'}N-
 5 carbonilo-N(R^a)-, R^aR^{a'}N-SO₂- y alquiloC₁₋₆-carbonilo-N(R^a)-,

R^d se puede seleccionar, independientemente para cada
 aparición, del grupo que consiste en alquiloC₁₋₆,
 alquilcarboniloC₁₋₆ y alquilsulfoniloC₁₋₆, en el que alquiloC₁₋₆
 10 se encuentra opcionalmente sustituido por uno o más
 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de
 halógeno, hidroxilo y R^aR^{a'}N-,

R^e se puede seleccionar, independientemente para cada
 15 aparición, del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -
 NO₂, -N₃, -CN, -SCN, alcoxiC₁₋₄, alcoxycarboniloC₁₋₄, R^aR^{a'}N-,
 R^aR^{a'}N-carbonilo, R^aR^{a'}N-SO₂- y alquiloC₁₋₄S(O)_w-, en el que w es
 0, 1 o 2,

20 R^f se puede seleccionar, independientemente para cada
 aparición, del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -
 NO₂, -N₃, -CN, -SCN, alcoxiC₁₋₄, alcoxycarboniloC₁₋₄, R^aR^{a'}N-,
 R^aR^{a'}N-carbonilo, R^aR^{a'}N-SO₂- y alquiloC₁₋₄S(O)_w-, en el que w es
 0, 1 o 2, y

R^g se puede seleccionar, independientemente para cada aparición, del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, $-SCN$, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-4} , alcoxycarbonilo C_{1-4} , $R^aR^{a'}N-$, $R^aR^{a'}N$ -carbonilo, $R^aR^{a'}N-SO_2-$ y alquilo $C_{1-4}S(O)_w-$, en el que w es 0, 1 o 2.

En algunos casos, R^7 y R^8 se pueden seleccionar independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , fenilo y naftilo, o R^7 y R^8 , junto con los átomos a los que se encuentran unidos, forman un anillo cicloalquilo o heterocíclico de 4-6 miembros, en el que cada alquilo C_1-C_6 , fenilo, naftilo, el anillo cicloalquilo y el anillo heterocíclico puede ser independientemente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, $-SCN$, alcoxi C_{1-4} , alcoxycarbonilo C_{1-4} ,

$R^aR^{a'}N-$, $R^aR^{a'}N$ -carbonilo, $R^aR^{a'}N-SO_2-$ y alquilo $C_{1-4}S(O)_w-$, en el que w es 0, 1 o 2, en el que R^a y $R^{a'}$ se pueden seleccionar independientemente, para cada aparición, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-6} , o R_a y $R^{a'}$, cuando se toman junto con el nitrógeno al que se encuentran unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros, en el que

alquiloC₁₋₆ se encuentra opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, oxo e hidroxilo, y en el que el anillo heterocíclico se encuentra opcionalmente
 5 sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, oxo o hidroxilo.

En algunas modalidades, R¹¹ se puede seleccionar del grupo que
 10 consiste en alquiloC₁₋₆, alquenciloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, fenilo, naftilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₆-, fenil-alquiloC₁₋₆-, naftil-alquiloC₁₋₆-, heteroaril-alquiloC₁₋₆- y heterociclil-alquiloC₁₋₆-, -OR^x, -NO₂, -N₃, -CN, -SCN, -SR^x, -C(O)R^x, -CO₂(R^x), -
 15 C(O)N(R^x)₂, -C(NR^x)N(R^x)₂, -OC(O)R^x, -OCO₂R^x, -OC(O)N(R^x)₂, -N(R^x)₂, -SOR^x, -S(O)₂R^x, -NR^xC(O)R^x, -NR^xC(O)N(R^x)₂, -NR^xC(O)OR^x, -NR^xC(NR^x)N(R^x)₂ y -C(R^x)₃, en el que heteroarilo es un anillo de 5-6 miembros con uno, dos o tres heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente de N, O o S, en el que
 20 heteroarilo se encuentra opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de R^b, en el que heterociclilo es un anillo de 4-7 miembros sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de R^c, en el que cuando

heterociclico contiene un resto -NH-, dicho resto -NH- se encuentra opcionalmente sustituido por R^d , en el que cada alquenoC₂₋₆ y alquinoC₂₋₆ se encuentra opcionalmente sustituido de forma independiente por uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de R^e , en el que alquiloC₁₋₆ se encuentra opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma independiente de R^f , en el que cicloalquiloC₃₋₆ se encuentra opcionalmente sustituido de forma independiente por uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de R^g ,

R^b se puede seleccionar, independientemente para cada aparición, del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -NO₂, -N₃, -CN; -SCN, alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, alquinoC₂₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, alcoxiC₁₋₆, alquenoxiC₃₋₆, alquinoxioC₃₋₆, cicloalcoxiC₃₋₆, alquiloC₁₋₆-S(O)_w-, en el que w es 0, 1 o 2, alquiloC₁₋₆cicloalquiloC₃₋₆-, cicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₆-, alcoxicarboniloC₁₋₆-N(R^a)-, alquiloC₁₋₆N(R^a)-, alquiloC₁₋₆-N(R^a)carbonilo-, R^aR^{a'}N-, R^aR^{a'}N-carbonilo-, R^aR^{a'}N-carbonilo-N(R^a)-, R^aR^{a'}N-SO₂- y alquiloC₁₋₆-carbonilo-N(R^a)-,

R^a y R^{a'} se pueden seleccionar independientemente, para cada aparición, del grupo que consiste en hidrógeno y alquiloC₁₋₆,

o R^a y $R^{a'}$, cuando se toman junto con el nitrógeno al que se encuentran unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros, en el que alquiloC₁₋₆ se encuentra opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado
 5 independientemente del grupo que consiste en halógeno, oxo e hidroxilo, y en el que el anillo heterocíclico se encuentra opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, oxo o hidroxilo,

10

R^c se puede seleccionar, independientemente para cada aparición, del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -NO₂, -N₃, -CN; -SCN, oxo, alquiloC₁₋₆, alquenciloC₂₋₆, alquenciloC₂₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, alcoxiC₁₋₆, alquenciloxiC₃₋₆,
 15 alquenciloxiC₃₋₆, cicloalcoxiC₃₋₆, alquiloC₁₋₆-S(O)_w-, en el que w es 0, 1 o 2, alquiloC₁₋₆cicloalquiloC₃₋₆-, cicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₆-, alcoxycarboniloC₁₋₆-N(R^a)-, alquiloC₁₋₆N(R^a)-, alquiloC₁₋₆-N(R^a)carbonilo-, $R^aR^{a'}N$ -, $R^aR^{a'}N$ -carbonilo-, $R^aR^{a'}N$ -carbonilo-N(R^a)-, $R^aR^{a'}N$ -SO₂- y alquiloC₁₋₆-carbonilo-N(R^a)-,

20

R^d se puede seleccionar, independientemente para cada aparición, del grupo que consiste en alquiloC₁₋₆, alquilcarboniloC₁₋₆ y alquilsulfoniloC₁₋₆, en el que alquiloC₁₋₆ se encuentra opcionalmente sustituido por uno o más

sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo y $R^a R^{a'} N-$,

R^e se puede seleccionar, independientemente para cada
 5 aparición, del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -
 NO_2 , $-N_3$, $-CN$, $-SCN$, alcoxi C_{1-4} , alcoxycarbonilo C_{1-4} , $R^a R^{a'} N-$,
 $R^a R^{a'} N$ -carbonilo, $R^a R^{a'} N-SO_2-$ y alquilo $C_{1-4}S(O)_w-$, en el que w es
 0, 1 o 2,

10 R^f se puede seleccionar, independientemente para cada
 aparición, del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -
 NO_2 , $-N_3$, $-CN$, $-SCN$, alcoxi C_{1-4} , alcoxycarbonilo C_{1-4} , $R^a R^{a'} N-$,
 $R^a R^{a'} N$ -carbonilo, $R^a R^{a'} N-SO_2-$ y alquilo $C_{1-4}S(O)_w-$, en el que w es
 0, 1 o 2,

15

R^g se puede seleccionar, independientemente para cada
 aparición, del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -
 NO_2 , $-N_3$, $-CN$, $-SCN$, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-4} , alcoxycarbonilo C_{1-4} ,
 $R^a R^{a'} N-$, $R^a R^{a'} N$ -carbonilo, $R^a R^{a'} N-SO_2-$ y alquilo $C_{1-4}S(O)_w-$, en
 20 el que w es 0, 1 o 2,

R^* se puede seleccionar independientemente del grupo que
 consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} ,
 alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, naftilo, heteroarilo,

heterociclilo, cicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₆-, fenil-alquiloC₁₋₆-
 , naftil-alquiloC₁₋₆-, heteroaril-alquiloC₁₋₆- y heterociclil-
 alquiloC₁₋₆-, en el que heteroarilo es un anillo de 5-6
 miembros con uno, dos o tres heteroátomos, cada uno
 5 seleccionado independientemente de N, O o S, en el que
 heteroarilo se encuentra opcionalmente sustituido con uno o
 más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente
 de R^b, en el que heterociclilo es un anillo de 4-7 miembros
 opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada
 10 uno seleccionado independientemente de R^c, en el que cuando
 heterociclilo contiene un resto -NH-, dicho resto - NH- se
 encuentra opcionalmente sustituido por R^d, en el que cada
 alquenoC₂₋₆ y alquinoC₂₋₆ se encuentra opcionalmente
 sustituido de forma independiente por uno o más
 15 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de R^e
 en el que alquiloC₁₋₆ se encuentra opcionalmente sustituido
 por uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado
 independientemente de R^f, en el que cicloalquiloC₃₋₆ se
 encuentra opcionalmente sustituido de forma independiente por
 20 uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado
 independientemente de R^g.

En algunas modalidades, R¹¹ puede ser un aminoácido o péptido
 (por ejemplo, un dipéptido, un tripéptido o similares). En

dichos casos, R^{11} puede estar conectado al nitrógeno al que se encuentra unido a través del grupo carboxilo del extremo C del aminoácido o péptido, es decir, mediante un enlace amida. En algunas modalidades, R^{11} puede ser un aminoácido

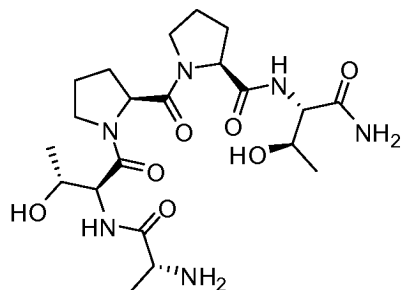
5 seleccionado, de modo no taxativo, de alanina, cisteína, selenocisteína, ácido aspártico, ácido glutámico, fenilalanina, glicina, histidina, isoleucina, lisina, leucina, metionina, asparagina, prolina, glutamina, arginina, serina, treonina, valina, triptófano o tirosina. El

10 aminoácido puede ser un isómero D, un isómero L o una mezcla de isómeros D y L. En algunos casos, es posible modificar el aminoácido. Por ejemplo, en algunas modalidades, el extremo amina del aminoácido puede estar acilado (por ejemplo, acetilado, benzoilado, 4-nitrobenzoilado o similares),

15 alquilado (por ejemplo, metilado, etilado o alquilado C_{1-6}), bencilado o sulfonilado (por ejemplo, mesilado, tosilado o similares).

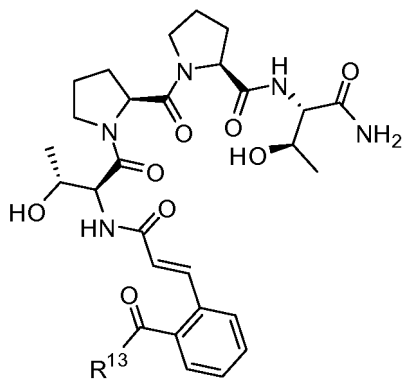
En una modalidad de ejemplo, un compuesto puede ser

20 representado por:



En otra modalidad de ejemplo, un compuesto puede ser representado por:

5



10

en el que R^{13} se puede seleccionar del grupo que consiste en hidrógeno, alifático ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido, cíclico o acíclico; heteroalifático ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido, cíclico o acíclico; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; $-OR^x$, $-SR^x$, $-C(O)R^x$, $-CO_2(R^x)$, $-C(O)N(R^x)_2$, $-C(NR^x)N(R^x)_2$, $-OC(O)R^x$, $-OCO_2R^x$, $-OC(O)N(R^x)_2$, $-N(R^x)_2$, $-NR^xC(O)R^x$, $-NR^xC(O)N(R^x)_2$, $-NR^xC(O)OR^x$, $-NR^xC(NR^x)N(R^x)_2$ y $-C(R^x)_3$, en el que cada aparición de R^x se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, acilo, alifático opcionalmente sustituido, heteroalifático opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, R^{13} se puede seleccionar del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, naftilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} -, fenil-alquilo C_{1-6} -, naftil-alquilo C_{1-6} -, heteroaril-alquilo C_{1-6} - y heterocicلیل-alquilo C_{1-6} -, $-OR^x$, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, $-SCN$, $-SR^x$, $-C(O)R^x$, $-CO_2(R^x)$, $-C(O)N(R^x)_2$, $-C(NR^x)N(R^x)_2$, $-OC(O)R^x$, $-OCO_2R^x$, $-OC(O)N(R^x)_2$, $-N(R^x)_2$, $-SOR^x$, $-S(O)_2R^x$, $-NR^xC(O)R^x$, $-NR^xC(O)N(R^x)_2$, $-NR^xC(O)OR^x$, $-NR^xC(NR^x)N(R^x)_2$ y $-C(R^x)_3$, en el que heteroarilo es un anillo de 5-6 miembros con uno, dos o tres heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente de N, O o S, en el que heteroarilo se encuentra opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de R^b , en el que heterociclilo es un anillo de 4-7 miembros sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de R^c , en el que cuando heterociclilo contiene un resto $-NH-$, dicho resto $-NH-$ se encuentra opcionalmente sustituido por R^d , en el que cada alqueno C_{2-6} y alquino C_{2-6} se encuentra opcionalmente sustituido de forma independiente por uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de R^e , en el que alquilo C_{1-6} se encuentra opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado de forma

independiente de R^f , en el que cicloalquiloC₃₋₆ se encuentra opcionalmente sustituido de forma independiente por uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de R^g ,

5

R^b se puede seleccionar, independientemente para cada aparición, del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -NO₂, -N₃, -CN; -SCN, alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, alcoxiC₁₋₆, alqueniloxiC₃₋₆, alquiniloxiC₃₋₆,
 10 cicloalcoxiC₃₋₆, alquiloC₁₋₆-S(O)_w-, en el que w es 0, 1 o 2, alquiloC₁₋₆cicloalquiloC₃₋₆-, cicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₆-, alcoxycarboniloC₁₋₆-N(R^a)-, alquiloC₁₋₆N(R^a)-, alquiloC₁₋₆-N(R^a)carbonilo-, R^aR^{a'}N-, R^aR^{a'}N-carbonilo-, R^aR^{a'}N-carbonilo-N(R^a)-, R^aR^{a'}N-SO₂- y alquiloC₁₋₆-carbonilo-N(R^a)-,

15

R^a y R^{a'} se pueden seleccionar independientemente, para cada aparición, del grupo que consiste en hidrógeno y alquiloC₁₋₆, o R_a y R^{a'}, cuando se toman junto con el nitrógeno al que se encuentran unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-6
 20 miembros, en el que alquiloC₁₋₆ se encuentra opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, oxo e hidroxilo, y en el que el anillo heterocíclico se encuentra opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada

uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo, oxo o hidroxilo,

R^c se puede seleccionar, independientemente para cada
 5 aparición, del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -
 NO_2 , $-N_3$, $-CN$; $-SCN$, oxo, alquilo C_{1-6} , alqueni loC_{2-6} ,
 alquini loC_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-6} , alqueni $loxiC_{3-6}$,
 alquini $loxiC_{3-6}$, cicloalcoxi C_{3-6} , alquilo $C_{1-6}-S(O)_w-$, en el que
 w es 0, 1 o 2, alquilo C_{1-6} cicloalquilo $C_{3-6}-$, cicloalquilo $C_{3-6}-$
 10 alquilo $C_{1-6}-$, alcoxycarbonilo $C_{1-6}-N(R^a)-$, alquilo $C_{1-6}N(R^a)-$,
 alquilo $C_{1-6}-N(R^a)$ carbonilo-, $R^aR^{a'}N-$, $R^aR^{a'}N$ -carbonilo-, $R^aR^{a'}N$ -
 carbonilo- $N(R^a)-$, $R^aR^{a'}N-SO_2-$ y alquilo C_{1-6} -carbonilo- $N(R^a)-$,

R^d se puede seleccionar, independientemente para cada
 15 aparición, del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} ,
 alquilcarbonilo C_{1-6} y alquilsulfonilo C_{1-6} , en el que alquilo C_{1-6}
 se encuentra opcionalmente sustituido por uno o más
 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de
 halógeno, hidroxilo y $R^aR^{a'}N-$,

20

R^e se puede seleccionar, independientemente para cada
 aparición, del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -
 NO_2 , $-N_3$, $-CN$, $-SCN$, alcoxi C_{1-4} , alcoxycarbonilo C_{1-4} , $R^aR^{a'}N-$,

$R^a R^{a'} N$ -carbonilo, $R^a R^{a'} N-SO_2-$ y alquilo $C_{1-4}S(O)_w-$, en el que w es 0, 1 o 2,

R^f se puede seleccionar, independientemente para cada
 5 aparición, del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -
 NO_2 , $-N_3$, $-CN$, $-SCN$, alcoxi C_{1-4} , alcoxycarbonilo C_{1-4} , $R^a R^{a'} N$ -,
 $R^a R^{a'} N$ -carbonilo, $R^a R^{a'} N-SO_2-$ y alquilo $C_{1-4}S(O)_w-$, en el que w es
 0, 1 o 2,

10 R^g se puede seleccionar, independientemente para cada
 aparición, del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -
 NO_2 , $-N_3$, $-CN$, $-SCN$, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-4} , alcoxycarbonilo C_{1-4} ,
 $R^a R^{a'} N$ -, $R^a R^{a'} N$ -carbonilo, $R^a R^{a'} N-SO_2-$ y alquilo $C_{1-4}S(O)_w-$, en
 el que w es 0, 1 o 2,

15

R^x se puede seleccionar independientemente del grupo que
 consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , alqueni loC_{2-6} ,
 alquini loC_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, naftilo, heteroarilo,
 heterociclilo, cicloalquilo C_{3-6} -alquilo $C_{1-6}-$, fenil-alquilo $C_{1-6}-$
 20 , naftil-alquilo $C_{1-6}-$, heteroaril-alquilo $C_{1-6}-$ y heterocicli $l-$
 alquilo $C_{1-6}-$, en el que heteroarilo es un anillo de 5-6
 miembros con uno, dos o tres heteroátomos, cada uno
 seleccionado independientemente de N, O o S, en el que
 heteroarilo se encuentra opcionalmente sustituido con uno o

más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de R^b , en el que heterociclilo es un anillo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de R^c , en el que cuando

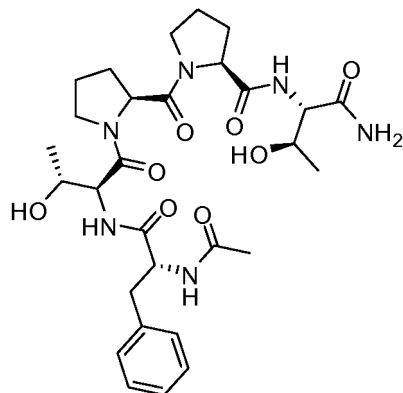
5 heterociclilo contiene un resto -NH-, dicho resto -NH- se encuentra opcionalmente sustituido por R^d , en el que cada alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} se encuentra opcionalmente sustituido de forma independiente por uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de

10 R^e , en el que alquilo C_{1-6} se encuentra opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de R^f , en el que cicloalquilo C_{3-6} se encuentra opcionalmente sustituido de forma independiente por uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado

15 independientemente de R^g .

En una modalidad de ejemplo, un compuesto puede ser representado por:

20



CC(C(=O)N)[C@H](O)NC(=O)N1CCCC1C(=O)N2CCCC2C(=O)N[C@@H](C)[C@H](O)C(=O)N=C(c3ccccc3)c4ccccc4

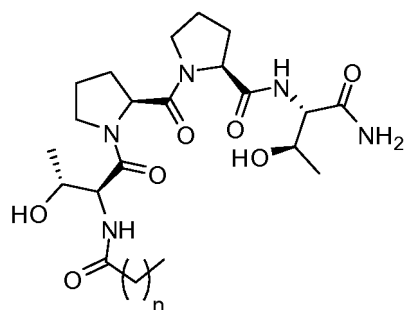
En aun otra modalidad de ejemplo, un compuesto puede ser representado por:

CC(C(COP(=O)([O-])[O-])N)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N1CCC[C@H]1C(=O)N2CCC[C@H]2C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N3CCC[C@H]3C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N4CCC[C@H]4C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N5CCC[C@H]5C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N6CCC[C@H]6C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N7CCC[C@H]7C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N8CCC[C@H]8C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N9CCC[C@H]9C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N10CCC[C@H]10C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N11CCC[C@H]11C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N12CCC[C@H]12C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N13CCC[C@H]13C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N14CCC[C@H]14C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N15CCC[C@H]15C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N16CCC[C@H]16C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N17CCC[C@H]17C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N18CCC[C@H]18C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N19CCC[C@H]19C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N20CCC[C@H]20C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N21CCC[C@H]21C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N22CCC[C@H]22C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N23CCC[C@H]23C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N24CCC[C@H]24C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N25CCC[C@H]25C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N26CCC[C@H]26C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N27CCC[C@H]27C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N28CCC[C@H]28C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N29CCC[C@H]29C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N30CCC[C@H]30C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N31CCC[C@H]31C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N32CCC[C@H]32C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N33CCC[C@H]33C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N34CCC[C@H]34C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N35CCC[C@H]35C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N36CCC[C@H]36C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N37CCC[C@H]37C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N38CCC[C@H]38C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N39CCC[C@H]39C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N40CCC[C@H]40C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N41CCC[C@H]41C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N42CCC[C@H]42C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N43CCC[C@H]43C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N44CCC[C@H]44C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N45CCC[C@H]45C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N46CCC[C@H]46C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N47CCC[C@H]47C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N48CCC[C@H]48C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N49CCC[C@H]49C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N50CCC[C@H]50C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N51CCC[C@H]51C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N52CCC[C@H]52C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N53CCC[C@H]53C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N54CCC[C@H]54C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N55CCC[C@H]55C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N56CCC[C@H]56C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N57CCC[C@H]57C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N58CCC[C@H]58C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N59CCC[C@H]59C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N60CCC[C@H]60C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N61CCC[C@H]61C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N62CCC[C@H]62C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N63CCC[C@H]63C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N64CCC[C@H]64C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N65CCC[C@H]65C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N66CCC[C@H]66C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N67CCC[C@H]67C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N68CCC[C@H]68C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N69CCC[C@H]69C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N70CCC[C@H]70C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N71CCC[C@H]71C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N72CCC[C@H]72C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N73CCC[C@H]73C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N74CCC[C@H]74C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N75CCC[C@H]75C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N76CCC[C@H]76C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N77CCC[C@H]77C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N78CCC[C@H]78C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N79CCC[C@H]79C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N80CCC[C@H]80C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N81CCC[C@H]81C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N82CCC[C@H]82C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N83CCC[C@H]83C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N84CCC[C@H]84C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N85CCC[C@H]85C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N86CCC[C@H]86C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N87CCC[C@H]87C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N88CCC[C@H]88C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N89CCC[C@H]89C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N90CCC[C@H]90C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N91CCC[C@H]91C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N92CCC[C@H]92C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N93CCC[C@H]93C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N94CCC[C@H]94C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N95CCC[C@H]95C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N96CCC[C@H]96C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N97CCC[C@H]97C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N98CCC[C@H]98C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N99CCC[C@H]99C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N100CCC[C@H]100C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N101CCC[C@H]101C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N102CCC[C@H]102C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N103CCC[C@H]103C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N104CCC[C@H]104C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N105CCC[C@H]105C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N106CCC[C@H]106C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N107CCC[C@H]107C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N108CCC[C@H]108C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N109CCC[C@H]109C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N110CCC[C@H]110C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N111CCC[C@H]111C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N112CCC[C@H]112C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N113CCC[C@H]113C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N114CCC[C@H]114C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N115CCC[C@H]115C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N116CCC[C@H]116C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N117CCC[C@H]117C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N118CCC[C@H]118C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N119CCC[C@H]119C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N120CCC[C@H]120C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N121CCC[C@H]121C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N122CCC[C@H]122C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N123CCC[C@H]123C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N124CCC[C@H]124C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N125CCC[C@H]125C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N126CCC[C@H]126C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N127CCC[C@H]127C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N128CCC[C@H]128C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N129CCC[C@H]129C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N130CCC[C@H]130C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N131CCC[C@H]131C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N132CCC[C@H]132C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N133CCC[C@H]133C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N134CCC[C@H]134C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N135CCC[C@H]135C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N136CCC[C@H]136C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N137CCC[C@H]137C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N138CCC[C@H]138C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N139CCC[C@H]139C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N140CCC[C@H]140C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N141CCC[C@H]141C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N142CCC[C@H]142C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N143CCC[C@H]143C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N144CCC[C@H]144C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N145CCC[C@H]145C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N146CCC[C@H]146C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N147CCC[C@H]147C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N148CCC[C@H]148C(=O)N[C@@H](C)

en el que X_2 es un catión divalente o se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un catión monovalente, un par de electrones o una combinación de estos.

En incluso otra modalidad de ejemplo, un compuesto puede ser representado por:

5

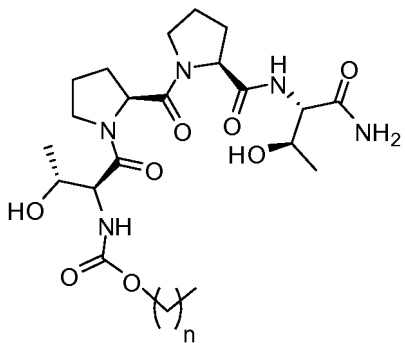


10 en el que n es un entero de 1-20.

En algunas modalidades, n puede ser 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20. En determinadas modalidades, n puede ser 10. En otras modalidad, n puede ser 15. En aun otra modalidad, n puede ser 17.

En aun otra modalidad de ejemplo, un compuesto puede ser representado por:

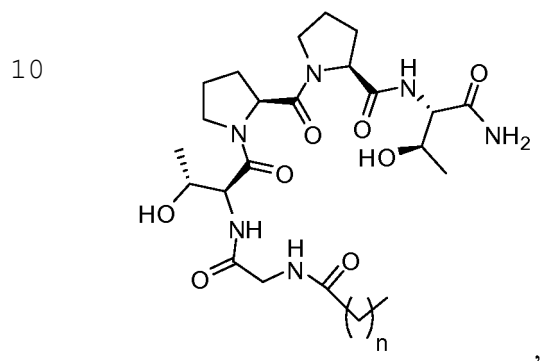
20



en el que n es un entero de 1-20.

En algunas modalidades, n puede ser 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20. En otra 5 modalidad, n puede ser 15.

En incluso otra modalidad de ejemplo, un compuesto puede ser representado por:



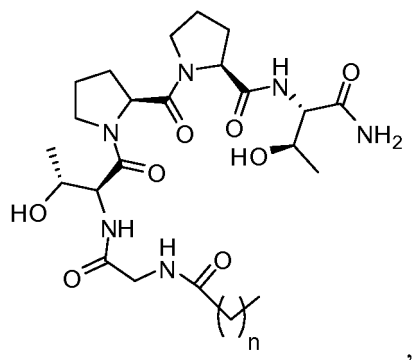
15

en el que n es un entero de 1-20.

En algunas modalidades, n puede ser 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20. En otra 20 modalidad, n puede ser 13.

En aun otra modalidad de ejemplo, un compuesto puede ser representado por:

5



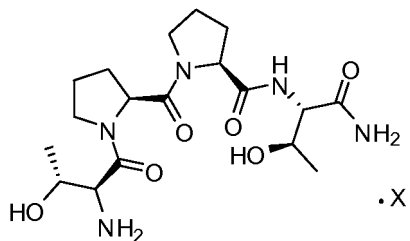
10 en el que n es un entero de 1-20.

En algunas modalidades, n puede ser de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20. En otra modalidad, n puede ser 13.

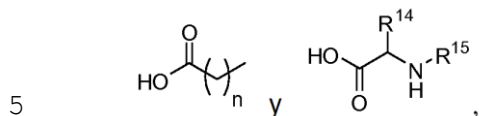
15

En algunas modalidades, los compuestos descritos incluyen los representados por la fórmula:

20



en el que X se puede seleccionar del grupo que consiste en:



en el que:

n puede ser un entero de 8-20,

10

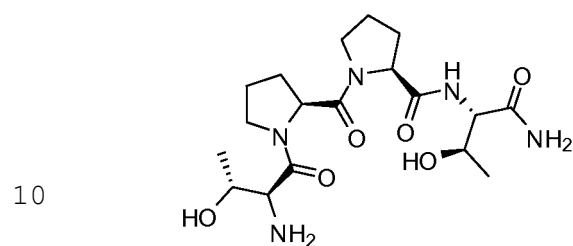
R^{14} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-(\text{alquiloC}_1\text{-C}_6)\text{-fenilo}$, $-(\text{alquiloC}_1\text{-C}_6)\text{-fenol}$, $-(\text{alquiloC}_1\text{-C}_6)\text{-heteroarilo}$, $-(\text{alquiloC}_1\text{-C}_6)\text{-SH}$, $-(\text{alquiloC}_1\text{-C}_6)\text{-S-}(\text{alquiloC}_1\text{-C}_6)$, $-(\text{alquiloC}_1\text{-C}_6)\text{-OH}$, $-(\text{alquiloC}_1\text{-C}_6)\text{-O-}(\text{alquiloC}_1\text{-C}_6)$, $-(\text{alquiloC}_1\text{-C}_6)\text{-NH}_2$, $-(\text{alquiloC}_1\text{-C}_6)\text{-NH-}(\text{alquiloC}_1\text{-C}_6)$, $-(\text{alquiloC}_1\text{-C}_6)\text{-guanidina}$, $-(\text{alquiloC}_1\text{-C}_6)\text{-C(O)OH}$; $-(\text{alquiloC}_1\text{-C}_6)\text{-C(O)O-}(\text{alquiloC}_1\text{-C}_6)$, $-(\text{alquiloC}_1\text{-C}_6)\text{-C(O)NH}_2$,

15

20 R^{15} se selecciona del grupo que consiste en acilo, alquilsulfonilo y arilsulfonilo,

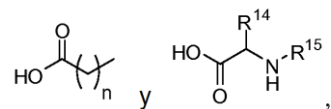
R^{18} es hidrógeno, o R^{14} y R^{18} , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4-7 miembros y estereoisómeros, metabolitos e hidratos de estos.

5 En una modalidad de ejemplo, un compuesto puede ser representado por:



y

un segundo compuesto en complejo con el primero, en el que el
15 segundo compuesto se puede seleccionar del grupo que consiste en:



20 en el que:

n puede ser un entero de 8-20,

R^{14} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquiloC₁-C₆, -(alquiloC₁-C₆)-fenilo, -(alquiloC₁-C₆)-fenol, -(alquiloC₁-C₆)-heteroarilo, -(alquiloC₁-C₆)-SH, -(alquiloC₁-C₆)-S-(alquiloC₁-C₆), -(alquiloC₁-C₆)-OH, -(alquiloC₁-C₆)-O-(alquiloC₁-C₆), -(alquiloC₁-C₆)-NH₂, -(alquiloC₁-C₆)-NH-(alquiloC₁-C₆), -(alquiloC₁-C₆)-guanidina, -(alquiloC₁-C₆)-C(O)OH, -(alquiloC₁-C₆)-C(O)O-(alquiloC₁-C₆), -(alquiloC₁-C₆)-C(O)NH₂,

10 R^{15} se selecciona del grupo que consiste en acilo, alquilsulfonilo y arilsulfonilo,

R^{18} es hidrógeno, o R^{14} y R^{18} , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4-7 miembros y
15 estereoisómeros, metabolitos e hidratos de estos.

En algunas modalidades, acilo se puede seleccionar del grupo que consiste en acetilo, benzoilo y 4-nitrobenzoilo.

20 En determinadas modalidades, arilsulfonilo puede ser toluensulfonilo.

En algunos casos, R^{14} se puede seleccionar del grupo que consiste en hidrógeno, 2-butanilo y bencilo.

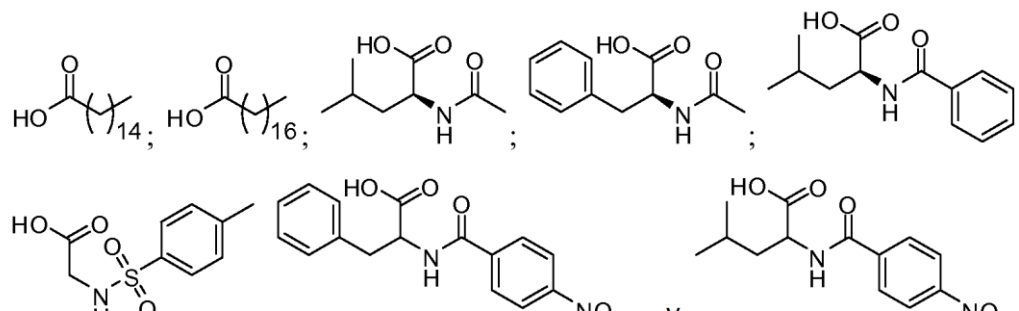
En algunas modalidades, n puede ser 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20. En otra modalidad, n se puede seleccionar del grupo que consiste en 14 y 16.

5

En algunas modalidades, el contraión puede ser un aminoácido o péptido (por ejemplo, un dipéptido, un tripéptido o similares). Por ejemplo, en algunas modalidades, el contraión puede ser un aminoácido seleccionado, de modo no taxativo, de alanina, cisteína, selenocisteína, ácido aspártico, ácido glutámico, fenilalanina, glicina, histidina, isoleucina, lisina, leucina, metionina, asparagina, prolina, glutamina, arginina, serina, treonina, valina, triptófano o tirosina. El aminoácido puede ser un isómero D, un isómero L o una mezcla de isómeros D y L. Generalmente, se modifica la amina del aminoácido. Por ejemplo, el grupo amino de extremo N puede estar acilado (por ejemplo, acetilado, benzoilado, 4-nitrobenzoilado o similares) o sulfonilado (por ejemplo, mesilado, tosilado o similares).

20

En determinadas modalidades, el contraión se puede seleccionar del grupo que consiste en:



5

Los compuestos de la presente descripción y formulaciones de estos pueden tener múltiples centros quirales. Cada centro quiral puede ser independientemente *R*, *S*, o cualquier mezcla de *R* y *S*. Por ejemplo, en algunas modalidades, un centro

10 quiral puede tener una relación *R*:*S* de entre alrededor de 100:0 y alrededor de 50:50, entre alrededor de 100:0 y alrededor de 75:25, entre alrededor de 100:0 y alrededor de 85:15, entre alrededor de 100:0 y alrededor de 90:10, entre alrededor de 100:0 y alrededor de 95:5, entre alrededor de

15 100:0 y alrededor de 98:2, entre alrededor de 100:0 y alrededor de 99:1, entre alrededor de 0:100 y 50:50, entre alrededor de 0:100 y alrededor de 25:75, entre alrededor de 0:100 y alrededor de 15:85, entre alrededor de 0:100 y alrededor de 10:90, entre alrededor de 0:100 y alrededor de

20 5:95, entre alrededor de 0:100 y alrededor de 2:98, entre alrededor de 0:100 y alrededor de 1:99, entre alrededor de 75:25 y 25:75, y alrededor de 50:50. Las formulaciones de los compuestos descritos que comprenden una relación mayor de uno o más isómeros (es decir, *R* y/o *S*) pueden tener

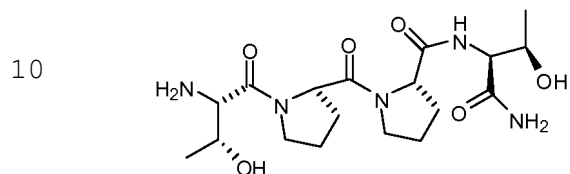
características terapéuticas mejoradas relacionadas con formulaciones racémicas de un compuesto descrito o mezcla de compuestos.

- 5 Los compuestos descritos pueden proporcionar una abertura de canal de cationes eficiente en el receptor NMDA, por ejemplo, puede unirse o asociarse con el sitio de glutamato del receptor NMDA para ayudar a abrir el canal de cationes. Los compuestos descritos se pueden usar para regular (activar o
10 desactivar) el receptor NMDA a través de la acción como un agonista.

Los compuestos como se describen en la presente pueden ser agonistas parciales de receptores NMDA de sitio de glicina.

- 15 Un agonista parcial como se usa en este contexto se entenderá que significa que a una concentración baja, el análogo actúa como un agonista y a una concentración alta, el análogo actúa como un antagonista. La unión de glicina no se inhibe por el glutamato o por los inhibidores competitivos de glutamato, y
20 además no se une en el mismo sitio que el glutamato en el receptor NMDA. Un segundo y separado sitio de unión para la glicina existe en el receptor NMDA. El canal de iones activados por ligandos está, por lo tanto, bajo el control de al menos estos dos sitios alostéricos distintos. Los

compuestos descritos pueden ser capaces de unirse o asociarse con el sitio de unión de la glicina del receptor NMDA. En algunas modalidades, los compuestos descritos pueden tener una potencia que es 10 veces mayor o más que la actividad de agonistas parciales de sitio de glicina de receptores NMDA existente. Por ejemplo, los compuestos descritos pueden presentar una potencia mejorada de 10 veces a 20 veces mayor en comparación con GLYX-13. GLYX-13 es representado por:



Por ejemplo, en la presente se proveen compuestos que pueden ser al menos alrededor de 20 veces más potente en comparación con GLYX-13, tal como se midió mediante la conductancia neuronal única controlada por NMDA activado por explosión (I_{nmda}) en un cultivo de neuronas piramidales CA1 del hipocampo en una concentración de 50 nM. En otra modalidad, un compuesto provisto puede ser capaz de generar conductancia neuronal única controlada por NMDA evocada por un único choque mejorado (I_{nmda}) en neuronas piramidales CA1 del hipocampo en concentraciones de 100 nM a 1 μM . Los compuestos descritos pueden presentar potencia mejorada en comparación con GLYX-13, tal como se midió mediante la magnitud de

potenciación a largo plazo (LTP) en la sinapsis de colateral-CA-1 de Schaffer en cortes de hipocampo *in vitro*.

Los compuestos descritos pueden exhibir un índice terapéutico
5 alto. El índice terapéutico, tal como se usa en la presente, se refiere a la relación de la dosis que produce una toxicidad en el 50 % de la población (es decir, TD_{50}) con la dosis mínima efectiva para el 50 % de la población (es decir, ED_{50}). Por lo tanto, el índice terapéutico = $(TD_{50}) : (ED_{50})$. En
10 algunas modalidades, un compuesto descrito puede tener un índice terapéutico de al menos 10:1, al menos alrededor de 50:1, al menos alrededor de 100:1, al menos alrededor de 200:1, al menos alrededor de 500:1, o al menos alrededor de 1000:1.

15

Los compuestos descritos anteriormente pueden exhibir una o más propiedades beneficiosas por encima de GLYX-13. Por ejemplo, los compuestos pueden ser más estables que GLYX-13. Por ejemplo, en algunas modalidades, los compuestos pueden
20 presentar estabilidad proteolítica mejorada, lo que puede prevenir o disminuir la velocidad de hidrólisis de uno o más enlaces amida en los compuestos. En algunas modalidades, los compuestos cíclicos descritos anteriormente pueden ser más estables en términos proteolíticos que GLYX-13. La

estabilidad mejorada de los compuestos puede ser beneficiosa, por ejemplo, para prolongar la vida en almacenamiento de los compuestos. La estabilidad mejorada también puede ser beneficiosa para la administración oral de los compuestos. En
5 algunas modalidades, los compuestos pueden presentar biodisponibilidad oral mejorada con respecto a GLYX-13.

En algunas modalidades, los compuestos cíclicos descritos anteriormente pueden ser resistentes a la hidrólisis mediante
10 enzimas peptídicas, pueden ser bioreversibles para la actividad de esterasa y/o pueden presentar mayor lipofilicidad con respecto a GLYX-13.

En determinadas modalidades, los compuestos contemplados
15 anteriormente pueden ser profármacos. Es decir, los compuestos pueden encontrarse inactivos o ser menos activos antes del metabolismo *in vivo* en un agente activo. En algunos casos, los compuestos se pueden hidrolizar para formar el agente activo. Por ejemplo, la hidrólisis puede ocurrir en un
20 enlace amida del extremo, un enlace éster del extremo, un enlace carbamato del extremo y/o un enlace carbonato del extremo.

Composiciones

En otros aspectos, se proporcionan las formulaciones y las composiciones que comprenden los compuestos descritos y opcionalmente un excipiente farmacéuticamente aceptable. En
5 algunas modalidades, una formulación contemplada comprende una mezcla racémica de uno o más compuestos descritos.

Las formulaciones contempladas se pueden preparar en cualquiera de una variedad de formas para usar. A modo de
10 ejemplo, y de modo no taxativo, los compuestos se pueden preparar en una formulación adecuada para la administración oral, inyección subcutánea u otros métodos para administrar un agente activo a un animal conocido en la técnica farmacéutica.

15

Las cantidades de un compuesto descrito como se describe en la presente en una formulación pueden variar de acuerdo con factores tales como el estado de la enfermedad, la edad, el sexo y peso del individuo. Los regímenes de dosificación se
20 pueden ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, se puede administrar un único bolo, se pueden administrar varias dosis divididas conforme al transcurso del tiempo o la dosis se puede reducir o aumentar proporcionalmente tal como lo indican las exigencias de la

situación terapéutica. Es especialmente ventajoso formular composiciones parenterales en forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y uniformidad de dosificación. Las formas de dosificación unitaria tal como se
5 utilizan en la presente hacen referencia a unidades físicamente individuales adecuadas como dosificaciones unitarias para los sujetos mamíferos a ser tratados, donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado
10 junto con el portador farmacéutico requerido.

La especificación para las formas de dosificación unitarias de la invención son regidas por y dependen directamente de (a) las características únicas del compuesto seleccionado y
15 el efecto terapéutico particular a ser logrado y (b) las limitaciones inherentes a la técnica de composición de dicho compuesto activo para el tratamiento de la sensibilidad en los individuos.

20 Normalmente, las composiciones terapéuticas deben ser estériles y estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento. La composición puede formularse como una solución, microemulsión, liposoma u otra estructura ordenada adecuada para una concentración alta de fármaco. El portador

puede ser un solvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido y similares) y mezclas adecuadas de estos. Puede mantenerse la fluidez
5 adecuada, por ejemplo, por el uso de un recubrimiento tal como lecitina, por el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de la dispersión y por el uso de tensioactivos. En muchos casos, será preferible incluir en la composición agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares,
10 polialcoholes como manitol, sorbitol o cloruro de sodio en la composición. Se puede producir la absorción prolongada de composiciones inyectables mediante al incluir un agente que retrasa la absorción en la composición, por ejemplo, sales de monoestearato y gelatina.

15

Los compuestos se pueden administrar en una formulación que se libere con el tiempo, por ejemplo, en una composición que incluye un polímero de liberación lenta. Los compuestos activos se pueden preparar con portadores que protegerán el
20 compuesto de la liberación rápida, tal como una formulación de liberación controlada, incluyendo implantes y sistemas de administración microencapsulados. Es posible utilizar polímeros biodegradables y biocompatibles, tales como acetato de etilenvinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico,

colágeno, poliortoésteres, ácido poliláctico y copolímeros polilácticos y poliglicólicos (PLG). Muchos métodos para la preparación de dichas formulaciones son generalmente conocidos para los expertos en la técnica.

5

Las soluciones inyectables estériles se pueden preparar mediante la incorporación del compuesto en la cantidad necesaria en un solvente adecuado con un ingrediente o una combinación de estos enumerados anteriormente, según sea necesario, seguido de esterilización filtrada. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando el compuesto activo en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y otros ingredientes necesarios de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son el secado al vacío y liofilización que proporcionan un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente deseado adicional de una solución previamente filtrada estérilmente de estos.

20

De acuerdo con un aspecto alternativo de la invención, un compuesto se puede formular con uno o más compuestos adicionales que mejoran la solubilidad del compuesto.

Métodos

Se proveen métodos para el tratamiento de trastornos cognitivos y para mejorar el aprendizaje. Dichos métodos
5 incluyen la administración de una formulación farmacéuticamente aceptable de uno o más de los compuestos descritos a un paciente que lo necesite. También se contemplan métodos para el tratamiento de pacientes que padecen de déficits de memoria asociados al envejecimiento,
10 esquizofrenia, trastornos del aprendizaje especiales, ataques, convulsiones posteriores a apoplejía, isquemia cerebral, hipoglicemia, paro cardíaco, epilepsia, migraña, así como también las enfermedades de Huntington, Parkinson y Alzheimer.

15

Otros métodos contemplados incluyen el tratamiento de isquemia cerebral, ataques, traumatismo cerebral, tumores cerebrales, dolor neuropático agudo, dolor neuropático crónico, trastornos del sueño, adicción a fármacos,
20 depresión, determinados trastornos de visión, abstinencia de etanol, ansiedad, problemas de memoria y aprendizaje, autismo, epilepsia, demencia asociada al SIDA, atrofia multisistémica, parálisis supranuclear progresiva, ataxia de Friedrich, síndrome de Down, síndrome X frágil, esclerosis

tuberosa, atrofia olivopontocerebelosa, parálisis cerebral, neuritis óptica inducida por fármacos, neuropatía periférica, mielopatía, retinopatía isquémica, retinopatía diabética, glaucoma, paro cardíaco, trastornos de comportamiento, 5 trastornos de control de impulsos, enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria que acompaña etapas tempranas de la enfermedad de Alzheimer, trastorno de déficit de atención, ADHD, esquizofrenia, mejora de opioide, adicción a la nicotina, adicción al etanol, lesión por traumatismo 10 cerebral, lesión de médula espinal, síndrome de estrés postraumático y corea de Huntington.

En aun otro aspecto, se provee un método para mejorar el alivio del dolor y para proveer analgesia a un animal.

15

En determinadas modalidades, se proporcionan los métodos para tratar la esquizofrenia. Por ejemplo, se puede tratar la esquizofrenia de tipo paranoide, esquizofrenia de tipo desorganizada (es decir, esquizofrenia hebefrénica), 20 esquizofrenia de tipo catatónica, esquizofrenia de tipo no diferenciada, esquizofrenia de tipo residual, depresión postesquizofrenia y esquizofrenia simple utilizando los métodos y composiciones contemplados en la presente. Los trastornos sicóticos tales como trastornos esquizoafectivos,

trastornos con delirios, trastornos sicóticos breves, trastornos sicóticos compartidos y trastornos sicóticos con delirios o alucinaciones también se pueden tratar usando las composiciones contempladas en la presente.

5

La esquizofrenia paranoide se caracteriza porque hay delirios o alucinaciones auditivas, pero no hay trastornos del razonamiento, comportamiento desorganizado o aplanamiento afectivo. Los delirios pueden ser persecutorios y/o
10 exagerados, pero además de estos, hay otros asuntos tales como celos, religiosidad o somatización.

La esquizofrenia de tipo desorganizada puede estar caracterizada por la presencia conjunta de trastorno del
15 razonamiento y aplanamiento afectivo.

La esquizofrenia de tipo catatónica puede estar caracterizada porque el sujeto puede estar casi inmóvil o exhibir movimientos agitados e involuntarios. Los síntomas pueden
20 incluir estupor catatónico y flexibilidad cerosa.

La esquizofrenia de tipo no diferenciada puede estar caracterizada porque los síntomas sicóticos están presentes

pero no se han cumplidos los criterios para los tipos paranoide, desorganizado o catatónico.

La esquizofrenia de tipo residual puede estar caracterizada
5 porque los síntomas positivos están presentes solo con baja intensidad.

La depresión postesquizofrénica puede estar caracterizada porque surge un episodio depresivo como consecuencias de una
10 enfermedad esquizofrénica donde aún están presentes algunos síntomas de esquizofrenia con bajo nivel.

La esquizofrenia simple puede estar caracterizada por el desarrollo progresivo e insidioso de síntomas negativos
15 prominentes sin antecedentes de episodios sicóticos.

En algunas modalidades, se proporcionan los métodos para tratar síntomas sicóticos que pueden estar presentes en otros trastornos mentales, incluyendo, de modo no taxativo,
20 trastorno bipolar, trastorno límite de personalidad, intoxicación con fármacos y psicosis inducida con fármacos.

- ## EJEMPLOS

- Ejemplo 1 - Preparación del complejo GLYX-13 - ácido
palmitico (NRX-3001).

Esquema A. Formación del complejo de GLYX-13 y ácido palmítico.



5

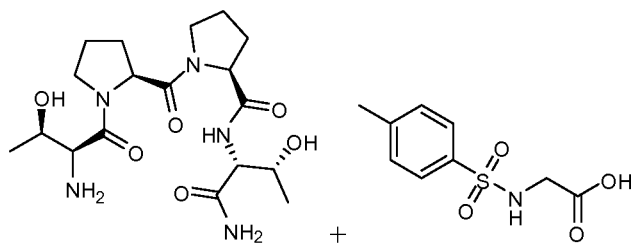
M. n.º	Materia prima	Cant.	Unidad	P. M.	Moles	Relación molar
1	GLYX-13	41,3	mg	413,23	1 mmol	1
2	Ácido palmítico	76,8	mg	256,24	3 mmol	3
3	MeOH	5	mL	-	-	-
10 4	Dietiléter	10	mL	-	-	-

Se agitaron GLYX-13 (41,3 mg, 1 mmol) y ácido palmítico (76,8 mg, 3 mmol) en MeOH (5 mL) en un matraz RB durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se eliminó metanol a temperatura ambiente y luego se agregó dietiléter al compuesto bruto. Se agitó el compuesto bruto en dietiléter a temperatura ambiente durante 15 minutos. El solvente orgánico se destiló para obtener el sólido que fluye libremente con punto de fusión a 50-60 °C. El compuesto sólido se analizó mediante ¹H NMR, HPLC, PXRD, DSC y TGA.

Ejemplo 2 - Preparación del complejo GLYX-13 - N-p-tosilglicina (NRX-3002).

Esquema B. Formación del complejo de GLYX-13 y *N*-p-tosilglicina.

5



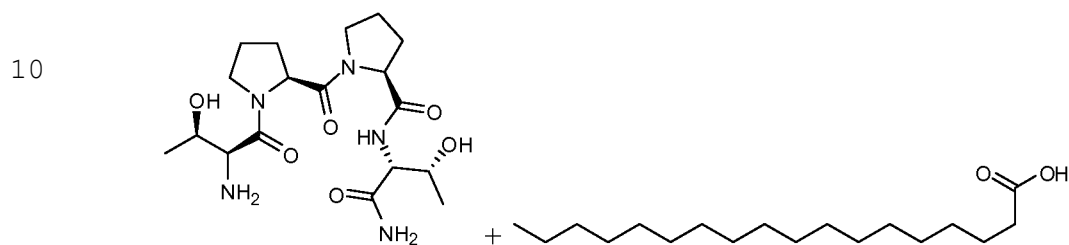
10	M. n.º	Materia prima	Cant.	Unidad	P. M.	Moles	Relación molar
	1	GLYX-13	41,3	mg	413,23	1 mmol	1
	2	N-P-Tosilglicina	22,9	mg	229,25	1 mmol	1
	3	MeOH	5	mL	-	-	-
15	4	Dietiléter	10	mL	-	-	-

Se agitaron GLYX-13 (41,3 mg, 1 mmol) y *N*-p-tosilglicina (22,9 mg, 1 mmol) en MeOH (5 mL) en un matraz RB durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se eliminó metanol a temperatura ambiente y luego se agregó dietiléter al compuesto bruto. Se agitó el compuesto bruto en dietiléter a temperatura ambiente durante 15 minutos. El solvente orgánico se destiló para obtener el sólido que fluye libremente con

punto de fusión a 90-110 °C. El compuesto sólido se analizó mediante IR, ¹H NMR, HPLC, PXRD, DSC y TGA.

Ejemplo 3 - Preparación del complejo GLYX-13 - ácido
esteárico (NRX-3003).

Esquema C. Formación del complejo de GLYX-13 y ácido esteárico.



15

M. n.º	Materia prima	Cant.	Unidad	P. M.	Moles	Relación molar
1	GLYX-13	41,3	mg	413,23	1 mmol	1
2	Ácido esteárico	85,2	mg	284,48	3 mmol	3
3	MeOH	5	mL	-	-	-
4	Dietiléter	10	mL	-	-	-

20

Se agitaron GLYX-13 (41,3 mg, 1 mmol) y ácido esteárico (85,2 mg, 3 mmol) en MeOH (5 mL) en un matraz RB durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se eliminó metanol a temperatura

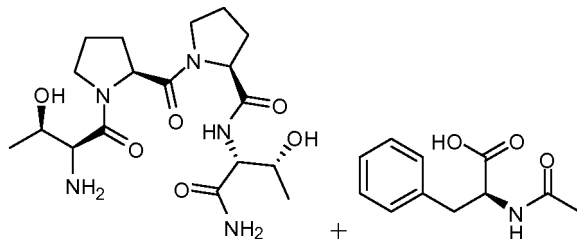
ambiente y luego se agregó dietiléter al compuesto bruto. Se agitó el compuesto bruto en dietiléter a temperatura ambiente durante 15 minutos. El solvente orgánico se destiló para obtener el sólido que fluye libremente con punto de fusión a 5 55-90 °C. El compuesto sólido se analizó mediante IR, ¹H NMR, HPLC, PXRD, DSC y TGA.

Ejemplo 4 - Preparación del complejo GLYX-13 - N-acetil-L-fenilalanina (NRX-3004).

10

Esquema D. Formación del complejo de GLYX-13 y N-acetil-L-fenilalanina.

15



20

M. n.º	Materia prima	Cant.	Unidad	P. M.	Moles	Relación molar
1	GLYX-13	41,3	mg	413,23	1 mmol	1
2	N-acetil-L-fenilalanina	41,4	mg	207,23	2 mmol	2
3	MeOH	5	mL	-	-	-
4	Dietiléter	10	mL	-	-	-

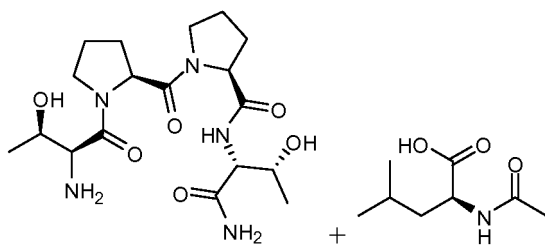
Se agitaron GLYX-13 (41,3 mg, 1 mmol) y N-acetil-L-fenilalanina (41,4 mg, 2 mmol) en MeOH (5 mL) en un matraz RB durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se eliminó metanol a temperatura ambiente y luego se agregó dietiléter al compuesto bruto. Se agitó el compuesto bruto en dietiléter a temperatura ambiente durante 15 minutos. El solvente orgánico se destiló para obtener el sólido que fluye libremente con punto de fusión a 90-120 °C. El compuesto sólido se analizó mediante IR, ^1H NMR, HPLC, PXRD, DSC y TGA.

^1H NMR: (400MHz, DMSO): La Figura 1 ilustra el espectro de ^1H NMR para NRX-3004.

IR: La Figura 2 ilustra el espectro de IR para NRX-3004.

Ejemplo 5 - Preparación del complejo GLYX-13 - N-acetil-L-leucina (NRX-3005).

Esquema E. Formación del complejo de GLYX-13 y N-acetil-L-leucina.



5

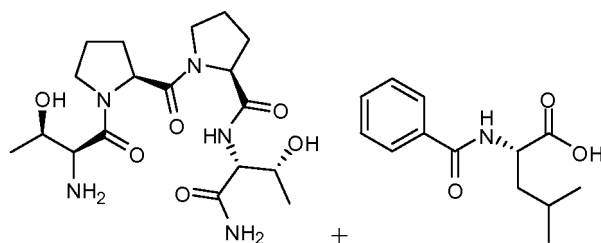
10

M. n.º	Materia prima	Cant.	Unidad	P. M.	Moles	Relación molar
1	GLYX-13	41,3	mg	413,23	1 mmol	1
2	N-Acetil-L-leucina	34,6	mg	173,21	2 mmol	2
3	MeOH	5	mL	-	-	-
4	Dietiléter	10	mL	-	-	-

Se agitaron GLYX-13 (41,3 mg, 1 mmol) y N-acetil-L-leucina (34,6 mg, 2 mmol) en MeOH (5 mL) en un matraz RB durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se eliminó metanol a temperatura ambiente y luego se agregó dietiléter al compuesto bruto. Se agitó el compuesto bruto en dietiléter a temperatura ambiente durante 15 minutos. El solvente orgánico se destiló para obtener el sólido que fluye libremente con punto de fusión a 90-110 °C. El compuesto sólido se analizó mediante IR, ¹H NMR, HPLC, PXRD, DSC y TGA.

Ejemplo 6 - Preparación del complejo GLYX-13 - N-benzoil-L-leucina (NRX-3006).

Esquema F. Formación del complejo de GLYX-13 y *N*-benzoil-L-leucina.

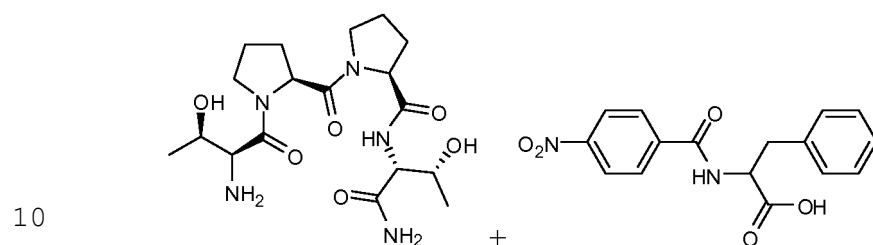


M. n.º	Materia prima	Cant.	Unidad	P. M.	Moles	Relación molar
1	GLYX-13	41,3	mg	413,23	1 mmol	1
2	<i>N</i> -Benzoil-L-leucina	23,5	mg	235,28	1 mmol	1
3	MeOH	5	mL	-	-	-
4	Dietiléter	10	mL	-	-	-

Se agitaron GLYX-13 (41,3 mg, 1 mmol) y *N*-benzoil-L-leucina (23,5 mg, 1 mmol) en MeOH (5 mL) en un matraz RB durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se eliminó metanol a temperatura ambiente y luego se agregó dietiléter al compuesto bruto. Se agitó el compuesto bruto en dietiléter a temperatura ambiente durante 15 minutos. El solvente orgánico se destiló para obtener el sólido que fluye libremente con punto de fusión a 90-110 °C. El compuesto sólido se analizó mediante IR, ¹H NMR, HPLC, PXRD, DSC y TGA.

Ejemplo 7 - Preparación del complejo GLYX-13 - ácido 2-(4-nitrobenzamido)-3-fenilpropanoico (NRX-3007).

- 5 Esquema G. Formación del complejo de GLYX-13 y ácido 2-(4-nitrobenzamido)-3-fenilpropanoico.



10

15

20

M. n.º	Materia prima	Cant.	Unidad	P. M.	Moles	Relación molar
1	GLYX-13	41,3	mg	413,23	1 mmol	1
2	Ácido 2-(4-Nitrobenzamido)-3-fenilpropanoico.	31,4	mg	314,09	1 mmol	1
3	MeOH	5	mL	-	-	-
4	Dietiléter	10	mL	-	-	-

Se agitaron GLYX-13 (41,3 mg, 1 mmol) y ácido 2-(4-nitrobenzamido)-3-fenilpropanoico (31,4 mg, 1 mmol) en MeOH (5 mL) en un matraz RB durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se eliminó metanol a temperatura ambiente y luego

se agregó dietiléter al compuesto bruto. Se agitó el compuesto bruto en dietiléter a temperatura ambiente durante 15 minutos. El solvente orgánico se destiló para obtener el sólido que fluye libremente con punto de fusión a 90-110 °C.

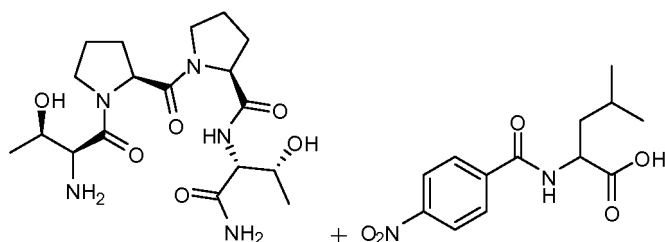
5 El compuesto sólido se analizó mediante IR, ¹H NMR, HPLC, PXRD, DSC y TGA.

Ejemplo 8 - Preparación del complejo GLYX-13 - ácido 4-metil-2-(4-nitrobenzamido)-pentanoico (NRX-3008).

10

Esquema H. Formación del complejo de GLYX-13 y ácido 4-metil-2-(4-nitrobenzamido)-pentanoico.

15



20

M. n.º	Materia prima	Cant.	Unidad	P. M.	Moles	Relación molar
1	GLYX-13	41,3	mg	413,23	1 mmol	1
2	Ácido 4-Metil-2-(4-nitrobenzamido)-pentanoico	28	mg	280,11	1 mmol	1
3	MeOH	5	mL	-	-	-
4	Dietiléter	10	mL	-	-	-

15

Ejemplo 9 - Preparación de GLYX-13 acoplado a ácido palmítico
(NRX-7005).

20



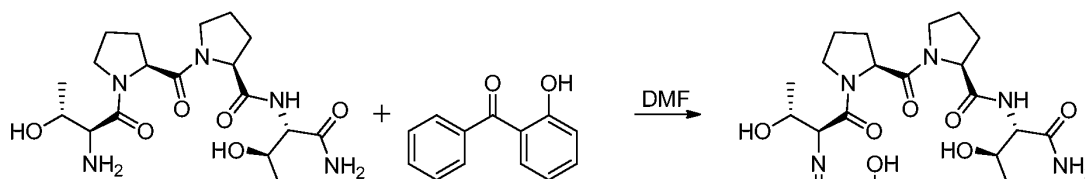
Se disolvieron GLYX-13 (58 mg, 1,4 mmol), ácido palmítico (30 mg, 1,17 mmol) y DIPEA (45,7 mg, 3,5 mmol) en DMF (5 mL) y se enfriaron a 0 °C. Se agregó HATU (111 mg, 2,93 mmol) a la mezcla de reacción anterior a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 12 horas. Después de completar los materiales de partida, se disolvió la mezcla de reacción con agua (2x5 mL). Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (2 × 25 mL), se lavó con solución de salmuera (25 mL) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La evaporación del solvente proporcionó el producto bruto, el cual se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice 100-200 mesh, EtOAc 20 % en hexanos) para proveer 20 mg del ácido palmítico acoplado a GLYX-13 **NRX-7005** como un sólido gomoso.

¹H NMR: (400MHz, CDCl₃): La Figura 4 ilustra el espectro de ¹H NMR para NRX- 7005.

Masa m/z: 652,5 [M⁺+1],

Ejemplo 10 - Preparación de GLYX-13 acoplado a 2-hidroxibenzofenona (NRX-7001).

Esquema J. Síntesis de NRX-7001.



5

Se agregaron diisopropiletilamina (DIPEA) (100 μ L) y 2-hidroxibenzofenona (105 mg, 0,53 mmol) a una solución agitada de **GLYX-13** (110 mg, 0,26 mmol) en DMF (4 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Luego de completar la
 10 reacción, se evaporaron los volátiles a presión reducida para proporcionar el producto bruto que se purificó mediante HPLC preparativa a fin de proporcionar **NRX-7001** (50 mg, 32 %).

¹H NMR: (400MHz, CDCl₃): δ 7,71 (d, 1H), 7,51 (d, 4H), 7,28-
 15 7,18 (m, 6H), 6,98 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,66-6,61 (m, 1H), 5,90 (d, 1H), 4,58 (t, 2H), 4,44 (t, 4H), 4,37-4,30 (m, 2H), 4,09 (q, 2H), 3,92 (m, 1H), 3,82-3,54 (m, 5H), 3,50-3,41 (m, 2H), 2,85-2,81 (m, 1H), 1,62 (m, 5H), 1,39-1,22 (m, 6H).

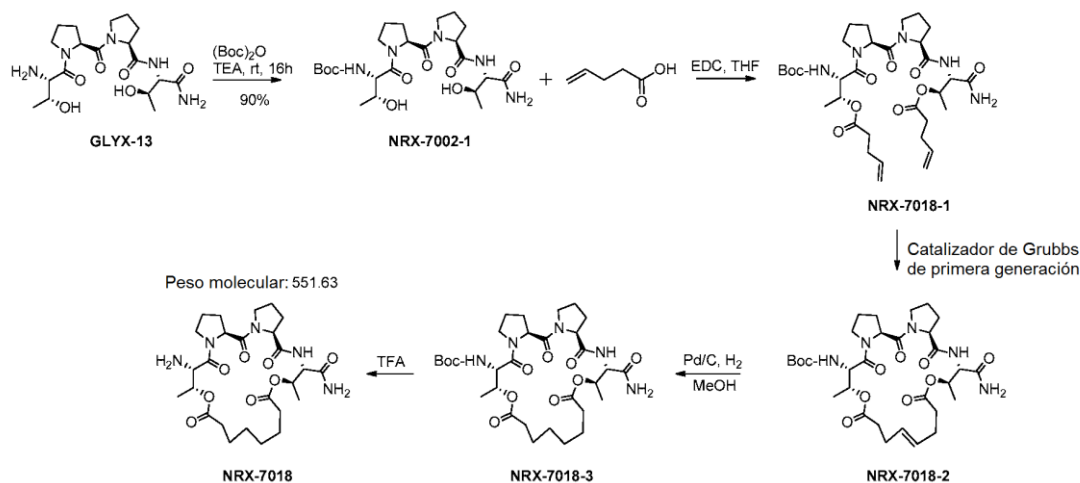
20

Masa m/z: **594,3 [M⁺+1]**,

Ejemplo 11 - Preparación de NRX-7018.

Esquema K. Síntesis de NRX-7018.

5



10

Síntesis de NRX-7002-1

15

Se agregaron $(\text{Boc})_2\text{O}$ (0,08 mL, 0,36 mmol) y TEA (0,06 mL, 0,48 mmol) a una solución de **GLYX-13** (100 mg, 0,24 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Luego de completar los materiales de partida tal como lo indicó TLC, se evaporaron los volátiles a presión reducida, lo cual tras la tritución con *n*-Hexanos proporcionó **NRX-7002-1** (110 mg, 90 %) como un sólido blanco.

20

Síntesis de NRX-7018-1

Se agregó ácido 4-pentenoico (146 mg, 0,16 mL, 1,46 mmol) a una solución agitada de **NRX-7002-1** (250 mg, 0,487 mmol) en THF (8 mL) a temperatura ambiente. Se agregó
5 diisopropiletilamina (0,5 mL, 2,92 mmol) seguido de EDC.HCl (372 mg, 1,949 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP a la misma mezcla de reacción y la agitación continuó durante la noche. Se eliminaron los volátiles a presión reducida, se disolvió el residuo en acetato de etilo (25 mL) y se lavó con
10 agua (2x10 mL), solución de ácido cítrico acuoso al 5 % (2x10 mL), solución de bicarbonato de sodio al 5 % (1x15 mL) y salmuera (10 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró *in vacuo* para proporcionar **NRX-7018-1** (290 mg, rendimiento 87 %) como un
15 sólido blanco.

Síntesis de NRX-7018-2

A una solución agitada de **NRX-7018-1** (200mg, 0,295mmol) en
20 DCM (600 mL), se agregó el catalizador Grubbs de primera generación (5 mol %) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Después de completar la reacción, se concentró DCM hasta 30 mL, se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó

con DCM (30 mL). El producto filtrado se concentró para obtener una mezcla de reacción bruta. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol al 5 % en DCM como eluyente para obtener **NRX- 7018-2** (310 mg, 5 rendimiento 88 %).

Síntesis de NRX-7018-3

Se agregó paladio al 10 % sobre carbono (20 mg) a una 10 solución agitada de **NRX-7018-2** (200 mg, 0,308 mmol) en metanol (8 mL) a temperatura ambiente. La agitación continuó a presión de hidrógeno durante 18 horas. Luego de completar la reacción, se filtró la masa de reacción sobre una almohadilla de celite, se lavó con metanol (20 mL) y el 15 producto filtrado se concentró a presión reducida. Se purificó el compuesto bruto sobre cromatografía en columna con gel de sílice (100-200 mesh) y metanol al 3 % en DCM como eluyente para obtener **NRX-7018-3** (60 mg, rendimiento 30 %) como un sólido blancuzco.

20

Síntesis de NRX-7018

Se agregó HCl metanólico al 5 % (0,6 mL) a una solución agitada de NRX-7018-3 (55 mg, 0,084 mmol) en DCM (2,4 mL) a 0

°C y la solución se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Después de completar la reacción, se eliminó el exceso de volátiles a presión reducida. El compuesto bruto se trituroó con dietiléter y se secó *in vacuo* para obtener NRX-7018 (50 mg, rendimiento 89,4 %) como un sólido blanco.

¹H-NMR: (400MHz, CD₃OD): δ 5,48 (s, 1H), 5,31-5,26 (m, 2H), 4,68 (s, 1H), 4,57-4,46 (m, 3H), 4,17 (s, 1H), 3,82-3,30 (m, 5H), 2,33 (d, 6H), 2,06 (d, 5H), 1,92 (s, 1H), 1,62 (m, 5H), 1,39-1,22 (m, 11H).

Masa m/z: 552,3 [M⁺+1],

15 Ejemplo 12 - Ensayo de unión de [³H] MK-801

Este ejemplo demuestra un ensayo de unión de [³H] MK-801 que puede ser utilizado para evaluar propiedades agonistas y/o antagonistas de moduladores del receptor de NMDA candidato.

20

Las membranas sinápticas brutas se prepararon a partir de prosencéfalos de ratas, tal como se describe en Moskal et ál. (2001), «The use of antibody engineering to create novel drugs that target N- methyl-D-aspartate receptors», Curr.

Drug Targets, 2:331-45. Se decapitaron ratas macho de 2-3 meses sin anestesia mediante guillotina, los cerebros se extrajeron rápidamente (-90 segundos) y se disecaron la corteza entera y el hipocampo sobre una plataforma helada, se
5 congelaron en hielo seco y se almacenaron a -80 °C. Las muestras se homogenizaron en 20 volúmenes de Tris-HCl helado 5 mM a pH 7,4 mediante Brinkman Polytron, se sedimentaron 48 000 x g durante 20 min a 4 °C y se lavaron 3 veces más, tal como se describió anteriormente. Las membranas se volvieron a
10 suspender en EDTA 5 mM y Tris-HCl 15 mM a pH 7.4 y se incubaron durante 1 hora a 37 °C, las membranas se sedimentaron a 48 000 x g durante 20 min a 4°C, se congelaron en nitrógeno líquido y se almacenaron a -80 °C. En el día del experimento, las membranas se descongelaron a temperatura
15 ambiente y se lavaron 7 veces más en Tris-HCl helado 5 mM (pH 7,4), tal como se describió anteriormente. Luego del último lavado, las membranas se volvieron a suspender en solución amortiguadora de ensayo (Tris-acetato 5 mM a pH 7,4) y se determino el contenido proteico mediante el ensayo de BCA.

20

Los ensayos de [³H] MK-801 se llevaron a cabo tal como se describe en Urwyler et ál. (2009), «Drug design, in vitro pharmacology, and structure-activity relationships of 3-acylamino-2-aminopropionic acid derivatives, a novel class of

partial agonists at the glycine site on the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor complex», J. Med. Chem., 52:5093-10. La proteína de membrana (200 µg) se incubó con concentraciones variantes de los compuestos de prueba (10^{-3} -
 5 10^{-17} M) con glutamato 50 µM durante 15 minutos a 23 °C. Luego, los tubos de ensayo se incubaron en condiciones sin equilibrio con [^{3} H]MK-801 (5 nM, 22,5 Ci/mmol) durante 15 minutos a 23 °C seguido de filtración mediante filtros Whatman GF/B con una cosechadora de cultivo celular Brandel
 10 M-24R. Luego, los tubos se lavaron tres veces con solución amortiguadora de ensayo (Tris-acetato 5 mM a PH 7,4) y el producto filtrado se analizó mediante centelleo líquido para calcular las desintegraciones por minuto (DPM). Se determinaron niveles cero en ausencia de cualquier ligando de
 15 glicina y en presencia de ácido 5,7-dicloroquinurénico 30 µM (5,7-DCKA). Se midió la estimulación máxima en presencia de glicina 1 mM. Todas las muestras presentaron glutamato 50 µM.

Para cada punto de datos (es decir, una única concentración
 20 del compuesto de prueba), el % máximo de unión de [^{3} H] MK-801 se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$\% \text{ máximo de unión de } [^3\text{H}] \text{ MK-801} = ((\text{DPM}_{(\text{compuesto de prueba})} - \text{DPM}_{5,7\text{-Dcka}}) / (\text{DPM}_{1 \text{ mM glicina}} - \text{DPM}_{5,7\text{-dcka}})) \times 100 \%$$

La eficacia para cada compuesto, expresada como el % de aumento en la unión de [^3H] MK-801, se calcula al aproximar los datos a la ecuación «logaritmo (agonista) contra respuesta (tres parámetros)» con Graph Pad Prism, de forma que la eficacia para el compuesto de prueba sea el valor máximo de mejor ajuste.

Ejemplo 13 - Corrientes del receptor NMDA (NMDAR)

10

Este ejemplo demuestra un ensayo para determinar el efecto de los compuestos de prueba en corrientes del NMDAR.

Los experimentos se llevaron a cabo en cortes del hipocampo de ratas Sprague-Dawley de 14-18 días, tal como se describe en Zhang *et ál.* (2008) «A NMDA receptor glycine site partial agonist, GLYX-13, simultaneously enhances LTP and reduces LTD at Schaffer collateral-CA1 synapses in hippocampus», *Neuropharmacology*, 55:1238-50. Se obtuvieron registros de célula entera a partir del voltaje de neuronas piramidales CA1 fijado en -60mV en cortes perfundidos con (líquido encefalorraquídeo artificial) ACSF que contiene [Mg^{2+}] 0 mM y [Ca^{2+}] 3 mM, además de bicuculina 10 μM y CNQX 20 μM para aislar farmacológicamente corrientes postsinápticas

excitatorias de NMDAR (EPSC). Las concentraciones variantes del compuesto de prueba (10 nM a 1 μ M) se aplicaron al baño y las fibras colaterales de Schaffer se estimularon con pulsos eléctricos únicos (80 μ s de duración) una vez cada 30 segundos. Las EPSC de NMDAR se caracterizaron por presentar tiempos prolongados de ascenso y descenso, y al final de cada experimento se bloquearon por completo mediante la aplicación del baño de ácido D-2-amino-5-fosfonopentanoico (D-AP5, 50 μ M) antagonista específico de NMDAR. Se calculó la eficacia de un compuesto de prueba como el % de incremento en corriente del NMDAR respecto al nivel de referencia. El nivel de referencia se midió como la corriente del NMDAR antes de que se aplicara el compuesto de prueba.

15 Ejemplo 14 - Ensayo de potenciación a largo plazo (LTP)

Este ejemplo demuestra un ensayo para determinar el efecto de los compuestos de prueba en LTP.

20 Se transfirieron cortes de hipocampo de ratas Sprague-Dawley de 14-18 días a una cámara de registro de interfaz y se perfundieron de forma continua a 3 ml/min con ACSF oxigenado a $32 \pm 0,5$ °C. Los electrodos de registro de baja resistencia fueron hechos a partir de vidrio de borosilicato de pared

delgada (1-2 M Ω luego del relleno con ACSF) y se insertaron en la región dendrítica apical del campo de terminación colateral de Schaffer en el stratum radiatum de la región CA1 para registrar potenciales postsinápticos excitatorios en el

5 campo (fEPSP). Se colocó un electrodo estimulante de acero inoxidable bipolar (FHC Co.) en las fibras colaterales-comisurales de Schaffer en stratum radiatum CA3 y se ajustó la intensidad de estímulo de la corriente constante para evocar aproximadamente la máxima media de fEPSP una vez cada

10 30 segundos (50-100 pA, 100 ms de duración). Se midió la pendiente de fEPSP mediante interpolación lineal del 20 %-80 % de la máxima deflexión negativa, y se confirmó que las pendientes son estables en ± 10 % durante al menos 10 minutos antes de dar inicio a un experimento. Se indujo la

15 potenciación a largo plazo (LTP) mediante un tren de estímulos de alta frecuencia (3x100 Hz/500 ms, flecha) en las sinapsis colateral de Schaffer-CA1 en cortes sin tratar de control (vehículo) o cortes tratados previamente con el compuesto de prueba (10 nM a 100 μ M). Las señales se

20 registraron con un amplificador Multiclamp 700B y se digitalizaron con un Digidata 1322 (Axon Instruments, Foster City, CA). Los datos se analizaron con el software pClamp (versión 9, Axon Instruments) en una computadora personal compatible con IBM. La eficacia se calculó como el % de

aumento en potenciación a largo plazo medido para los cortes tratados previamente con el compuesto de prueba en comparación con el vehículo.

5 Ejemplo 15 - Prueba de Porsolt

Este ejemplo demuestra la prueba de Porsolt para evaluar los compuestos de prueba para la actividad antidepresiva.

10 Los experimentos se realizaron tal como se describió en Burgdorf et ál. (2009) «The effect of selective breeding for differential rates of 50-kHz ultrasonic vocalizations on emotional behavior in rats», Devel. Psychobiol., 51:34-46. Se administró a ratas macho Sprague-Dawley (2-3 meses) una dosis
15 con el compuesto de prueba (0,3 a 30 mg/kg, por vía intravenosa mediante inyección en la vena de la cola o por vía oral mediante sonda gástrica) o el vehículo (1 ml/kg de solución salina estéril o 1 ml/kg de DMSO para 2,5-diazaspiro[3.4]octan-1-ona) a ciegas 1 hora antes de la
20 prueba. Los animales se colocaron en un tubo de vidrio transparente de 46 cm de alto x 20 cm de diámetro relleno hasta 30 cm con agua de grifo a temperatura ambiente ($23^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$) durante 5 minutos el día de la prueba. El investigador secó a todos los animales con toalla luego de

cada sesión de nado. El agua se cambió animal por medio. Los animales se grabaron en video y la duración total (segundos) del comportamiento de flotación (tal como se definió al mínimo movimiento requerido para mantener la cabeza del animal por encima del agua) fue cuantificado por un investigador a ciegas.

EQUIVALENTES

Los expertos en la técnica reconocerán o serán capaces de determinar utilizando solamente la experimentación de rutina muchos equivalentes de modalidades específicas de la invención descrita en la presente. Se pretende que tales equivalentes sean comprendidos por las siguientes reivindicaciones.

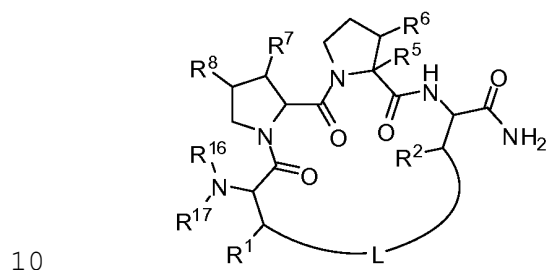
INCORPORACIÓN MEDIANTE REFERENCIA

La totalidad del contenido de todas las patentes, solicitudes de patentes publicadas, sitios web y otras referencias citadas en la presente se incorporan expresamente a la presente en su totalidad mediante referencia.

REIVINDICACIONES

Se reivindica lo siguiente:

- 5 1. Un compuesto peptídico de la fórmula:



en la que:

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente del grupo que
 15 consiste en hidrógeno, halógeno, alifático ramificado o no
 ramificado, sustituido o no sustituido, cíclico o acíclico;
 heteroalifático ramificado o no ramificado, sustituido o no
 sustituido, cíclico o acíclico; arilo sustituido o no
 sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; $-OR^x$, -
 20 NO_2 , $-N_3$, $-CN$, $-SCN$, $-SR^x$, $-C(O)R^x$, $-CO_2(R^x)$, $-C(O)N(R^x)_2$, -
 $C(NR^x)N(R^x)_2$, $-OC(O)R^x$, $-OCO_2R^x$, $-OC(O)N(R^x)_2$, $-N(R^x)_2$, $-SOR^x$, -
 $S(O)_2R^x$, $-NR^xC(O)R^x$, $-NR^xC(O)N(R^x)_2$, $-NR^xC(O)OR^x$, -
 $NR^xC(NR^x)N(R^x)_2$ y $-C(R^x)_3$, en el que cada aparición de R^x se
 selecciona independientemente del grupo que consiste en

hidrógeno, halógeno, acilo, alifático opcionalmente sustituido, heteroalifático opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido,

5

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en $-Q-Ar$ e hidrógeno, en el que Q se selecciona independientemente del grupo que consiste en alifático ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido, 10 cíclico o acíclico; heteroalifático ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido, cíclico o acíclico; y un enlace, y en el que Ar se selecciona del grupo que consiste en arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido o R^5 y R^6 , junto con los átomos a 15 los que se encuentran unidos, forman un anillo cicloalquilo o heterocíclico de 4-6 miembros sustituido o no sustituido,

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alcoxi C_1-C_6 sustituido o no 20 sustituido y arilo sustituido o no sustituido, o R^7 y R^8 , junto con los átomos a los que se encuentran unidos, forman un anillo cicloalquilo o heterocíclico de 4-6 miembros sustituido o no sustituido,

R^{16} y R^{17} se seleccionan independientemente del grupo que
 consiste en hidrógeno, alquiloC₁₋₆ opcionalmente sustituido
 por uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado
 5 independientemente del grupo que consiste en halógeno, oxo e
 hidroxilo, alqueniloC₂₋₆, opcionalmente sustituido por uno o
 más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente
 del grupo que consiste en halógeno, oxo e hidroxilo;
 alquiniloC₂₋₆, opcionalmente sustituido por uno o más
 10 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del
 grupo que consiste en halógeno, oxo e hidroxilo;
 cicloalquiloC₃₋₆, opcionalmente sustituido por uno o más
 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del
 grupo que consiste en alquiloC₁₋₆, halógeno, oxo e hidroxilo;
 15 fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes,
 cada uno seleccionado independientemente del grupo que
 consiste en alquiloC₁₋₆, alcoxiC₁₋₆, halógeno e hidroxilo; -
 $C(O)R^x$, $-CO_2(R^x)$, $-C(O)N(R^x)_2$, $-C(NR^x)N(R^x)_2$ y $-C(R^x)_3$, en el
 que cada aparición de R^x se selecciona independientemente del
 20 grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquiloC₁₋₆,
 alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, cicloalquiloC₃₋₆ y fenilo, o R^{16} y
 R^{17} , junto con N, forman un anillo heterocíclico de 4-6
 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más

sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquiloC₁₋₆, halógeno, oxo e hidroxilo,

L se selecciona del grupo que consiste en alifático
 5 ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido, cíclico o acíclico; heteroalifático ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido, cíclico o acíclico; arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido, y

10

sales, estereoisómeros, metabolitos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que L es -O-
 15 (alquiloC_{1-C₂₀})-O-.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que L es -O-
 [(alquiloC_{1-C₆})-O]_n-, en el que n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

20 4. El compuesto de cualquierade las reivindicaciones 1-3, en el que al menos uno de R¹ y R² es hidroxilo.

5. El compuesto de cualquierade las reivindicaciones 1-4, en el que al menos uno de R¹ y R² es alquiloC_{1-C₆}.

6. El compuesto de cualquierade las reivindicaciones 1-5, en el que al menos uno de R^5 y R^6 es -alquilo C_1-C_6 -Ar.

5 7. El compuesto de cualquierade las reivindicaciones 1-6, en el que al menos uno de R^5 y R^6 es $-(CH_2)-Ar$.

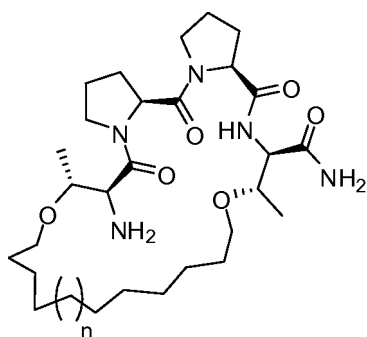
8. El compuesto de cualquierade las reivindicaciones 1-7, en el que al menos uno de R^5 y R^6 es -Q-fenilo.

10

9. El compuesto de cualquierade las reivindicaciones 1-8, en el que al menos uno de R^5 y R^6 es hidrógeno.

10. El compuesto de la reivindicación 1 representado por:

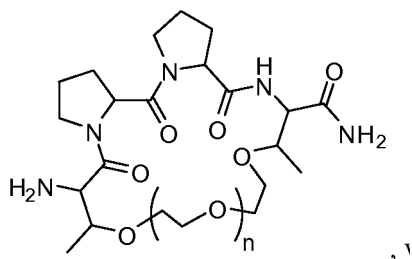
15



20

en el que n es un entero de 0-9.

11. El compuesto de la reivindicación 1 representado por:

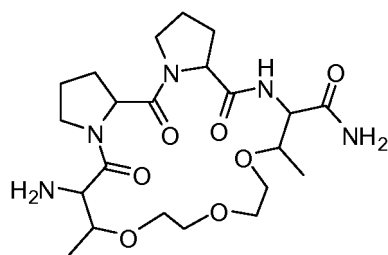


5

en el que n es un entero de 1-5.

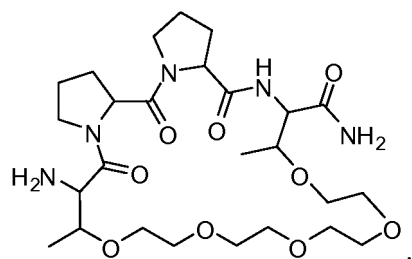
12. El compuesto de la reivindicación 1 representado por:

10



15

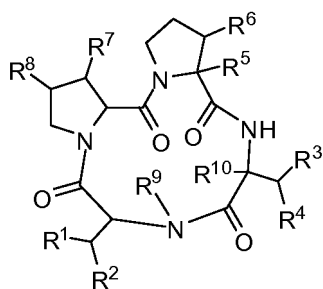
13. El compuesto de la reivindicación 1 representado por:



20

14. Un compuesto peptídico de la fórmula:

5



en la que:

R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan independientemente del grupo
 10 que consiste en hidrógeno, halógeno, alifático ramificado o
 no ramificado, sustituido o no sustituido, cíclico o
 acíclico; heteroalifático ramificado o no ramificado,
 sustituido o no sustituido, cíclico o acíclico; arilo
 sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no
 15 sustituido; -OR^x, -NO₂, -N₃, -CN, -SCN, -SR^x, -C(O)R^x, -
 CO₂(R^x), -C(O)N(R^x)₂, -C(NR^x)N(R^x)₂, -OC(O)R^x, -OCO₂R^x, -
 OC(O)N(R^x)₂, -N(R^x)₂, -SOR^x, -S(O)₂R^x, -NR^xC(O)R^x, -
 NR^xC(O)N(R^x)₂, -NR^xC(O)OR^x, -NR^xC(NR^x)N(R^x)₂ y -C(R^x)₃, en el que
 20 cada aparición de R^x se selecciona independientemente del
 grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, acilo, alifático
 opcionalmente sustituido, heteroalifático opcionalmente
 sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo
 opcionalmente sustituido,

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -Q-Ar e hidrógeno, en el que Q se selecciona independientemente del grupo que consiste en alifático ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido, 5 cíclico o acíclico; heteroalifático ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido, cíclico o acíclico; y un enlace, y en el que Ar se selecciona del grupo que consiste en arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido o R^5 y R^6 , junto con los átomos a 10 los que se encuentran unidos, forman un anillo cicloalquilo o heterocíclico de 4-6 miembros sustituido o no sustituido,

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 15 sustituido o no sustituido, alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido y arilo sustituido o no sustituido, o R^7 y R^8 , junto con los átomos a los que se encuentran unidos, forman un anillo cicloalquilo o heterocíclico de 4-6 miembros sustituido o no sustituido,

20

R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alifático ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido, cíclico o acíclico; heteroalifático ramificado o no ramificado, sustituido o no

sustituido, cíclico o acíclico; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; $-OR^x$, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, $-SCN$, $-SR^x$, $-C(O)R^x$, $-CO_2(R^x)$, $-C(O)N(R^x)_2$, $-C(NR^x)N(R^x)_2$, $-OC(O)R^x$, $-OCO_2R^x$, $-OC(O)N(R^x)_2$, $-N(R^x)_2$, $-SOR^x$, $-S(O)_2R^x$, $-NR^xC(O)R^x$, $-NR^xC(O)N(R^x)_2$, $-NR^xC(O)OR^x$, $-NR^xC(NR^x)N(R^x)_2$ y $-C(Rx)_3$, en el que cada aparición de R^x se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, acilo, alifático opcionalmente sustituido, heteroalifático opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido, o R^9 y R^{10} , junto con los átomos a los que se encuentran unidos, forman un anillo de 4-6 miembros sustituido o no sustituido y

sales, estereoisómeros, metabolitos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos.

15. El compuesto de la reivindicación 14, en el que R^9 es hidrógeno.

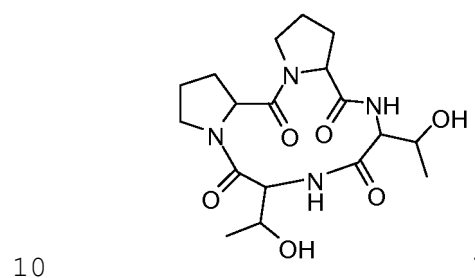
20

16. El compuesto de la reivindicación 14 o 15, en el que R^{10} es hidrógeno.

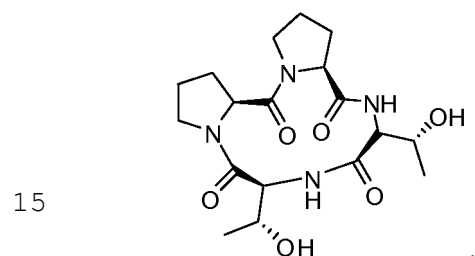
17. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 14-16,
en el que al menos uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es hidroxilo.
18. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 14-17,
5 en el que al menos uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es alquiloC₁- C₆.
19. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 14-18,
en el que al menos uno de R^5 y R^6 es -alquiloC₁-C₆ -Ar.
- 10 20. El compuesto de cualquierade las reivindicaciones 14-19,
en el que al menos uno de R^5 y R^6 es -(CH₂)-Ar.
21. El compuesto de cualquierade las reivindicaciones 14-20,
en el que al menos uno de R^5 y R^6 es -Q-fenilo.
- 15
22. El compuesto de cualquierade las reivindicaciones 14-21,
en el que al menos uno de R^5 y R^6 es hidrógeno.
23. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 17-22,
20 en que R^9 y R^{10} , junto con los átomos a los que se encuentran
unidos, forman un anillo de 4-6 miembros sustituido o no
sustituido.

24. El compuesto de la reivindicación 23, donde R^9 y R^{10} , junto con los átomos a los que se encuentran unidos, forman un anillo de 4 miembros.

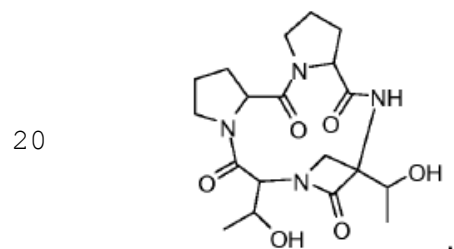
5 25. El compuesto de la reivindicación 14 representado por:



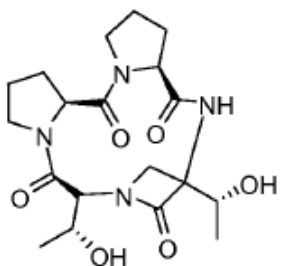
26. El compuesto de la reivindicación 14 representado por:



27. El compuesto de la reivindicación 14 representado por:

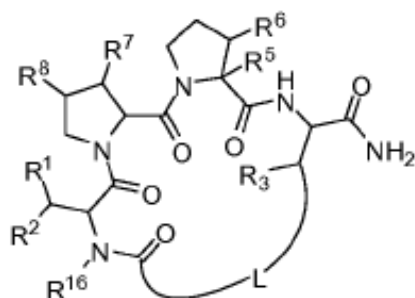


28. El compuesto de la reivindicación 14 representado por:



5

29. Un compuesto peptídico de la fórmula:



10

en la que:

- 15 R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alifático ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido, cíclico o acíclico; heteroalifático ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido, cíclico o acíclico; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; $-OR^x$, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, $-SCN$, $-SR^x$, $-C(O)R^x$, $-CO_2(R^x)$, $-C(O)N(R^x)_2$, $-C(NR^x)N(R^x)_2$, $-OC(O)R^x$, $-OCO_2R^x$, $-OC(O)N(R^x)_2$, $-N(R^x)_2$, $-SOR^x$, $-S(O)_2R^x$, $-NR^xC(O)R^x$, $-NR^xC(O)N(R^x)_2$, $-NR^xC(O)OR^x$, $-NR^xC(NR^x)N(R^x)_2$ y $-C(R^x)_3$, en el que cada aparición de R^x se
- 20

selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, acilo, alifático opcionalmente sustituido, heteroalifático opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido,

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -Q-Ar e hidrógeno, en el que Q se selecciona independientemente del grupo que consiste en alifático ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido, cíclico o acíclico, heteroalifático ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido, cíclico o acíclico, y un enlace, y en el que Ar se selecciona del grupo que consiste en arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido o R^5 y R^6 , junto con los átomos a los que se encuentran unidos, forman un anillo cicloalquilo o heterocíclico de 4-6 miembros sustituido o no sustituido,

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido y arilo sustituido o no sustituido, o R^7 y R^8 , junto con los átomos a los que se encuentran unidos, forman

un anillo cicloalquilo o heterocíclico de 4-6 miembros sustituido o no sustituido,

R^{16} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, oxo e hidroxilo; alquenilo C_2-6 , opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, oxo e hidroxilo; alquinilo C_2-6 , opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, oxo e hidroxilo; cicloalquilo C_3-6 , opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-6 , halógeno, oxo e hidroxilo; fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-6 , alcoxi C_1-6 , halógeno e hidroxilo; $-C(O)R^x$, $-CO_2(R^x)$, $-C(O)N(R^x)_2$, $-C(NR^x)N(R^x)_2$ y $-C(R^x)_3$, en el que cada aparición de R^x se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-6 , alquenilo C_2-6 , alquinilo C_2-6 , cicloalquilo C_3-6 y fenilo,

L se selecciona del grupo que consiste en alifático ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido, cíclico o acíclico; heteroalifático ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido, cíclico o acíclico; 5 arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido, y

sales, estereoisómeros, metabolitos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos.

10

30. El compuesto de la reivindicación 29, en el que L es -O-(alquiloC₁-C₂₀)-O-.

31. El compuesto de la reivindicación 29, en el que L es -O- 15 [(alquiloC₁-C₆)-O]_n-, en el que n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

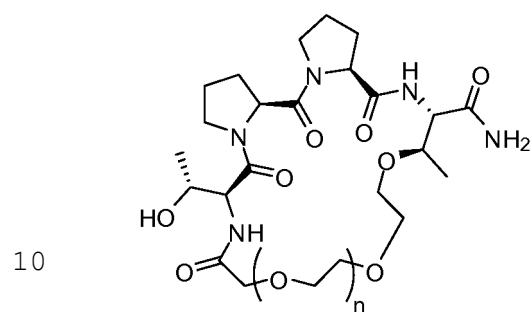
32. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 29-31, en el que al menos uno de R¹ y R² es hidroxilo.

20 33. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 29-32, en el que al menos uno de R¹ y R² es alquiloC₁-C₆.

34. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 29-33, en el que R⁵ y R⁶ son hidrógeno.

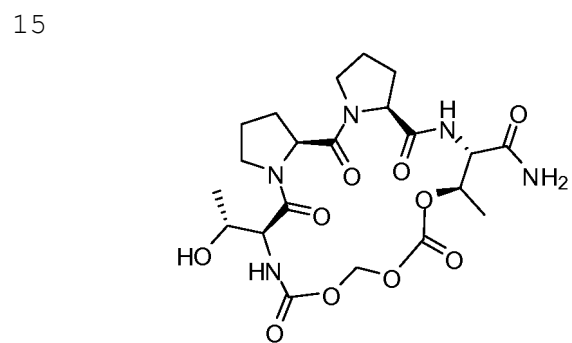
35. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 29-34, en el que R^7 y R^8 son hidrógeno.

5 36. El compuesto de la reivindicación 29 representado por:



en el que n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

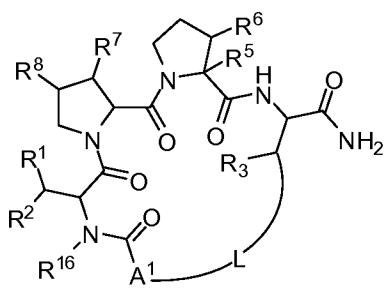
37. El compuesto de la reivindicación 29 representado por:



20

38. El compuesto de la reivindicación 29 representado por:

5



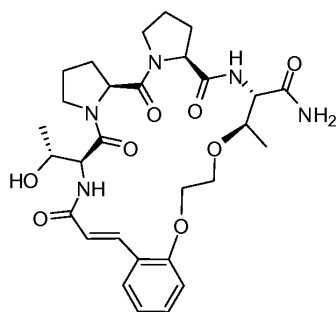
en el que:

A^1 es $-(\text{alquilo}_{C_1-C_6})\text{-arilo-}$.

10

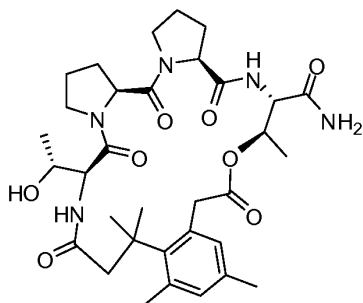
39. El compuesto de la reivindicación 38 representado por:

15



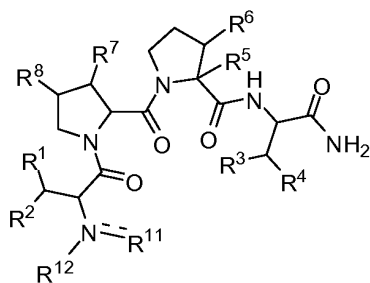
40. El compuesto de la reivindicación 38 representado por:

20



41. Un compuesto peptídico de la fórmula:

5



en la que:

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan independientemente del grupo
 10 que consiste en hidrógeno, halógeno, alifático ramificado o
 no ramificado, sustituido o no sustituido, cíclico o
 acíclico; heteroalifático ramificado o no ramificado,
 sustituido o no sustituido, cíclico o acíclico; arilo
 sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no
 15 sustituido; $-OR^x$, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, $-SCN$, $-SR^x$, $-C(O)R^x$, $-$
 $CO_2(R^x)$, $-C(O)N(R^x)_2$, $-C(NR^x)N(R^x)_2$, $-OC(O)R^x$, $-OCO_2R^x$, $-$
 $OC(O)N(R^x)_2$, $-N(R^x)_2$, $-SOR^x$, $-S(O)_2R^x$, $-NR^xC(O)R^x$, $-$
 $NR^xC(O)N(R^x)_2$, $-NR^xC(O)OR^x$, $-NR^xC(NR^x)N(R^x)_2$ y $-C(R^x)_3$, en el que
 20 cada aparición de R^x se selecciona independientemente del
 grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, acilo, alifático
 opcionalmente sustituido, heteroalifático opcionalmente
 sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo
 opcionalmente sustituido,

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -Q-Ar e hidrógeno, en el que Q se selecciona independientemente del grupo que consiste en alifático ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido, 5 cíclico o acíclico; heteroalifático ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido, cíclico o acíclico; y un enlace, y en el que Ar se selecciona del grupo que consiste en arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido o R^5 y R^6 , junto con los átomos a 10 los que se encuentran unidos, forman un anillo cicloalquilo o heterocíclico de 4-6 miembros sustituido o no sustituido,

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 15 sustituido o no sustituido, alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido y arilo sustituido o no sustituido, o R^7 y R^8 , junto con los átomos a los que se encuentran unidos, forman un anillo cicloalquilo o heterocíclico de 4-6 miembros sustituido o no sustituido,

20

R^{11} se selecciona del grupo que consiste en alifático ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido, cíclico o acíclico; heteroalifático ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido, cíclico o acíclico;

arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -alquiloC₁-C₆-fosfato, -C(O)R^x, -CO₂(R^x), -C(O)N(R^x)₂, -C(NR^x)N(R^x)₂, -N(R^x)₂, -NR^xC(O)R^x, -NR^xC(O)N(R^x)₂, -NR^xC(O)OR^x, -NR^xC(NR^x)N(R^x)₂ y -C(R^x)₃, en el que cada

5 aparición de R^x se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, acilo, alifático opcionalmente sustituido, heteroalifático opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido,

10

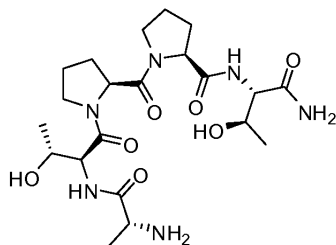
R¹² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquiloC₁-C₆ sustituido o no sustituido o R¹² está ausente cuando R¹¹ forma un enlace doble con el átomo N al cual se encuentra unido y

15

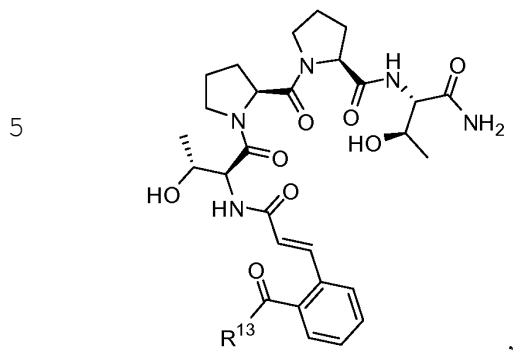
sales, estereoisómeros, metabolitos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos.

42. Un compuesto peptídico de la fórmula:

20



43. Un compuesto peptídico de la fórmula:

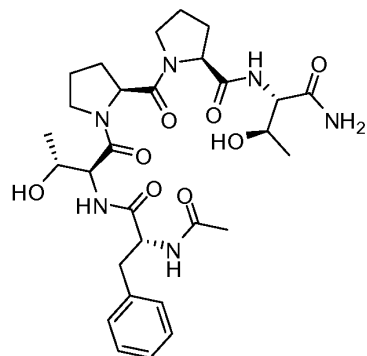


10 en el que R^{13} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alifático ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido, cíclico o acíclico;

heteroalifático ramificado o no ramificado, sustituido o no
 15 sustituido, cíclico o acíclico; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; $-OR^x$, $-SR^x$, $-C(O)R^x$, $-CO_2(R^x)$, $-C(O)N(R^x)_2$, $-C(NR^x)N(R^x)_2$, $-OC(O)R^x$, $-OCO_2R^x$, $-OC(O)N(R^x)_2$, $-N(R^x)_2$, $-NR^xC(O)R^x$, $-NR^xC(O)N(R^x)_2$, $-NR^xC(O)OR^x$, $-NR^xC(NR^x)N(R^x)_2$ y $-C(R^x)_3$, en el que cada aparición
 20 de R^x se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, acilo, alifático opcionalmente sustituido, heteroalifático opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

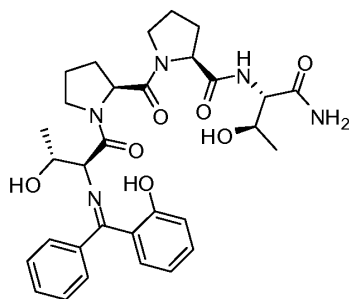
44. Un compuesto peptídico de la fórmula:

5



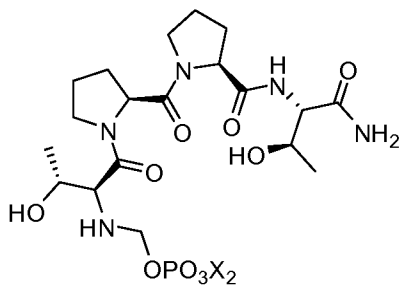
10 45. Un compuesto peptídico de la fórmula:

15



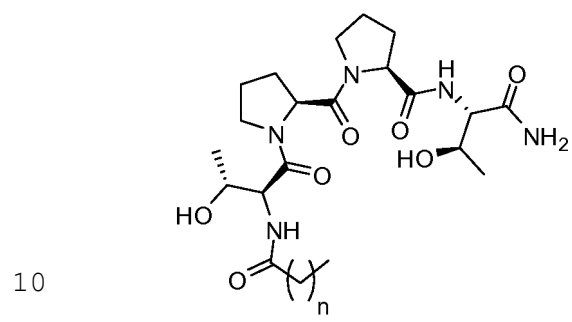
46. Un compuesto peptídico de la fórmula:

20



en la que X_2 es un catión divalente o se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un catión monovalente, un par de electrones o una combinación de estos.

5 47. Un compuesto peptídico de la fórmula:



en la que n es un entero de 1-20.

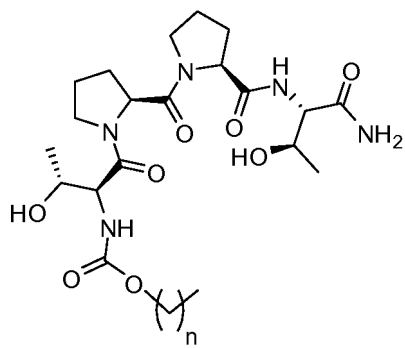
48. El compuesto peptídico de la reivindicación 47, en el que
15 n es 10.

49. El compuesto peptídico de la reivindicación 47, en el que
 n es 15.

20 50. El compuesto peptídico de la reivindicación 47, en el que
 n es 17.

51. Un compuesto peptídico de la fórmula:

5

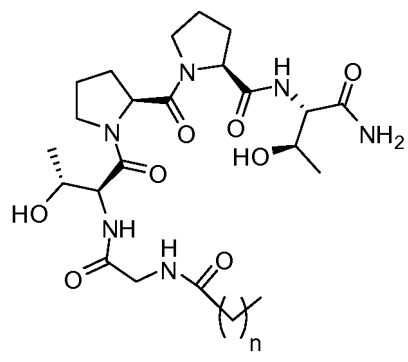


en la que n es un entero de 1-20.

52. El compuesto peptidilo de la reivindicación 51, en el que n es 15.

53. Un compuesto peptidilo de la fórmula:

15



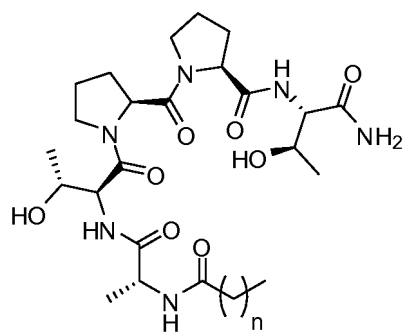
en la que n es un entero de 1-20.

20

54. El compuesto peptidilo de la reivindicación 53, en el que n es 13.

55. Un compuesto peptidilo de la fórmula:

5

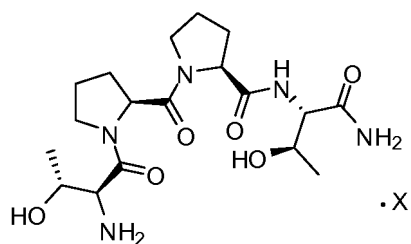


en la que n es un entero de 1-20.

56. El compuesto peptidilo de la reivindicación 55, en el que
10 n es 13.

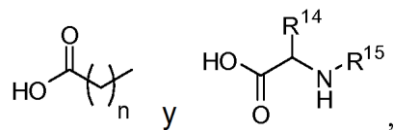
57. Un compuesto representado por:

15



en el que X se selecciona del grupo que consiste en:

20



en el que:

n es un entero de 8-20,

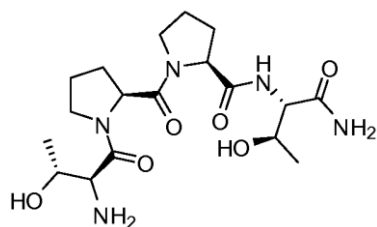
R^{14} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno,
 alquiloC₁-C₆, -(alquiloC₁-C₆)-fenilo, -(alquiloC₁-C₆)-fenol, -
 5 (alquiloC₁-C₆)-heteroarilo, -(alquiloC₁-C₆)-SH; -(alquiloC₁-
 C₆)-S- (alquiloC₁-C₆), -(alquiloC₁-C₆)-OH, -(alquiloC₁-C₆)-O-
 (alquiloC₁-C₆), -(alquiloC₁-C₆)-NH₂, -(alquiloC₁-C₆)-NH-
 (alquiloC₁-C₆), -(alquiloC₁-C₆)-guanidina, -(alquiloC₁-C₆)-
 C(O)OH, -(alquiloC₁-C₆)-C(O)O-(alquiloC₁-C₆), -(alquiloC₁-C₆)-
 10 C(O)NH₂,

R^{15} se selecciona del grupo que consiste en acilo,
 alquilsulfonilo y arilsulfonilo,

15 R^{18} es hidrógeno, o R^{14} y R^{18} , junto con los átomos a los que
 están unidos, forman un anillo de 4-7 miembros y

estereoisómeros, metabolitos e hidratos de estos.

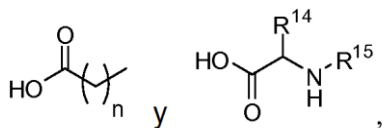
20 58. Un complejo químico que comprende un primer compuesto:



y

5

un segundo compuesto en complejo con el primero, en el que el segundo compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



10

en el que:

n es un entero de 8-20,

15 R^{14} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , -(alquilo C_1-C_6)-fenilo, -(alquilo C_1-C_6)-fenol, -(alquilo C_1-C_6)-heteroarilo, -(alquilo C_1-C_6)-SH, -(alquilo C_1-C_6)-S- (alquilo C_1-C_6), -(alquilo C_1-C_6)-OH, -(alquilo C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6), -(alquilo C_1-C_6)-NH $_2$; -(alquilo C_1-C_6)-NH-(alquilo C_1-C_6), -(alquilo C_1-C_6)-guanidina, -(alquilo C_1-C_6)-C(O)OH, -(alquilo C_1-C_6)-C(O)O-(alquilo C_1-C_6), -(alquilo C_1-C_6)-C(O)NH $_2$,

20

R^{15} se selecciona del grupo que consiste en acilo, alquilsulfonilo y arilsulfonilo,

R^{18} es hidrógeno, o R^{14} y R^{18} , junto con los átomos a los que
5 están unidos, forman un anillo de 4-7 miembros y estereoisómeros, metabolitos e hidratos de estos.

59. El compuesto de la reivindicación 57 o 58, en el que acilo se selecciona del grupo que consiste en acetilo,
10 benzoilo y 4-nitrobenzoilo.

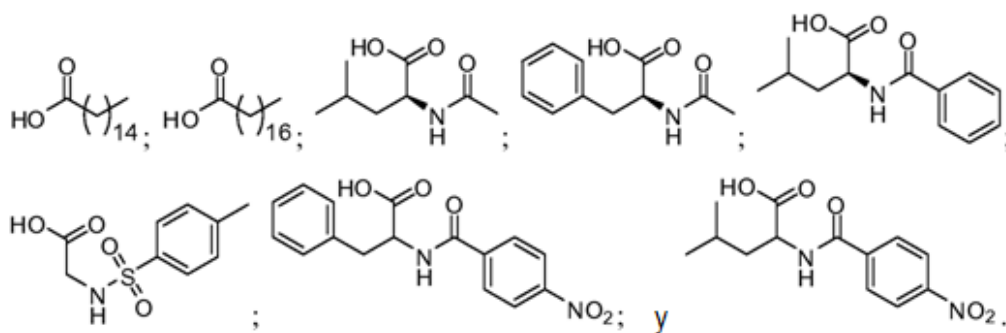
60. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 57-59, en el que arilsulfonilo es toluensulfonilo.

15 61. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 57-60, en el que R^{14} se selecciona de grupo que consiste en hidrógeno, 2-butanilo y bencilo.

62. El compuesto de la reivindicación 57, en el que n se
20 selecciona del grupo que consiste en 14 y 16.

63. El compuesto de la reivindicación 57, en el que el contraión se selecciona del grupo que consiste en:

5



64. Una composición farmacéutica que comprende:

10 una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de
cualquiera de las reivindicaciones 1-63 y un portador
farmacéuticamente aceptable.

65. La composición farmacéutica de la reivindicación 64, en
15 la que el compuesto es un agonista del receptor de *N*-metil-D-
aspartato.

66. La composición farmacéutica de la reivindicación 64 o 65,
en el que el compuesto presenta un índice terapéutico de al
20 menos 100.

67. La composición farmacéutica de la reivindicación 64 o 65,
en el que el compuesto presenta un índice terapéutico de al
menos 200.

68. La composición farmacéutica de la reivindicación 64 o 65, en el que el compuesto presenta un índice terapéutico de al menos 500.

5

69. Un método de tratamiento de una afección seleccionado del grupo que consiste en autismo, depresión, epilepsia, demencia asociada al SIDA, atrofia multisistémica, parálisis supranuclear progresiva, ataxia de Friedrich, síndrome de
10 Down, síndrome X frágil, esclerosis tuberosa, atrofia olivopontocerebelosa, parálisis cerebral, neuritis óptica inducida por fármacos, neuropatía periférica, mielopatía, retinopatía isquémica, retinopatía diabética, glaucoma, paro cardíaco, trastornos de comportamiento, trastornos de control
15 de impulsos, enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria que acompaña etapas tempranas de la enfermedad de Alzheimer, trastorno de déficit de atención, ADHD, esquizofrenia, ansiedad, mejora de opioide, adicción a la nicotina, adicción al etanol, lesión por traumatismo cerebral, lesión de médula
20 espinal, síndrome de estrés postraumático y corea de Huntington en un paciente que lo necesite, el que comprende administrarle a dicho paciente:

una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-63 y sales, estereoisómeros, metabolitos e hidratos farmacéuticamente aceptables de estos.

Resumen

Se describen los compuestos que tienen potencia mejorada en la modulación de la actividad del receptor NMDA. Se
5 contemplan dichos compuestos para su uso en el tratamiento de enfermedades y trastornos, tales como trastornos de aprendizaje, actividades cognitivas y analgesia, particularmente en el alivio y/o reducción de dolor neuropático. También se describen las formulaciones
10 disponibles oralmente y otras formas de administración farmacéuticamente aceptables de los compuestos, que incluyen formulaciones intravenosas.