

OXIESTEROLES Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud
5 Provisional de E.U.A. Número 62/189,068 presentada el 6 de
julio de 2015, y 62/332,931 presentada el 6 de mayo de 2016,
los contenidos de cada una de las cuales se incorporan como
referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 Los receptores NMDA son complejos heteroméricos compuestos de
NR1, NR2, y/o NR3 subunidades y poseen distintos sitios de
reconocimiento para ligandos exógenos y endógenos. Estos
sitios de reconocimiento incluyen sitios de enlace para
glicina, y agonistas de glutamato y moduladores. Los
15 receptores NMDA se expresan en los tejidos periféricos y el
CNS (siglas en inglés del sistema nervioso central), donde
están involucrados en transmisión sináptica excitatoria.
Activar estos receptores contribuye a plasticidad sináptica
en algunas circunstancias y excitotoxicidad en otros. Estos
20 receptores son canales iónicos regulados por ligando que
admiten Ca^{2+} después del enlace del glutamato y glicina, y
son fundamentales para la neurotransmisión excitadora y la
función del CNS normal. Los moduladores positivos pueden ser
útiles como agentes terapéuticos con usos clínicos

potenciales como potenciadores cognitivos y en el tratamiento de trastornos psiquiátricos en los que la transmisión glutamatérgica es reducida o defectuosa (ver, *por ejemplo*, Horak et al., J. of Neuroscience, 2004, 24(46), 10318-10325).

5 En contraste, los moduladores negativos pueden ser útiles como agentes terapéuticos con usos clínicos potenciales en el tratamiento de trastornos psiquiátricos en los que la transmisión glutamatérgica se incrementa patológicamente (*por ejemplo*, depresión resistente al tratamiento).

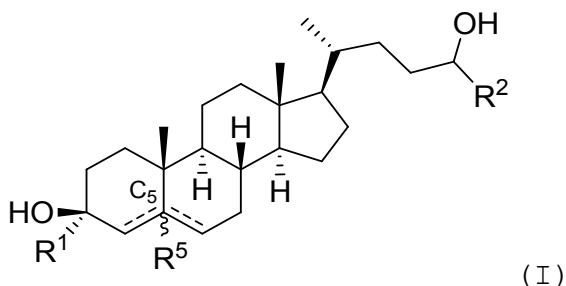
10 Los oxистерoles se derivan de colesterol y se ha mostrado que modulan potencialmente y selectivamente la Función del receptor NMDA. Son necesarios nuevos y mejorados oxистерoles que modulen el receptor NMDA para la prevención y tratamiento de afecciones asociadas con la expresión y
15 función de NMDA. Los compuestos, composiciones, y métodos descritos en la presente se dirigen hacia este fin.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Se proporcionan en la presente oxистерoles sustituidos útiles para prevenir y/o tratar un intervalo amplio de
20 trastornos, que incluyen, pero no se limitan a, trastornos mediados por NMDA. Estos compuestos se espera que muestren potencia *in vivo* mejorada, propiedades farmacocinéticas (PK), biodisponibilidad oral, capacidad de formulación, estabilidad, y/o seguridad en comparación con otros

oxiesteroles. Además se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la presente invención, y métodos de su uso y tratamiento.

En un aspecto, se proporcionan en la presente compuestos de acuerdo a la Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde: R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; R² es alquilo C₁₋₆, carbociclilo, o heterociclilo; R⁵ está ausente o es hidrógeno; y --- representa un enlace simple o doble, en donde cuando un --- es un enlace doble, el otro --- es un enlace simple y R⁵ está ausente.

En algunas modalidades, R¹ es hidrógeno.

En algunas modalidades, R¹ es alquilo C₁₋₆. En algunas modalidades, R¹ es alquilo C₁₋₆ sustituido. En algunas modalidades, R¹ es alquilo C₁₋₆ no sustituido. En algunas modalidades, R¹ es metilo (por ejemplo, -CH₃, -CF₃ o -CH₂OCH₃), etilo, o isopropilo. En algunas modalidades, R¹ es metilo (por ejemplo, -CH₃) o etilo (por ejemplo, -CH₂CH₃).

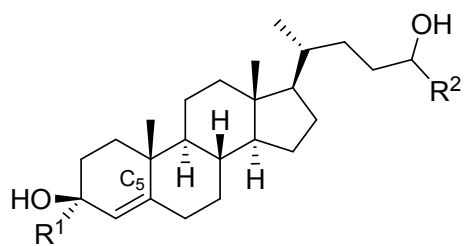
En algunas modalidades, R² es alquilo C₁₋₆ o

carbociclilo. En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_{1-6} sustituido. En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_{1-6} no sustituido. En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_{1-4} . En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_{1-4} sustituido. En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_{1-4} no sustituido. En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_{1-3} . En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_{1-3} sustituido. En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_{1-3} no sustituido. En algunas modalidades, R^2 es metilo, etilo (por ejemplo, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)(CF_3)$), isopropilo, tertbutilo, o ciclopropilo. En algunas modalidades, R^2 es haloalquilo. En algunas modalidades, R^2 es $-CH_2CF_3$ o $-CH(CH_3)(CF_3)$.

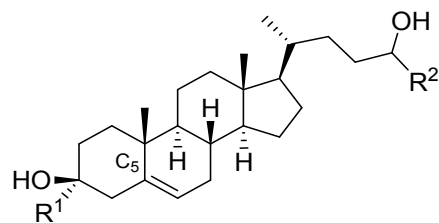
En algunas modalidades, R^1 y R^2 son alquilo C_{1-6} . En algunas modalidades, R^1 es alquilo C_{1-6} y R^2 es alquilo C_{1-6} , carbociclilo, o heterociclilo. En algunas modalidades, R^1 es metilo o etilo, y R^2 es alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido (por ejemplo, haloalquilo). En algunas modalidades, R^1 es metilo o etilo, y R^2 es carbociclilo o heterociclilo.

En algunas modalidades, --- representa un enlace simple.

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (I-A) o Fórmula (I-B):



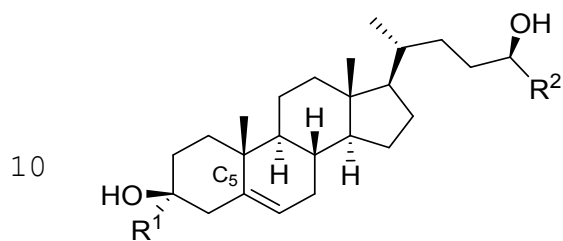
(I-A) o



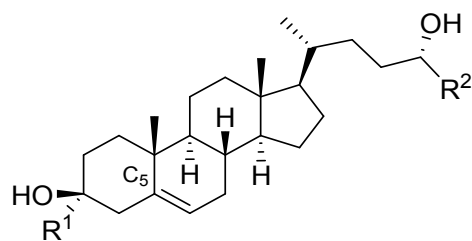
(I-

5 B).

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (I-B-i) o la Fórmula (I-B-ii):



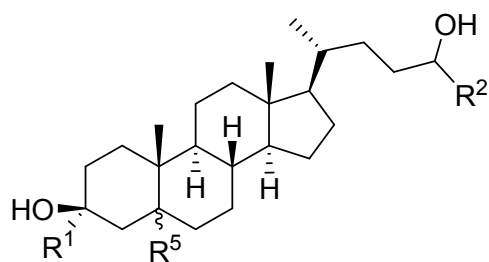
(I-B-i) o



(I-B-ii).

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (I-C):

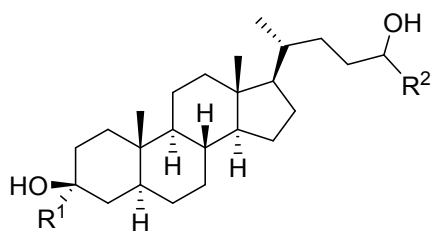
15



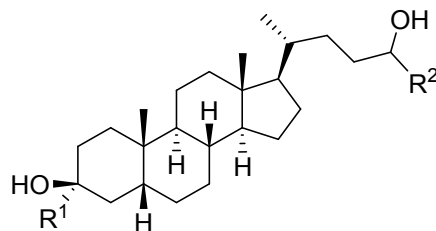
(I-C).

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I-C) es un compuesto de la Fórmula (I-C-i) o (I-C-ii):

20



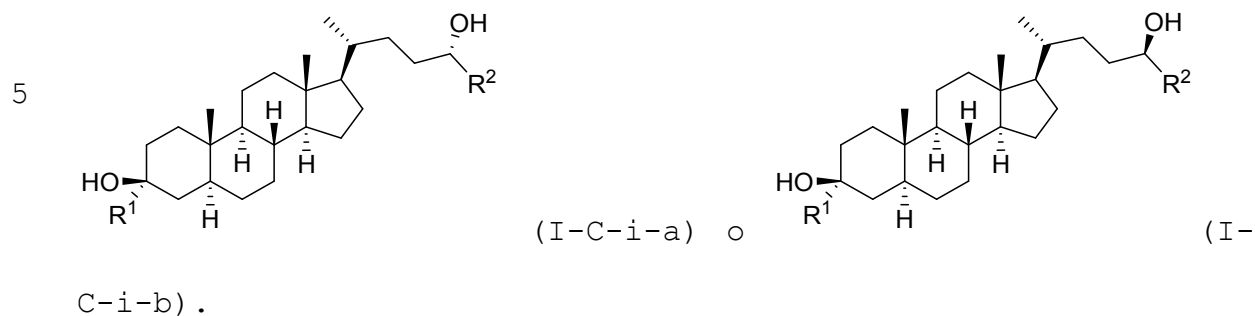
(I-C-i) o



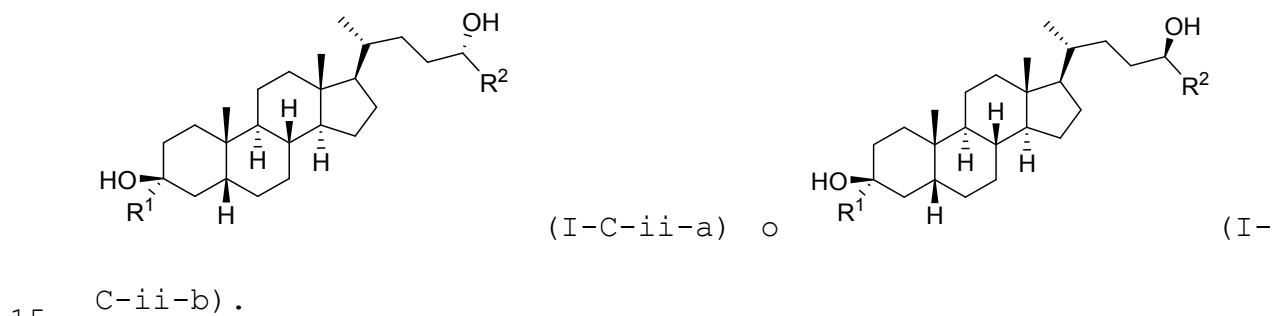
(I-

C-ii).

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I-C-i) es un compuesto de la Fórmula (I-C-i-a) o (I-C-i-b):

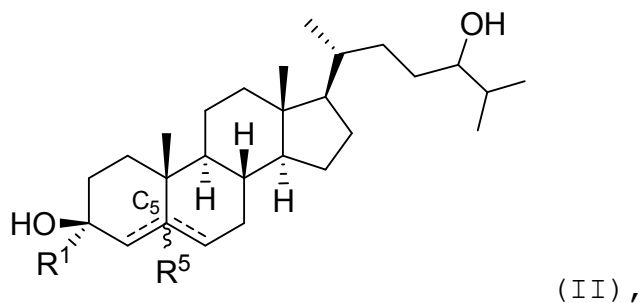


En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I-C-ii) es un compuesto de la Fórmula (I-C-ii-a) o (I-C-ii-b):



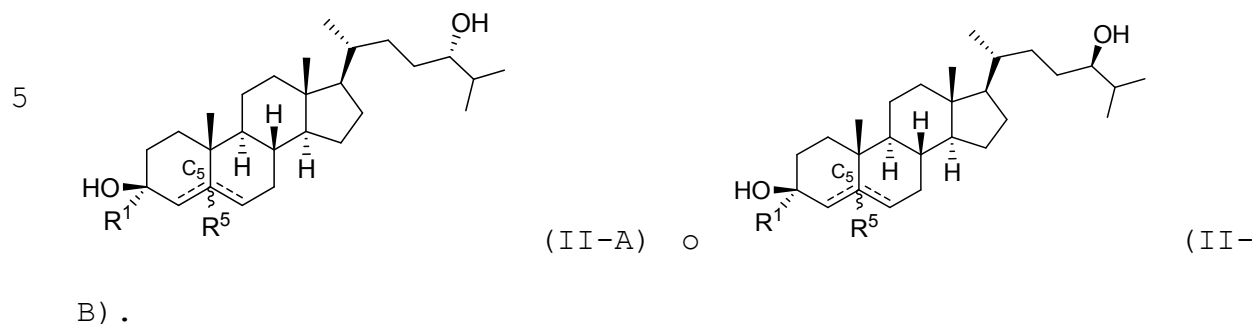
En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_{1-6} . En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_{1-6} sustituido. En algunas modalidades, R^2 es haloalquilo C_{1-6} .

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (II):

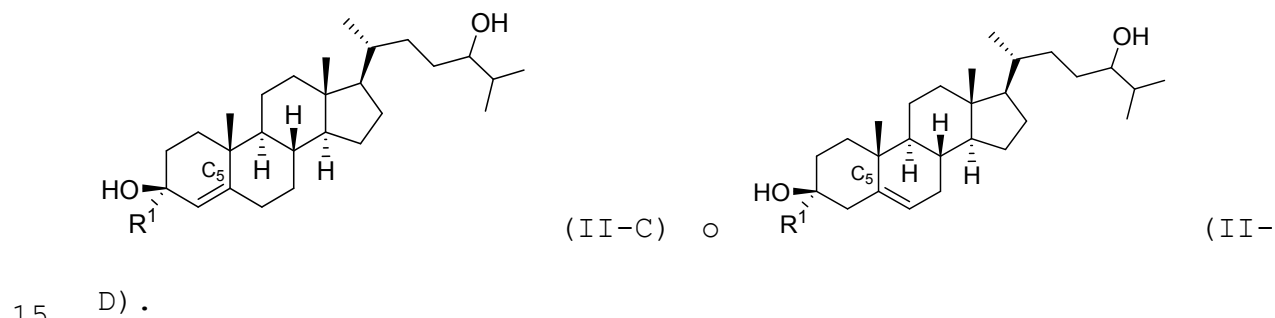


o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

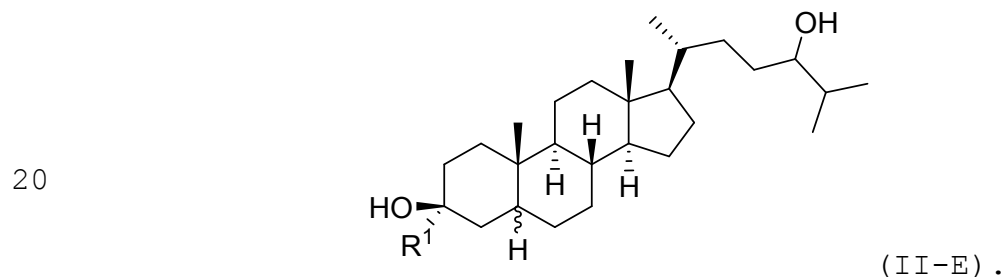
En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (II) es un compuesto de la Fórmula (II-A) o Fórmula (II-B):



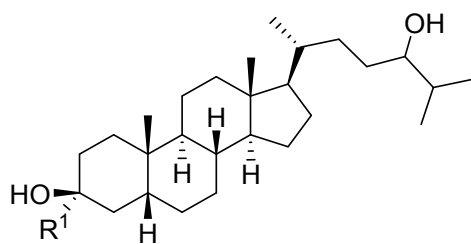
En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (II) es un compuesto de la Fórmula (II-C) o la Fórmula (II-D):



En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (II) es un compuesto de la Fórmula (II-E):



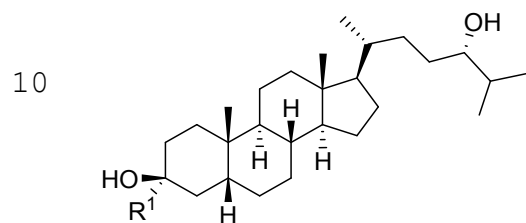
En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (II-E) es un compuesto de la Fórmula (II-E-i) o Fórmula (II-E-ii):



(II-E-i) o

5 (II-E-ii).

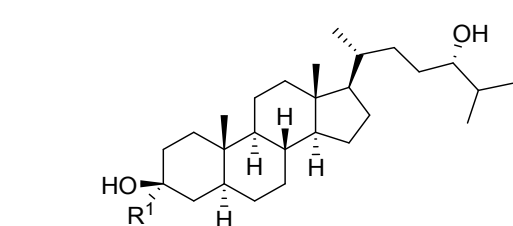
En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (II-E-i) es un compuesto de la Fórmula (II-E-i-a) o Fórmula (II-E-i-b):



(II-E-i-a) o

(II-E-i-b).

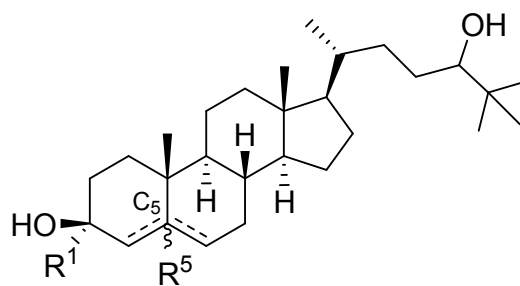
En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (II-E-ii) es un compuesto de la Fórmula (II-E-ii-a) o Fórmula (II-E-ii-b):



(II-E-ii-a) o

(II-E-ii-b).

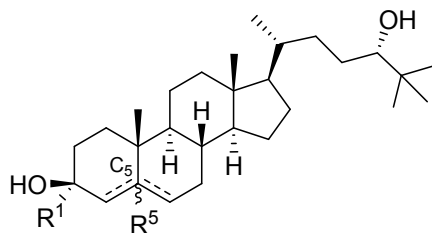
En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (VII):



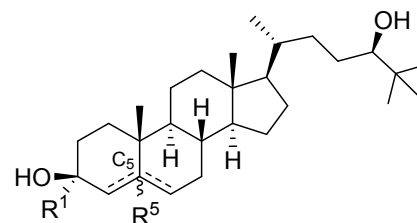
(VII),

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (VII) es un compuesto de la Fórmula (VII-A) o la Fórmula (VII-B):

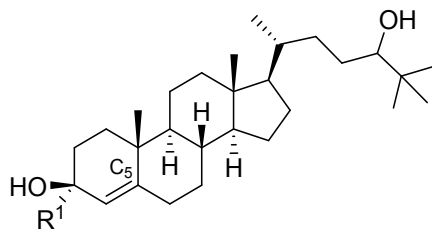


(VII-A) o

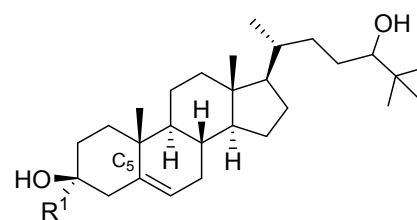


(VII-B).

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (VII) es un compuesto de la Fórmula (VII-C) o la Fórmula (VII-D):

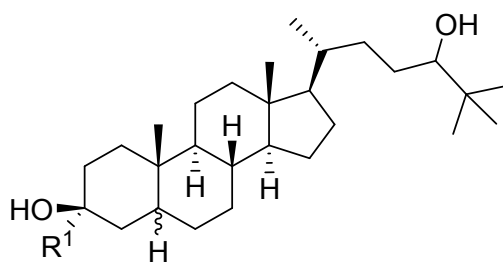


(VII-C) o



(VII-D).

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (VII) es un compuesto de la Fórmula (VII-E):

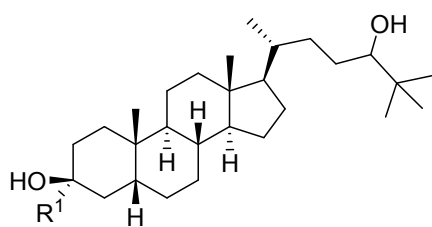


(VII-E) .

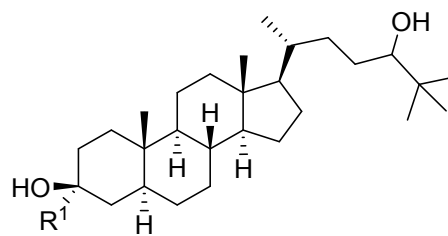
5

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (VII-E) es un compuesto de la Fórmula (VII-E-i) o la Fórmula (VII-E-ii):

10



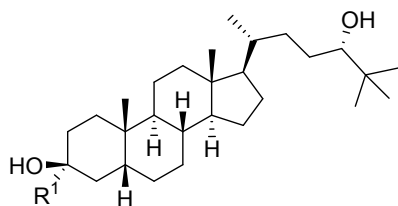
(VII-E-i) o



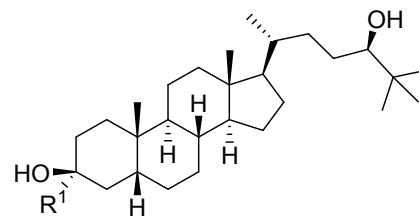
(VII-E-ii) .

15

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (VII-E-i) es un compuesto de la Fórmula (VII-E-i-a) o Fórmula (VII-E-i-b):



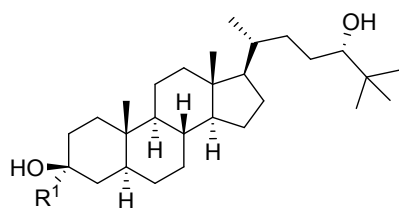
(VII-E-i-a) o



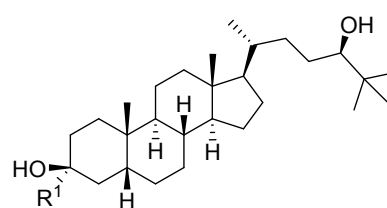
20

(VII-E-i-b) .

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (VII-E-ii) es un compuesto de la Fórmula (VII-E-ii-a) o Fórmula (VII-E-ii-b):



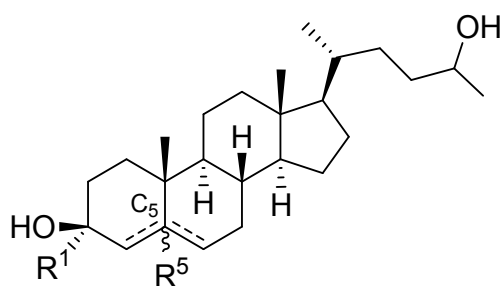
(VII-E-ii-a) o



(VII-E-ii-b).

5

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (III):



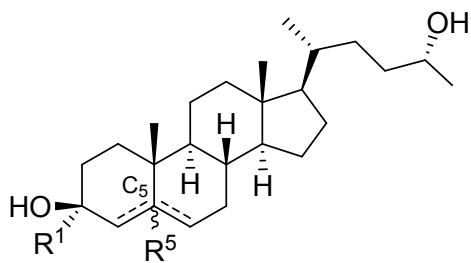
(III),

10

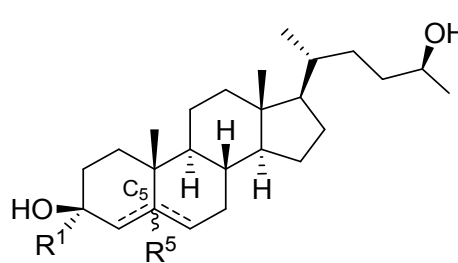
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (III) es un compuesto de la Fórmula (III-A) o Fórmula (III-B):

15



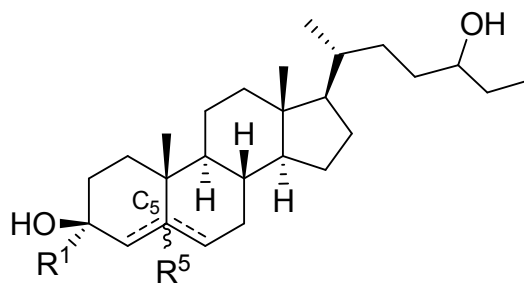
(III-A) o



(III-B).

20

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (IV):



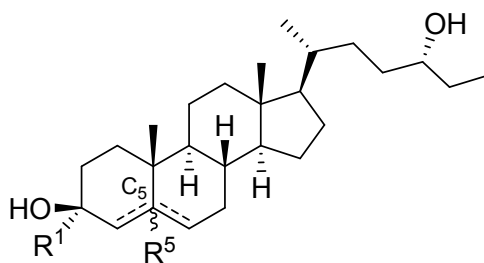
(IV),

5

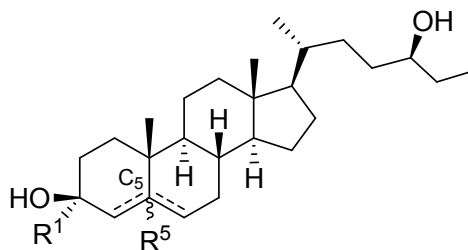
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (IV) es un compuesto de la Fórmula (IV-A) o Fórmula (IV-B):

10



(IV-A) o

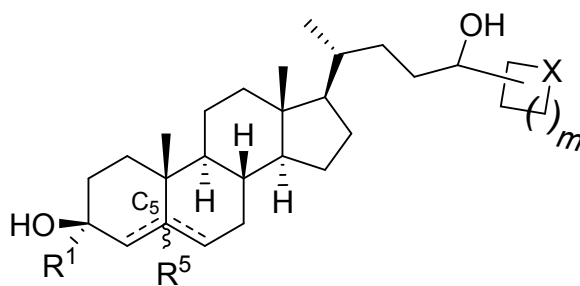


(IV-B), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas modalidades, R^2 es carbociclilo o
15 heterociclilo. En algunas modalidades, R^2 es carbociclilo (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo).

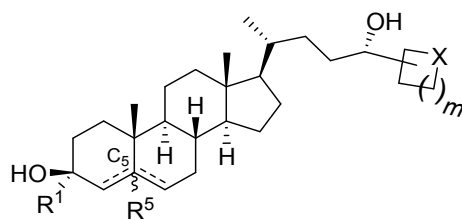
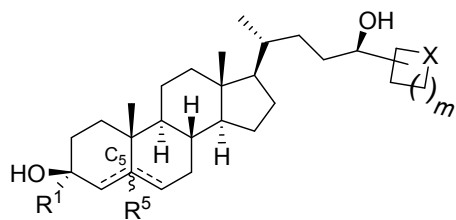
En algunas modalidades, R^2 es heterociclilo. En algunas modalidades, R^2 es un heterociclo que contiene oxígeno (por
20 ejemplo, tetrahidropirano).

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (V):

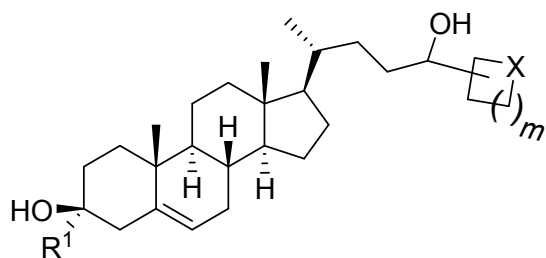


o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde X es $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, o $-\text{NR}^{\text{A}}-$, y m es un entero seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, o 5; en donde R^{A} es hidrógeno, alquilo, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{C}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{C}})_2$, o $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{C}})_2$; y cada R^{C} es independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, o heteroarilo. En algunas modalidades, X es $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, o $-\text{NH}-$.

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (V) es un compuesto de la Fórmula (V-A-i) o Fórmula (V-A-ii):



En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (V) es un compuesto de la Fórmula (V-B):



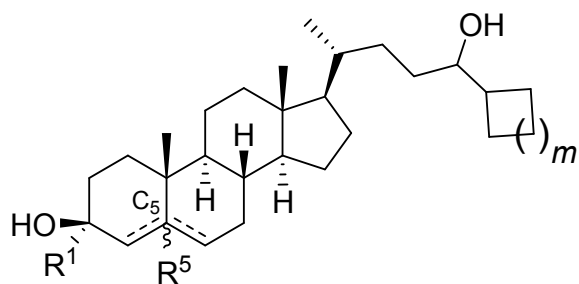
En algunas modalidades, X es $-\text{CH}_2-$.

En algunas modalidades, X es $-\text{O}-$.

En algunas modalidades, m es 0, 1, 2, o 3.

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (V)

5 es un compuesto de la Fórmula (V-B-i):



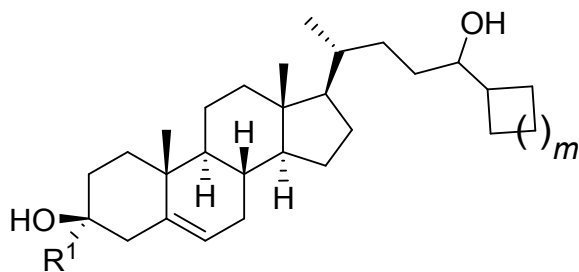
(V-B-i), o una sal

10

farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (V)

es un compuesto de la Fórmula (V-C):



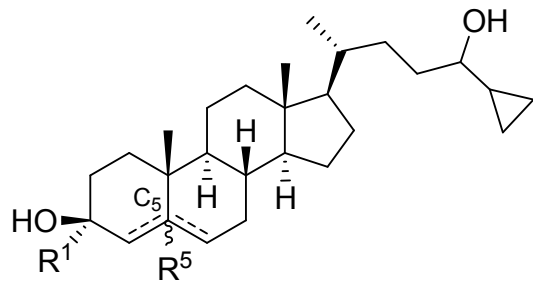
(V-C).

15

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I)

es un compuesto de la Fórmula (VI):

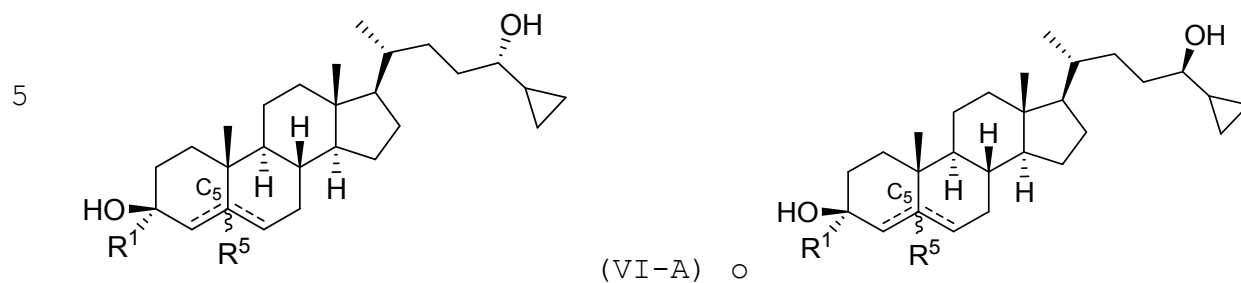
20



(VI), o una sal

farmacéuticamente aceptable de los mismos.

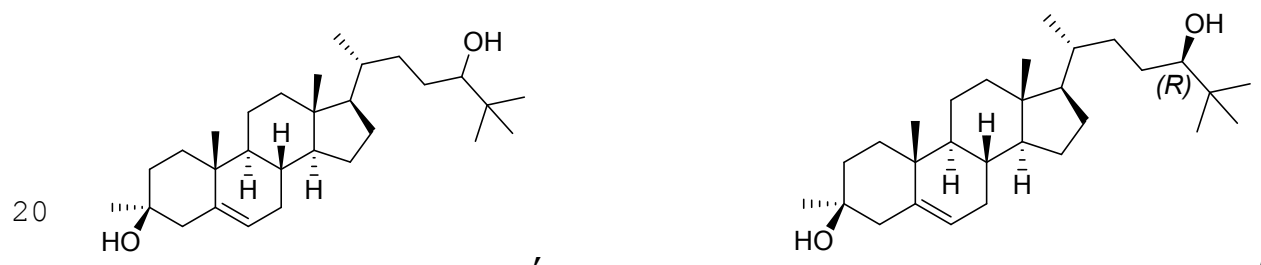
En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (VI-A) o Fórmula (VI-B):

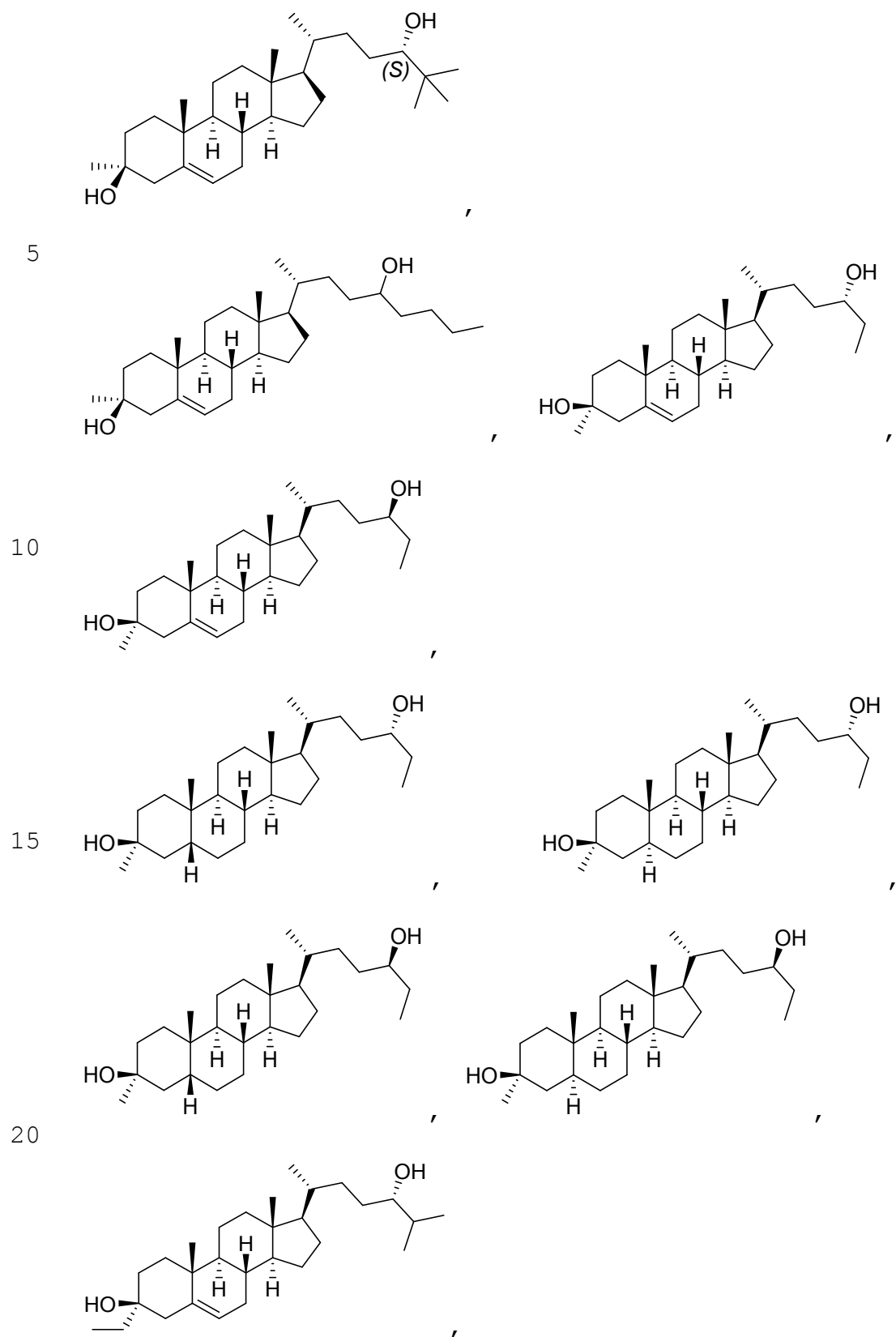


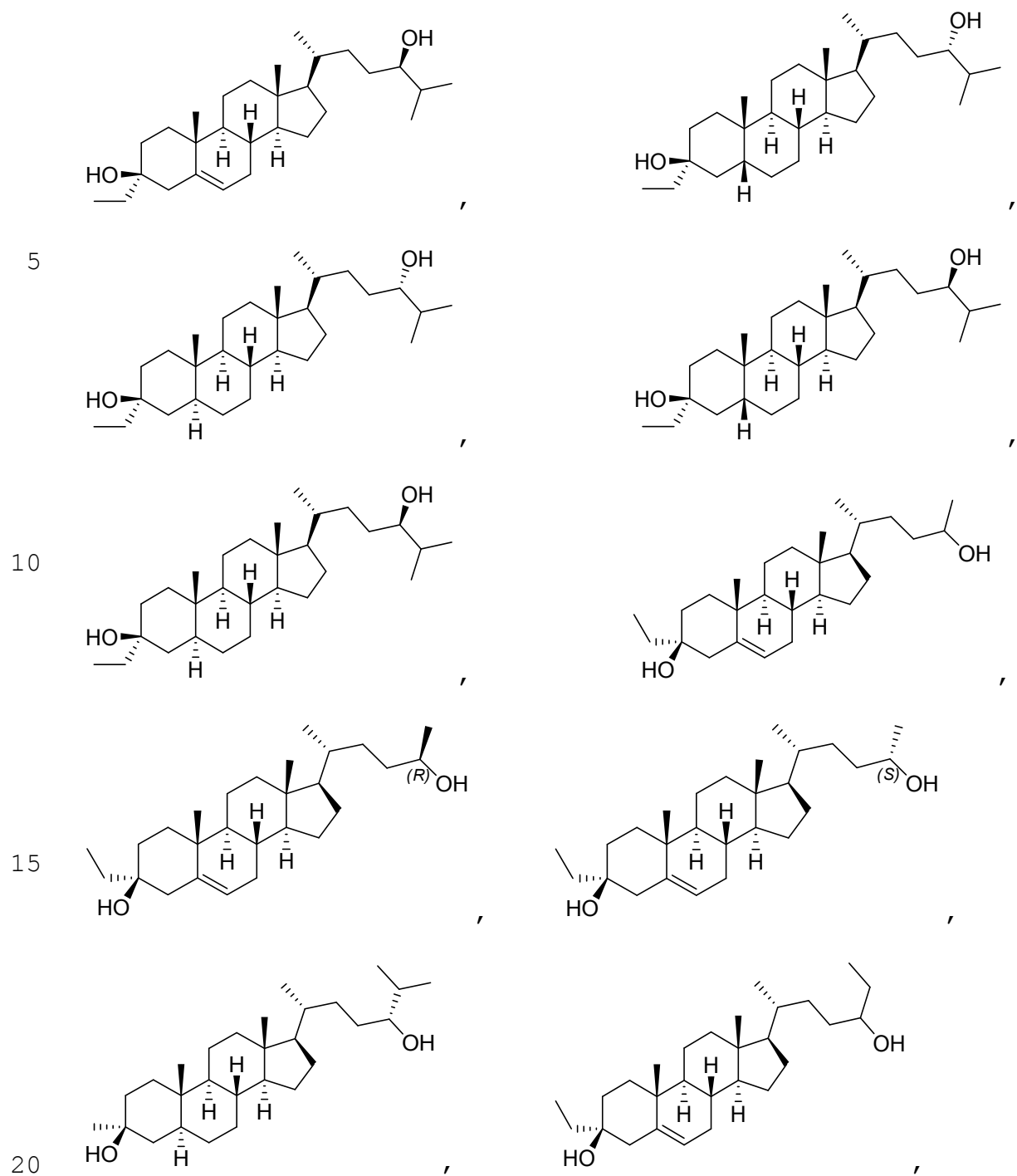
(VI-B), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 En algunas modalidades, R^1 es alquilo C_{1-6} . En algunas modalidades, R^1 es metilo (por ejemplo, $-CH_3$, $-CF_3$ o $-CH_2OCH_3$), etilo, e isopropilo. En algunas modalidades, R^1 es metilo, etilo o isopropilo. En algunas modalidades, R^1 es metilo (por ejemplo, $-CH_3$). En algunas modalidades, R^1 es etilo (por ejemplo, $-CH_2CH_3$).

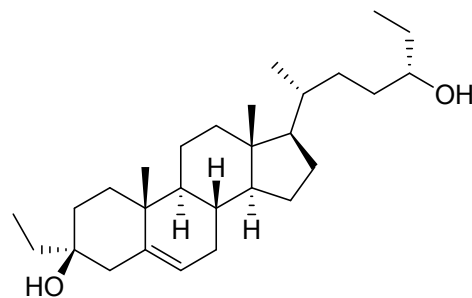
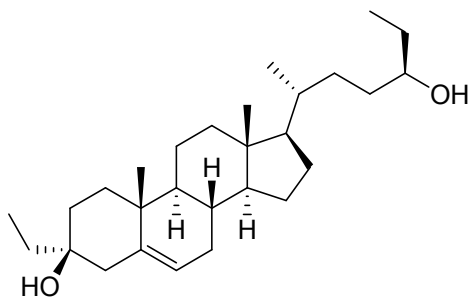
15 En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) está seleccionado de:



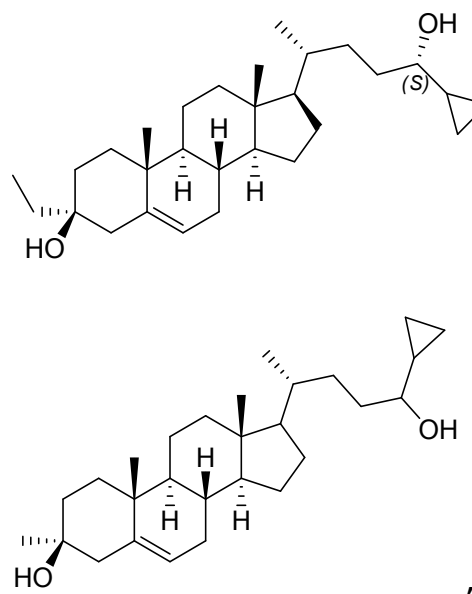
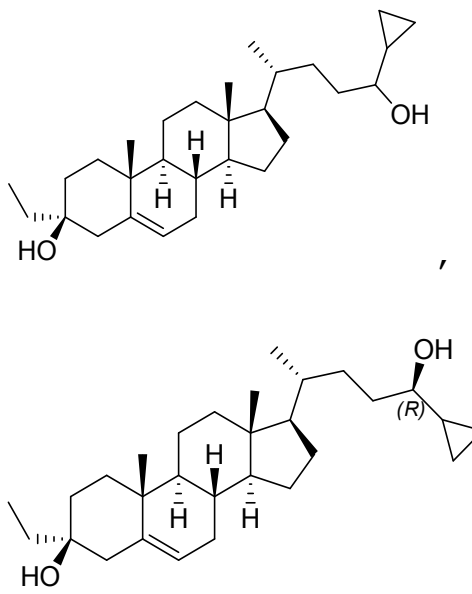




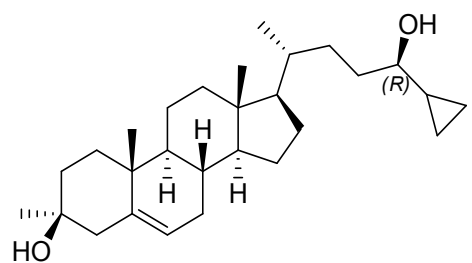
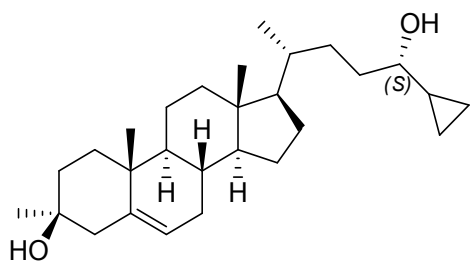
5



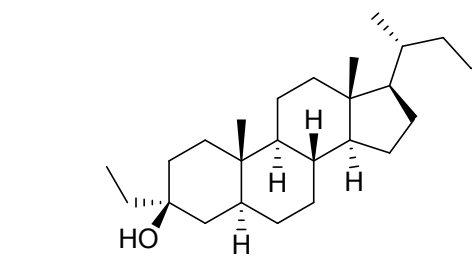
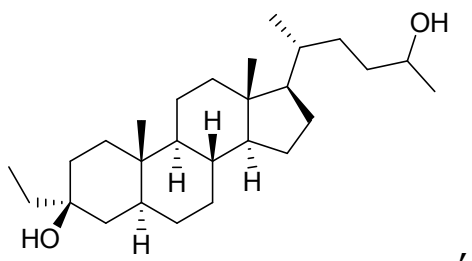
10

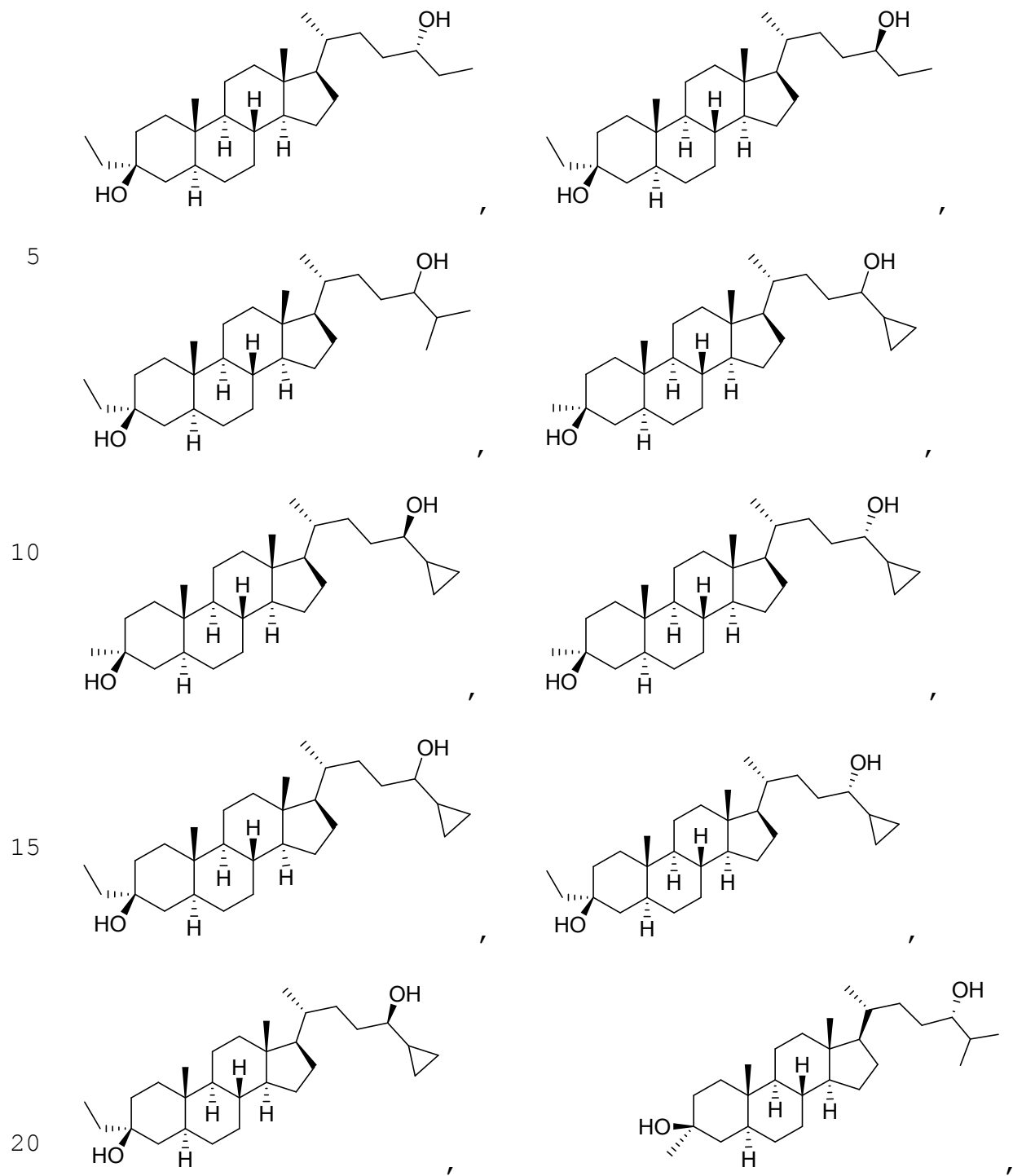


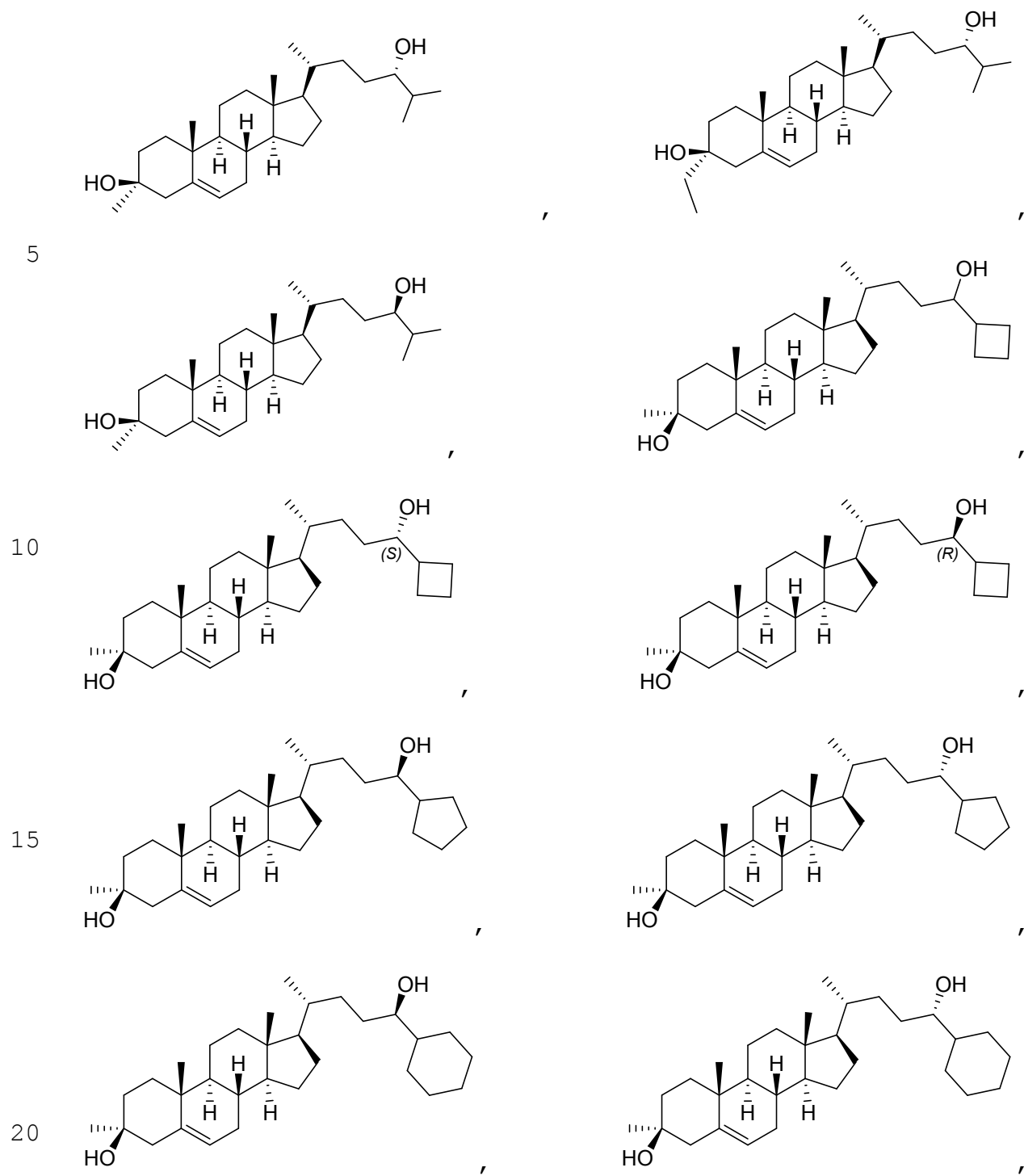
15

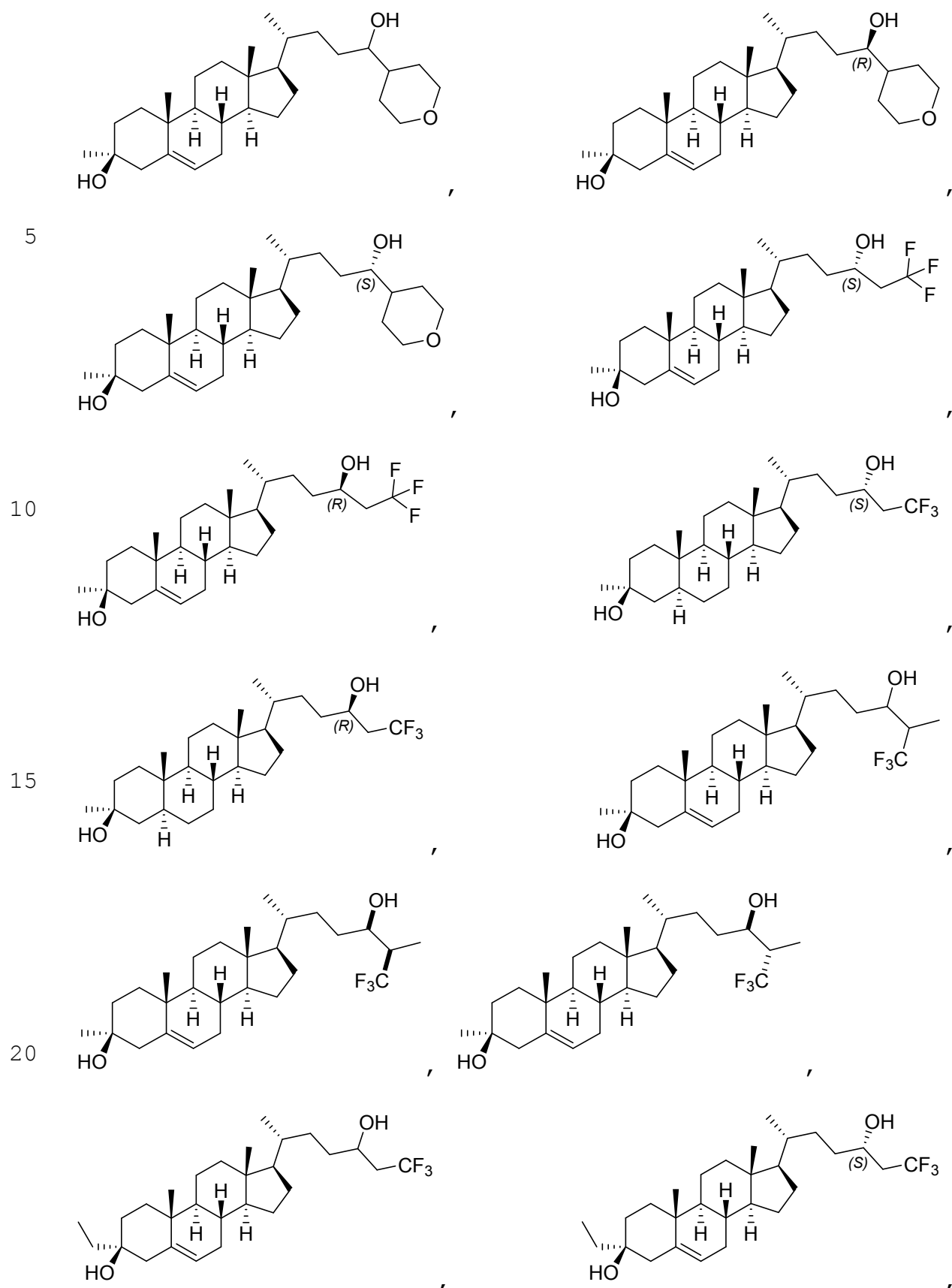


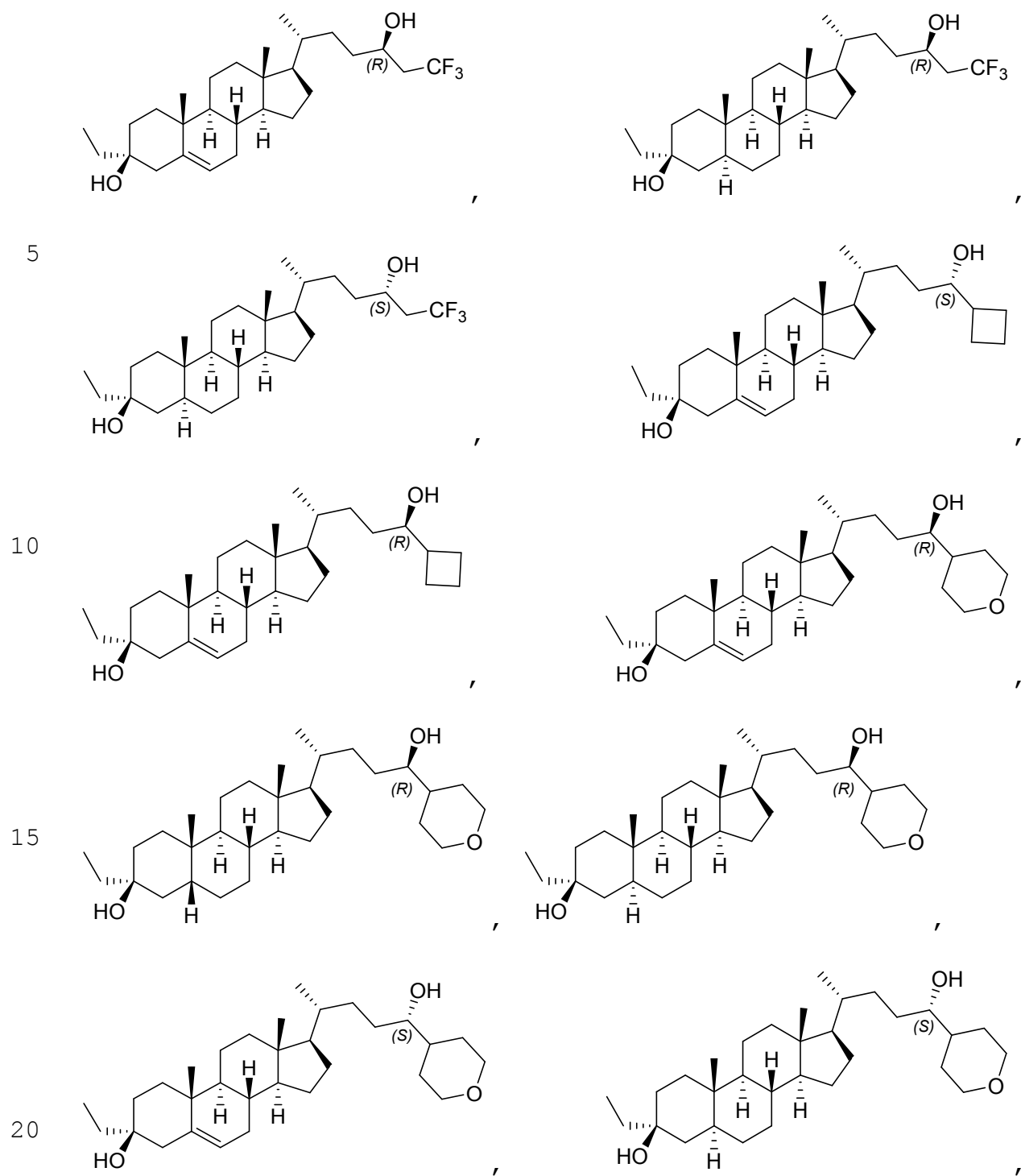
20

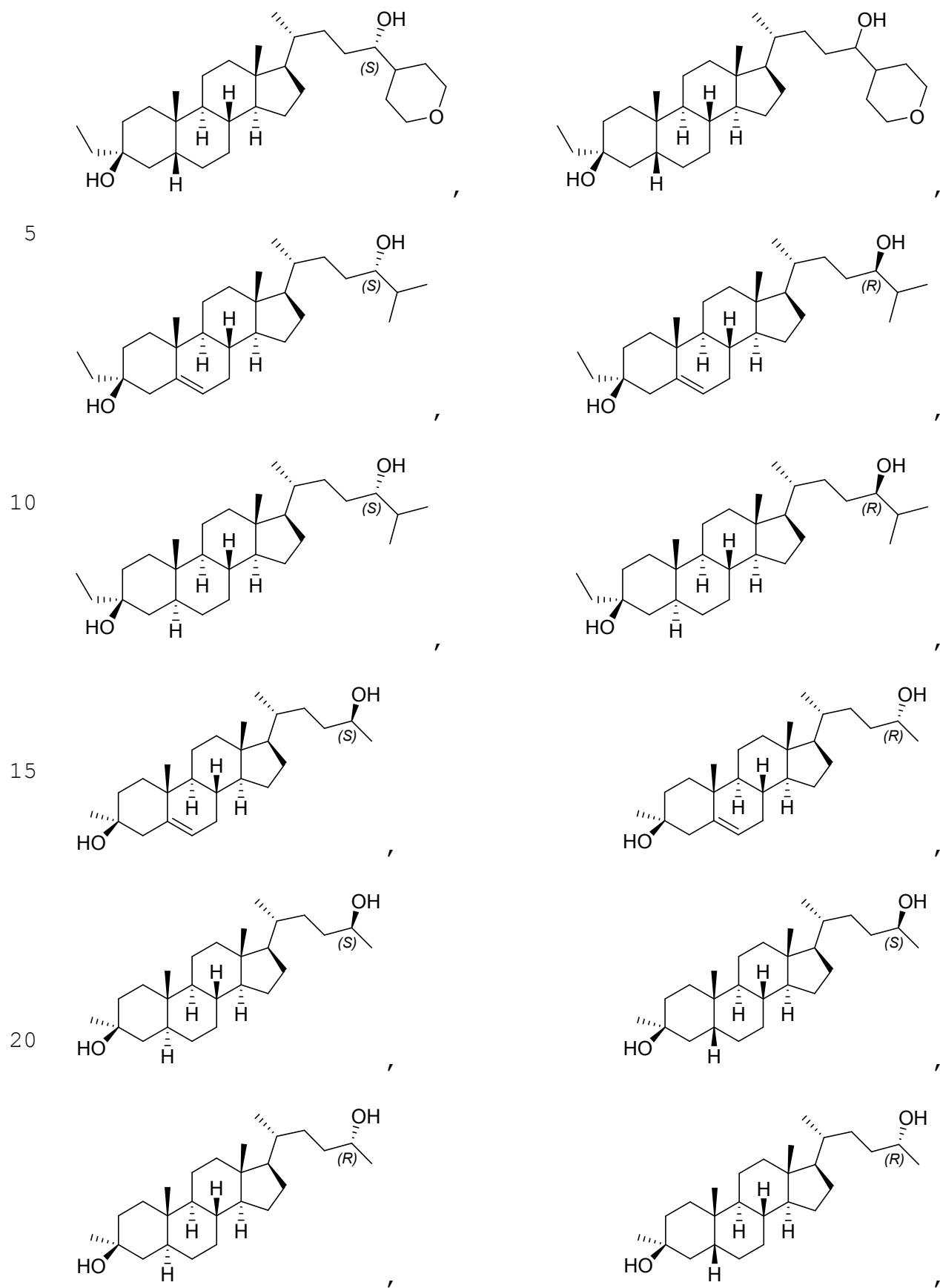


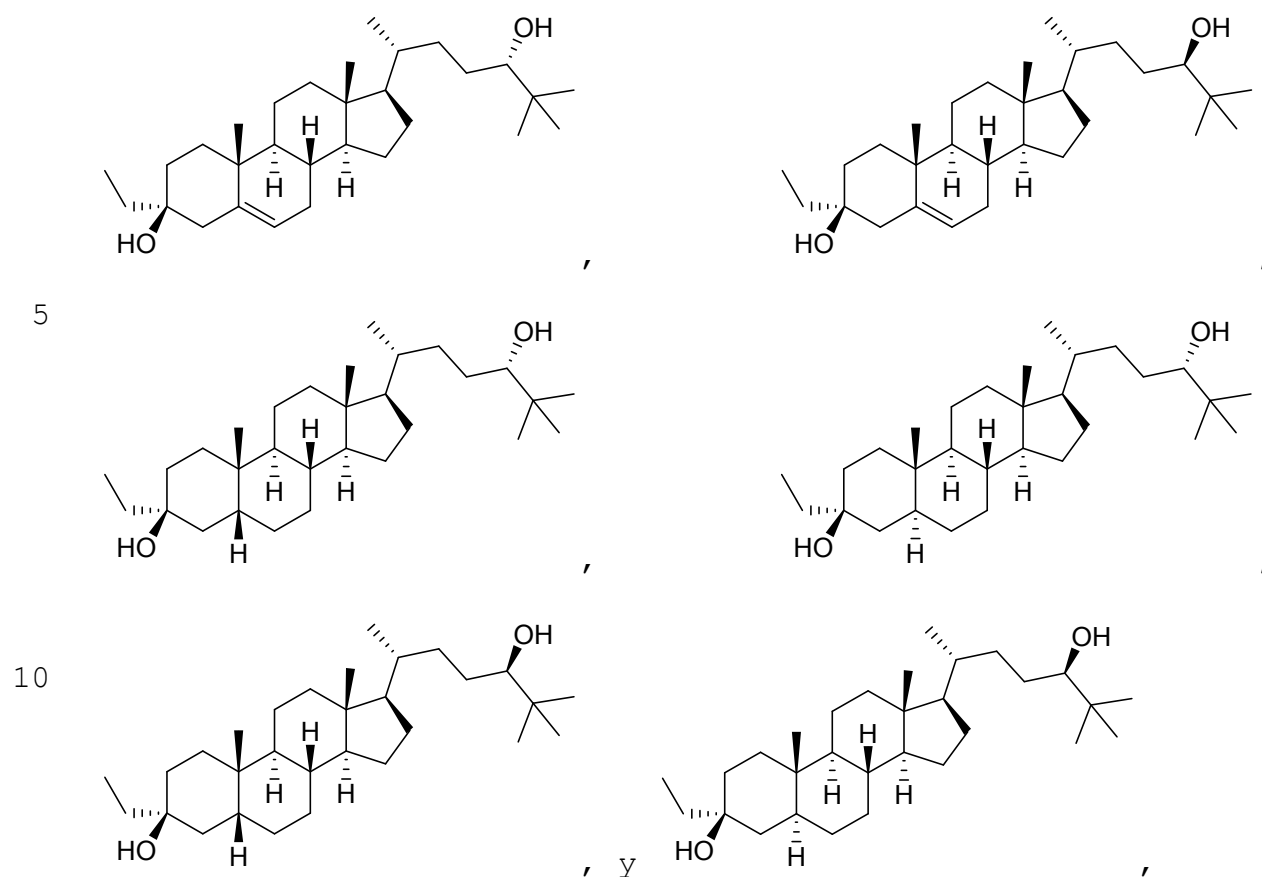












o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En un aspecto, se proporciona en la presente una
composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito
en la presente (*por ejemplo*, un compuesto de la Fórmula (I),
o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos), y un
portador farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto, se proporciona en la presente un método
para inducir la sedación o anestesia que comprende
administrar a un sujeto una cantidad efectiva de un compuesto
descrito en la presente (*por ejemplo*, un compuesto de la
Fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable de los

mismos), o composición farmacéutica de los mismos.

En un aspecto, se proporciona en la presente un método para tratar o prevenir un trastorno descrito en la presente, que comprende administrar a un sujeto que necesita del mismo
5 una cantidad efectiva de un compuesto descrito en la presente (*por ejemplo*, un compuesto de la Fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos), o composición farmacéutica de los mismos.

En algunas modalidades, el trastorno es un trastorno
10 gastrointestinal (GI) *por ejemplo*, estreñimiento, síndrome del intestino irritable (IBS), enfermedad del intestino inflamatoria (IBD) (*por ejemplo*, colitis ulcerosa, enfermedad Crohn), trastornos estructurales que afectan el GI, trastornos anales (*por ejemplo*, hemorroides, hemorroides
15 internas, hemorroides externas, fisuras anales, abscesos perianales, fístula anal), pólipos de colon, cáncer, colitis.

En algunas modalidades, el trastorno es enfermedad del intestino inflamatoria.

En algunas modalidades, el trastorno es cáncer,
20 diabetes, o un trastorno de síntesis de esterol.

En un aspecto, se proporciona en la presente un método para tratar o prevenir una afección relacionada con el CNS que comprende administrar a un sujeto que necesita del mismo una cantidad efectiva de un compuesto descrito en la presente

(por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos), o composición farmacéutica de los mismos. En algunas modalidades, la afección relacionada con el CNS es un trastorno de adaptación, trastorno de ansiedad (que incluye trastorno compulsivo obsesivo, trastorno de estrés postraumático, y fobia social), trastorno cognitivo (que incluye enfermedad de Alzheimer y otras formas de demencia), trastorno disociativo, trastorno alimenticio, trastorno del estado de ánimo (que incluye depresión (por ejemplo, depresión post-parto), trastorno bipolar, trastorno distímico, suicidio), esquizofrenia u otro trastorno psicótico (que incluye trastorno esquizoafectivo), trastorno del sueño (que incluye insomnio), trastorno relacionado con sustancias, trastorno de la personalidad (que incluye trastorno de la personalidad obsesivo-compulsivo), trastornos del espectro autista (que incluyen aquellos que implican mutaciones al grupo de proteínas Shank (por ejemplo, Shank3)), trastorno del neurodesarrollo (que incluye síndrome de Rett, Complejo de Esclerosis Tuberosa), esclerosis múltiple, trastornos de síntesis de esterol, dolor (que incluye dolor agudo y crónico), encefalopatía secundaria a una afección médica (que incluye encefalopatía hepática y encefalitis de receptor anti-NMDA), trastorno convulsivo (que incluye estado

epiléptico y formas monogénicas de epilepsia tal como enfermedad de Dravet), apoplejía, lesión cerebral traumática, trastorno del movimiento (que incluye enfermedad de Huntington y enfermedad de Parkinson), discapacidad visual, pérdida de la audición, y tinnitus.

En algunas modalidades, el trastorno es trastorno de síntesis de esterol.

Otros objetos y ventajas serán evidentes para aquellos expertos en la técnica de una consideración de la siguiente Descripción Detallada, Ejemplos, y Reivindicaciones.

Definiciones

Definiciones Químicas

Las definiciones de grupos funcionales específicos y términos químicos se describen en más detalle abajo. Los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, *Handbook of Chemistry and Physics*, 75th Ed., dentro de la cubierta, y grupos funcionales específicos se definen generalmente como se describe en la presente. Adicionalmente, principios generales de química orgánica, así como porciones funcionales específicas y reactividad, se describen en Thomas Sorrell, *Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock,

Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; and Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

5 Los compuestos descritos en la presente pueden comprender uno o más centros asimétricos, y así pueden existir en diversas formas isoméricas, *por ejemplo*, enantiómeros y/o diastereómeros. Por ejemplo, los compuestos descritos en la presente pueden estar en la forma de un
10 enantiómero individual, diastereómero o isómero geométrico, o puede ser en la forma de una mezcla de estereoisómeros, que incluyen mezclas racémicas y mezclas enriquecidas en uno o más estereoisómero. Los isómeros se pueden aislar a partir de mezclas por métodos conocidos por aquellos expertos en la
15 técnica, que incluyen cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC) y la formación y cristalización de sales quirales; o isómeros preferidos se pueden preparar por síntesis asimétricas. Ver, por ejemplo, Jacques *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience,
20 New York, 1981); Wilen *et al.*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); y Wilen, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972). La invención adicionalmente

abarca compuestos descritos en la presente como isómeros individuales sustancialmente libre de otros isómeros, y alternativamente, como mezclas de diversos isómeros.

El compuesto descrito en la presente también puede comprender una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar en cualquier forma isotópica, que incluye ^1H , ^2H (D o deuterio), y ^3H (T o tritio); C puede estar en cualquier forma isotópica, que incluye ^{12}C , ^{13}C , y ^{14}C ; O puede estar en cualquier forma isotópica, que incluye ^{16}O y ^{18}O ; y similares.

Cuando un intervalo de valores se enlista, se pretende abarcar cada valor y sub-intervalo dentro del intervalo. Por ejemplo "alquilo C_{1-6} " se piensa abarcar, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_{1-6} , C_{1-5} , C_{1-4} , C_{1-3} , C_{1-2} , C_{2-6} , C_{2-5} , C_{2-4} , C_{2-3} , C_{3-6} , C_{3-5} , C_{3-4} , C_{4-6} , C_{4-5} , y alquilo C_{5-6} .

Los siguientes términos se pretende que tengan los significados que se presentan a continuación y son útiles en la comprensión de la descripción y alcance pretendido de la presente invención. Cuando se describe la invención, la cual puede incluir compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y métodos para usar tales compuestos y composiciones, los siguientes términos, si se presentan, tienen los siguientes significados a menos que se indique de otra manera. También se debe entender que cuando se describe en la presente cualquiera de las porciones

definidas a continuación pueden estar sustituidas con una variedad de sustituyentes, y que las respectivas definiciones pretenden incluir tales porciones sustituidas dentro de su alcance como se establece a continuación. A menos que se indique de otra manera, el término "sustituido" debe ser definido como se establece a continuación. Se debe entender que los términos "grupos" y "radicales" se pueden considerar intercambiables cuando se usan en la presente. Los artículos "un" y "uno" se pueden usar en la presente para referirse a uno o a más de uno (esto es al menos uno) de los objetos gramaticales del artículo. A manera de ejemplo "un análogo" significa un análogo o más de un análogo.

"Alifático" se refiere a un alquilo, alquenilo, alquinilo, o grupo carbociclilo, como se define en la presente.

"Alquilo" se refiere a un radical de un grupo de hidrocarburo saturado de cadena recta o ramificada que tiene desde 1 hasta 20 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₂₀"). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene 1 hasta 12 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₁₂"). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene 1 hasta 10 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₁₀"). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene 1 hasta 9 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₉"). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene 1 hasta 8 átomos de carbono ("alquilo C₁₋

8"). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene 1 hasta 7 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₇"). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene 1 hasta 6 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₆", también se refiere en la presente como "alquilo inferior"). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene 1 hasta 5 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₅"). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene 1 hasta 4 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₄"). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene 1 hasta 3 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₃"). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene 1 hasta 2 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₂"). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene 1 átomo de carbono ("alquilo C₁"). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene 2 hasta 6 átomos de carbono ("alquilo C₂₋₆"). Ejemplos de grupos alquilo C₁₋₆ incluyen metilo (C₁), etilo (C₂), n-propilo (C₃), isopropilo (C₃), n-butilo (C₄), tert-butilo (C₄), sec-butilo (C₄), isobutilo (C₄), n-pentilo (C₅), 3-pentanilo (C₅), amilo (C₅), neopentilo (C₅), 3-metil-2-butanilo (C₅), amilo terciario (C₅), y n-hexilo (C₆). Ejemplos adicionales de grupos alquilo incluyen n-heptilo (C₇), n-octilo (C₈) y similares. A menos que se especifique de otra manera, cada caso de un grupo alquilo es independientemente sustituido opcionalmente, esto es, no sustituido (un "alquilo no sustituido") o sustituido (un "alquilo sustituido") con uno o más sustituyentes; *por*

ejemplo, por ejemplo desde 1 hasta 5 sustituyentes, 1 hasta 3 sustituyentes, o 1 sustituyente. En ciertas modalidades, el grupo alquilo es alquilo C_{1-10} no sustituido (por ejemplo, $-CH_3$). En ciertas modalidades, el grupo alquilo es alquilo C_{1-10} sustituido. Las abreviaturas de alquilo comunes incluyen Me ($-CH_3$), Et ($-CH_2CH_3$), iPr ($-CH(CH_3)_2$), nPr ($-CH_2CH_2CH_3$), n-Bu ($-CH_2CH_2CH_2CH_3$), o i-Bu ($-CH_2CH(CH_3)_2$).

Como se usa en la presente, "alquilenos", "alquilenos", y "alquilenos", se refiere a un radical divalente de un alquilo, alquilenos, y grupo alquilenos, respectivamente. Cuando un intervalo o número de carbonos se proporciona para un grupo "alquilenos", "alquilenos", y "alquilenos" particular, se entiende que el intervalo o número se refiere al intervalo o número de carbonos en la cadena divalente de carbono lineal. Los grupos "alquilenos", "alquilenos", y "alquilenos" pueden ser sustituidos o no sustituidos con uno o más sustituyentes como se describe en la presente.

"Alquilenos" se refiere a un grupo alquilo en donde dos hidrógenos se eliminan para proporcionar un radical divalente, y que puede estar sustituido o no sustituido. Los grupos alquilenos no sustituidos incluyen, pero no se limitan a, metileno ($-CH_2-$), etileno ($-CH_2CH_2-$), propileno ($-CH_2CH_2CH_2-$), butileno ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$), pentileno ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$), hexileno ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$), y similares. Los grupos de

alquileo sustituido ejemplares, *por ejemplo*, sustituido con uno o más grupos alquilo (metilo), incluyen pero no se limitan a, metileno sustituido ($-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$), sustituido etileno ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$), propileno sustituido ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$), y similares.

"Alqueno" se refiere a un radical de un grupo de hidrocarburo de cadena recta o ramificada que tiene desde 2 hasta 20 átomos de carbono, uno o más enlaces doble carbono-carbono (*por ejemplo*, 1, 2, 3, o 4 enlaces doble carbono-carbono), y opcionalmente uno o más enlaces triples carbono-carbono (*por ejemplo*, 1, 2, 3, o 4 enlaces triples carbono-carbono) ("alqueno C_{2-20} "). En ciertas modalidades, alqueno no contiene ninguno de los enlaces triples. En algunas modalidades, un grupo alqueno tiene 2 hasta 10 átomos de carbono ("alqueno C_{2-10} "). En algunas modalidades, un grupo alqueno tiene 2 hasta 9 átomos de carbono ("alqueno C_{2-9} "). En algunas modalidades, un grupo alqueno tiene 2 hasta 8 átomos de carbono ("alqueno C_{2-8} "). En algunas modalidades, un grupo alqueno tiene 2 hasta 7 átomos de carbono ("alqueno C_{2-7} "). En algunas modalidades, un grupo alqueno tiene 2 hasta 6 átomos de carbono ("alqueno C_{2-6} "). En algunas modalidades, un grupo alqueno

tiene 2 hasta 5 átomos de carbono ("alquenilo C_{2-5} "). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene 2 hasta 4 átomos de carbono ("alquenilo C_{2-4} "). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene 2 hasta 3 átomos de carbono ("alquenilo C_{2-3} "). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene 2 átomos de carbono ("alquenilo C_2 "). Uno o más enlaces doble carbono-carbono pueden ser internos (tal como en 2-butenilo) o terminales (tal como en 1-butenilo). Ejemplos de grupos alquenilo C_{2-4} incluyen etenilo (C_2), 1-propenilo (C_3), 2-propenilo (C_3), 1-butenilo (C_4), 2-butenilo (C_4), butadienilo (C_4), y similares. Ejemplos de grupos alquenilo C_{2-6} incluyen los grupos alquenilo C_{2-4} antes mencionados así como pentenilo (C_5), pentadienilo (C_5), hexenilo (C_6), y similares. Ejemplos adicionales de alquenilo incluyen heptenilo (C_7), octenilo (C_8), octatrienilo (C_8), y similares. A menos que se especifique de otra manera, cada caso de un grupo alquenilo está independientemente sustituido opcionalmente, esto es, no sustituido (un "alquenilo no sustituido") o sustituido (un "alquenilo sustituido") con uno o más sustituyentes *por ejemplo*, por ejemplo desde 1 hasta 5 sustituyentes, 1 hasta 3 sustituyentes, o 1 sustituyente. En ciertas modalidades, el grupo alquenilo es alquenilo C_{2-10} no sustituido. En ciertas modalidades, el grupo alquenilo es alquenilo C_{2-10} sustituido.

“Alquenileno” se refiere a un grupo alquenilo en donde dos hidrógenos se eliminan para proporcionar un divalente radical, y el cual puede estar sustituido o no sustituido. Los grupos de alquenileno divalente no sustituido ejemplares incluyen, pero no se limitan a, etenileno ($-\text{CH}=\text{CH}-$) y propenileno (*por ejemplo*, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$). Los grupos de alquenileno sustituido ejemplares, *por ejemplo*, sustituido con uno o más grupos alquilo (metilo), incluyen pero no se limitan a, etileno sustituido ($-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$), propileno sustituido (*por ejemplo*, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2-$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}=\text{CHC}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$), y similares.

“Alquinilo” se refiere a un radical de un grupo de hidrocarburo de cadena recta o ramificada que tiene desde 2 hasta 20 átomos de carbono, uno o más enlaces triples carbono-carbono (*por ejemplo*, 1, 2, 3, o 4 enlaces triples carbono-carbono), y opcionalmente uno o más enlaces doble carbono-carbono (*por ejemplo*, 1, 2, 3, o 4 enlaces doble carbono-carbono) (“alquinilo C_{2-20} ”). En ciertas modalidades, alquinil no contiene ninguno de los enlaces dobles. En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene 2 hasta 10 átomos de carbono (“alquinilo C_{2-10} ”). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene 2 hasta 9 átomos de carbono

("alquinilo C₂₋₉"). En algunas modalidades, un grupo alquinilo
 tiene 2 hasta 8 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₈"). En
 algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene 2 hasta 7
 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₇"). En algunas modalidades,
 5 un grupo alquinilo tiene 2 hasta 6 átomos de carbono
 ("alquinilo C₂₋₆"). En algunas modalidades, un grupo alquinilo
 tiene 2 hasta 5 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₅"). En
 algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene 2 hasta 4
 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₄"). En algunas modalidades,
 10 un grupo alquinilo tiene 2 hasta 3 átomos de carbono
 ("alquinilo C₂₋₃"). En algunas modalidades, un grupo alquinilo
 tiene 2 átomos de carbono ("alquinilo C₂"). Uno o más enlaces
 triples carbono-carbono pueden ser internos (tal como en 2-
 butinilo) o terminales (tal como en 1-butinilo). Ejemplos de
 15 grupos alquinilo C₂₋₄ incluyen, sin limitación, etinilo (C₂),
 1-propinilo (C₃), 2-propinilo (C₃), 1-butinilo (C₄), 2-
 butinilo (C₄), y similares. Ejemplos de grupos alqueno C₂₋₆
 incluyen los grupos alquinilo C₂₋₄ antes mencionados así como
 pentinilo (C₅), hexinilo (C₆), y similares. Ejemplos
 20 adicionales de alquinilo incluyen heptinilo (C₇), octinilo
 (C₈), y similares. A menos que se especifique de otra manera,
 cada caso de un grupo alquinilo está independientemente
 sustituido opcionalmente, esto es, no sustituido (un
 "alquinilo no sustituido") o sustituido (un "alquinilo

sustituido") con uno o más sustituyentes; *por ejemplo*, por ejemplo desde 1 hasta 5 sustituyentes, 1 hasta 3 sustituyentes, o 1 sustituyente. En ciertas modalidades, el grupo alquinilo es alquinilo C₂₋₁₀ no sustituido. En ciertas 5 modalidades, el grupo alquinilo es alquinilo C₂₋₁₀ sustituido.

"Alquinileno" se refiere a un grupo alquinilo lineal en donde dos hidrógenos se eliminan para proporcionar un radical divalente, y que puede estar sustituido o no sustituido. Los grupos alquinileno divalentes ejemplares incluyen, pero no se 10 limitan a, etinileno sustituido o no sustituido, propinileno sustituido o no sustituido, y similares.

El término "heteroalquilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo, como se define en la presente, que además comprende 1 o más (*por ejemplo*, 1, 2, 3, o 4) 15 heteroátomos (*por ejemplo*, oxígeno, azufre, nitrógeno, boro, silicio, fósforo) dentro de la cadena precursora, en donde uno o más heteroátomos se insertan entre átomos de carbono adyacentes dentro de la cadena de carbono precursora y/o uno o más heteroátomos se insertan entre un átomo de carbono y la 20 molécula precursora, esto es, entre el punto de enlace. En ciertas modalidades, un grupo heteroalquilo se refiere a un grupo saturado que tiene desde 1 hasta 10 átomos de carbono y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos ("hetero alquilo C₁₋₁₀"). En algunas modalidades, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que

tiene 1 hasta 9 átomos de carbono y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos ("hetero alquilo C₁₋₉"). En algunas modalidades, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene 1 hasta 8 átomos de carbono y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos ("hetero alquilo C₁₋₈"). En algunas modalidades, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene 1 hasta 7 átomos de carbono y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos ("hetero alquilo C₁₋₇"). En algunas modalidades, un grupo heteroalquilo es un grupo que tiene 1 hasta 6 átomos de carbono y 1, 2, o 3 heteroátomos ("hetero alquilo C₁₋₆"). En algunas modalidades, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene 1 hasta 5 átomos de carbono y 1 o 2 heteroátomos ("hetero alquilo C₁₋₅"). En algunas modalidades, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene 1 hasta 4 átomos de carbono y 1 o 2 heteroátomos ("hetero alquilo C₁₋₄"). En algunas modalidades, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene 1 hasta 3 átomos de carbono y 1 heteroátomo ("hetero alquilo C₁₋₃"). En algunas modalidades, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene 1 hasta 2 átomos de carbono y 1 heteroátomo ("hetero alquilo C₁₋₂"). En algunas modalidades, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene 1 átomo de carbono y 1 heteroátomo ("hetero alquilo C₁"). En algunas modalidades, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene 2 hasta 6 átomos de carbono y 1 o 2 heteroátomos ("hetero alquilo C₂₋

6"). A menos que se especifique de otra manera, cada caso de un grupo heteroalquilo está independientemente no sustituido (un "heteroalquilo no sustituido") o sustituido (un "heteroalquilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En
 5 ciertas modalidades, el grupo heteroalquilo es un heteroalquilo C₁₋₁₀ no sustituido. En ciertas modalidades, el grupo heteroalquilo es un heteroalquilo C₁₋₁₀ sustituido.

El término "heteroalquenilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquenilo, como se define en
 10 la presente, que además comprende uno o más (*por ejemplo*, 1, 2, 3, o 4) heteroátomos (*por ejemplo*, oxígeno, azufre, nitrógeno, boro, silicio, fósforo) en donde uno o más heteroátomos se inserta entre átomos de carbono adyacentes dentro de la cadena de carbono precursora y/o uno o más
 15 heteroátomos se inserta entre un átomo de carbono y la molécula precursora, esto es, entre el punto de enlace. En ciertas modalidades, un grupo heteroalquenilo se refiere a un grupo que tiene desde 2 hasta 10 átomos de carbono, al menos un enlace doble, y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos ("heteroalquenilo C₂₋₁₀"). En algunas modalidades, un grupo heteroalquenilo tiene 2 hasta 9 átomos de carbono al menos un enlace doble, y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos ("heteroalquenilo C₂₋₉"). En algunas modalidades, un grupo heteroalquenilo tiene 2 hasta 8 átomos de carbono, al menos un enlace doble, y 1,

2, 3, o 4 heteroátomos ("hetero alquenido C_{2-8} "). En algunas modalidades, un grupo heteroalquenido tiene 2 hasta 7 átomos de carbono, al menos un enlace doble, y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos ("hetero alquenido C_{2-7} "). En algunas

5 modalidades, un grupo heteroalquenido tiene 2 hasta 6 átomos de carbono, al menos un enlace doble, y 1, 2, o 3 heteroátomos ("hetero alquenido C_{2-6} "). En algunas modalidades, un grupo heteroalquenido tiene 2 hasta 5 átomos de carbono, al menos un enlace doble, y 1 o 2 heteroátomos

10 ("hetero alquenido C_{2-5} "). En algunas modalidades, un grupo heteroalquenido tiene 2 hasta 4 átomos de carbono, al menos un enlace doble, y 1 o 2 heteroátomos ("hetero alquenido C_{2-4} "). En algunas modalidades, un grupo heteroalquenido tiene 2 hasta 3 átomos de carbono, al menos un enlace doble, y 1

15 heteroátomo ("hetero alquenido C_{2-3} "). En algunas modalidades, un grupo heteroalquenido tiene 2 hasta 6 átomos de carbono, al menos un enlace doble, y 1 o 2 heteroátomos ("hetero alquenido C_{2-6} "). A menos que se especifique de otra manera, cada caso de un grupo heteroalquenido es independientemente

20 no sustituido (un "heteroalquenido no sustituido") o sustituido (un "heteroalquenido sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas modalidades, el grupo heteroalquenido es un hetero alquenido C_{2-10} no sustituido. En ciertas modalidades, el grupo heteroalquenido es un hetero

alqueniilo C_{2-10} sustituido.

El término "heteroalquiniilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquiniilo, como se define en la presente, que además comprende uno o más (*por ejemplo*, 1, 2, 3, o 4) heteroátomos (*por ejemplo*, oxígeno, azufre, nitrógeno, boro, silicio, fósforo) en donde uno o más heteroátomos se inserta entre átomos de carbono adyacentes dentro de la cadena de carbono precursora y/o uno o más heteroátomos se inserta entre un átomo de carbono y la molécula precursora, esto es, entre el punto de enlace. En ciertas modalidades, un grupo heteroalquiniilo se refiere a un grupo que tiene desde 2 hasta 10 átomos de carbono, al menos un enlace triple, y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos ("hetero alquiniilo C_{2-10} "). En algunas modalidades, un grupo heteroalquiniilo tiene 2 hasta 9 átomos de carbono, al menos un enlace triple, y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos ("hetero alquiniilo C_{2-9} "). En algunas modalidades, un grupo heteroalquiniilo tiene 2 hasta 8 átomos de carbono, al menos un enlace triple, y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos ("hetero alquiniilo C_{2-8} "). En algunas modalidades, un grupo heteroalquiniilo tiene 2 hasta 7 átomos de carbono, al menos un enlace triple, y 1, 2, 3, o 4 heteroátomos ("hetero alquiniilo C_{2-7} "). En algunas modalidades, un grupo heteroalquiniilo tiene 2 hasta 6 átomos de carbono, al menos

un enlace triple, y 1, 2, o 3 heteroátomos ("hetero alquinilo C₂₋₆"). En algunas modalidades, un grupo heteroalquinilo tiene 2 hasta 5 átomos de carbono, al menos un enlace triple, y 1 o 2 heteroátomos ("hetero alquinilo C₂₋₅"). En algunas

5 modalidades, un grupo heteroalquinilo tiene 2 hasta 4 átomos de carbono, al menos un enlace triple, y 1 o 2 heteroátomos ("hetero alquinilo C₂₋₄"). En algunas modalidades, un grupo heteroalquinilo tiene 2 hasta 3 átomos de carbono, al menos un enlace triple, y 1 heteroátomo ("hetero alquinilo C₂₋₃").

10 En algunas modalidades, un grupo heteroalquinilo tiene 2 hasta 6 átomos de carbono, al menos un enlace triple, y 1 o 2 heteroátomos ("hetero alquinilo C₂₋₆"). A menos que se especifique de otra manera, cada caso de un grupo heteroalquinilo es independientemente no sustituido (un

15 "heteroalquinilo no sustituido") o sustituido (un "heteroalquinilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas modalidades, el grupo heteroalquinilo es un hetero alquinilo C₂₋₁₀ no sustituido. En ciertas modalidades, el grupo heteroalquinilo es un hetero alquinilo C₂₋₁₀ sustituido.

20 Como se usa en la presente, "alquilenilo", "alquenilenilo", "alquinilenilo", "heteroalquilenilo", "heteroalquenilenilo", y "heteroalquinilenilo", se refiere a un radical divalente de un alquilo, alquenilo, grupo alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, y grupo heteroalquinilo respectivamente.

Cuando un intervalo o número de carbonos se proporciona para un grupo "alquileno", "alquenileno", "alquinileno", "heteroalquileno", "heteroalquenileno", o "heteroalquinileno", particular, se entiende que el intervalo
 5 o número se refiere al intervalo o número de carbonos en la cadena divalente de carbono lineal. Los grupos "alquileno", "alquenileno", "alquinileno", "heteroalquileno", "heteroalquenileno", y "heteroalquinileno" pueden estar sustituidos o no sustituidos con uno o más sustituyentes como
 10 se describió en la presente.

"Arilo" se refiere a un radical de un sistema de anillo aromático $4n+2$ monocíclico o policíclico (*por ejemplo*, bicíclico o tricíclico) (*por ejemplo*, que tiene 6, 10, o 14 electrones π compartidos en una matriz cíclica) que tiene 6-
 15 14 átomos de carbono en el anillo y cero heteroátomos proporcionados en el sistema de anillo aromático ("arilo C₆₋₁₄"). En algunas modalidades, un grupo arilo tiene seis átomos de carbono en el anillo ("arilo C₆"; *por ejemplo*, fenilo). En algunas modalidades, un grupo arilo tiene diez átomos de
 20 carbono en el anillo ("arilo C₁₀"; *por ejemplo*, naftilo tal como 1-naftilo y 2-naftilo). En algunas modalidades, un grupo arilo tiene catorce átomos de carbono en el anillo ("arilo C₁₄"; *por ejemplo*, antracilo). "Arilo" también incluye sistemas de anillo en donde el anillo de arilo, como se

definió anteriormente, se fusiona con uno o más grupos carbociclilo o heterociclilo en donde el radical o punto de enlace está en el anillo de arilo, y en tales casos, el número de átomos de carbono continua para designar el número

5 de átomos de carbono en el sistema de anillo de arilo. Los grupos de arilo típicos incluyen, pero no se limitan a, grupos derivados de aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno,

10 hexaleno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiaden, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno, y trinaftaleno. Particularmente los grupos de

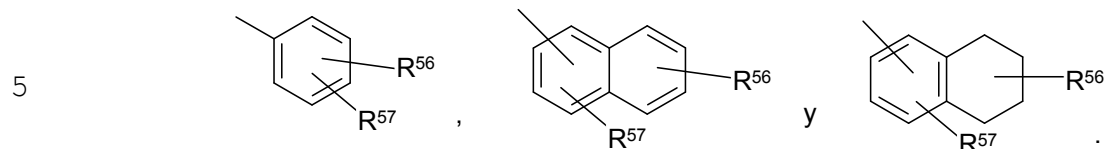
15 arilo incluyen fenilo, naftilo, indenilo, y tetrahidronaftilo. A menos que se especifique de otra manera, cada caso de un grupo arilo es independientemente sustituido opcionalmente, esto es, no sustituido (un "arilo no sustituido") o sustituido (un "arilo sustituido") con uno o

20 más sustituyentes. En ciertas modalidades, el grupo arilo es arilo C₆₋₁₄ no sustituido. En ciertas modalidades, el grupo arilo es arilo C₆₋₁₄ sustituido.

En ciertas modalidades, un grupo arilo sustituido con uno o más de grupos seleccionado de halo, alquilo C₁₋₈,

haloalquilo C₁-C₈, ciano, hidroxí, alcoxi C₁-C₈, y amino.

Ejemplos de arilos sustituidos representativos incluyen lo siguiente



en donde uno de R⁵⁶ y R⁵⁷ puede ser hidrógeno y al menos uno de R⁵⁶ y R⁵⁷ está cada uno independientemente seleccionado de alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, heterociclilo de 4-10 miembros, alcanoilo, alcoxi C₁-C₈, heteroariloxi, alquilamino, arilamino, heteroarilamino, NR⁵⁸COR⁵⁹, NR⁵⁸SOR⁵⁹, NR⁵⁸SO₂R⁵⁹, COOalquilo, COOarilo, CONR⁵⁸R⁵⁹, CONR⁵⁸OR⁵⁹, NR⁵⁸R⁵⁹, SO₂NR⁵⁸R⁵⁹, S-alquilo, SOalquilo, SO₂alquilo, Sarilo, SOarilo, SO₂arilo; o R⁵⁶ y R⁵⁷ se puede unir para formar un anillo cíclico (saturado o no saturado) desde 5 hasta 8 átomos, opcionalmente que contienen uno o más heteroátomos seleccionados del grupo N, O, o S. R⁶⁰ y R⁶¹ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C₆-C₁₀, arilo C₆-C₁₀ sustituido, heteroarilo de 5-10 miembros, o heteroarilo sustituido de 5-10 miembros.

"Arilo fusionado" se refiere a un arilo que tiene dos de su anillo de carbono en común con un segundo anillo de arilo o heteroarilo o con un anillo carbociclilo o heterociclilo.

"Aralquilo" es un subconjunto de alquilo y arilo, como se define en la presente, y se refiere a un grupo alquilo opcionalmente sustituido, sustituido por un grupo arilo opcionalmente sustituido.

5 "Heteroarilo" se refiere a un radical de un sistema de anillo aromático $4n+2$ monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros (*por ejemplo*, que tiene 6 o 10 electrones compartidos en una matriz cíclica) que tiene átomos de carbono en el anillo y 1-4 heteroátomos en el anillo
10 proporcionados en el sistema de anillo aromático, en donde cada heteroátomo está independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5-10 miembros"). En los grupos de heteroarilo que contienen uno o más átomos de nitrógeno, el punto de enlace puede ser un átomo de
15 carbono o nitrógeno, como la valencia lo permite. Los sistemas de anillo bicíclico de heteroarilo pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. "Heteroarilo" incluye sistemas de anillo en donde el anillo de heteroarilo, como se definió anteriormente, se fusiona con uno o más
20 grupos carbociclilo o heterociclilo en donde el punto de enlace está en el anillo de heteroarilo, y en tales casos, el número de miembros en el anillo continúan para designar el número de miembros en el anillo en el sistema de anillo de heteroarilo. "Heteroarilo" también incluye sistemas de anillo

en donde el anillo de heteroarilo, como se definió anteriormente, se fusiona con uno o más grupos de arilo en donde el punto de enlace es cualquiera en el anillo de arilo o heteroarilo, y en tales casos, el número de miembros en el anillo designa el número de miembros en el anillo en el sistema de anillo fusionado (arilo/heteroarilo). Los grupos de heteroarilo bicíclicos en donde un anillo no contiene un heteroátomo (*por ejemplo*, indolilo, quinolinilo, carbazolilo, y similares) el punto de enlace puede estar en cualquier anillo, esto es, ya sea el anillo que porta un heteroátomo (*por ejemplo*, 2-indolilo) o el anillo que no contiene un heteroátomo (*por ejemplo*, 5-indolilo).

En algunas modalidades, un grupo de heteroarilo es un sistema de anillo aromático de 5-10 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1-4 heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillo aromático, en donde cada heteroátomo está independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, y azufre ("heteroarilo de 5-10 miembros"). En algunas modalidades, un grupo de heteroarilo es un sistema de anillo aromático de 5-8 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1-4 heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillo aromático, en donde cada heteroátomo está independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, y azufre ("heteroarilo de 5-8

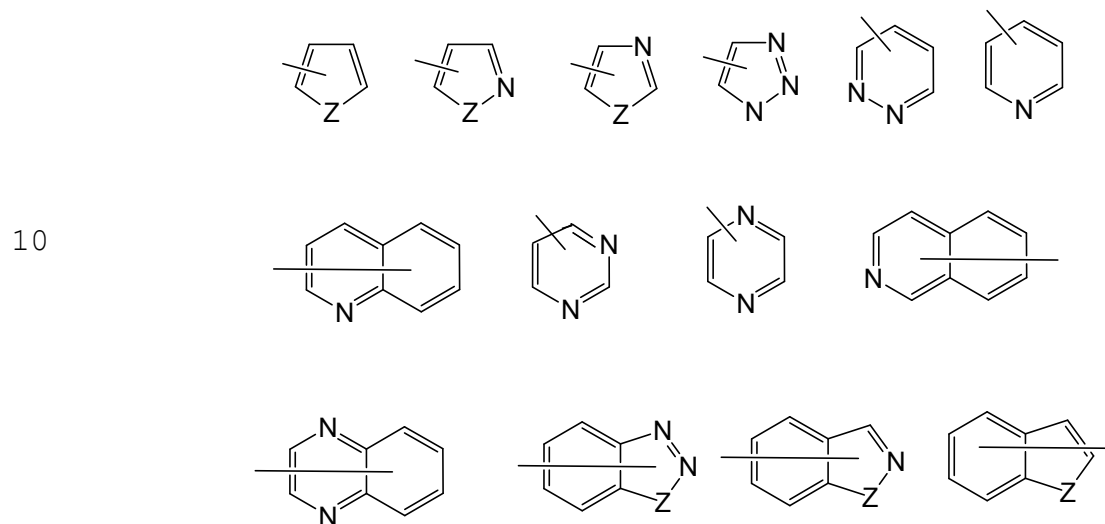
miembros"). En algunas modalidades, un grupo de heteroarilo es un sistema de anillo aromático de 5-6 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1-4 heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillo aromático, en donde cada heteroátomo está independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, y azufre ("heteroarilo de 5-6 miembros"). En algunas modalidades, el heteroarilo de 5-6 miembros tiene 1-3 heteroátomos en el anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas modalidades, el heteroarilo de 5-6 miembros tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas modalidades, el heteroarilo de 5-6 miembros tiene 1 heteroátomo en el anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno, y azufre. A menos que se especifique de otra manera, cada caso de un grupo de heteroarilo está independientemente opcionalmente sustituido, esto es, no sustituido (un "heteroarilo no sustituido") o sustituido (un "heteroarilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas modalidades, el grupo de heteroarilo es heteroarilo de 5-14 miembros no sustituido. En ciertas modalidades, el grupo de heteroarilo es heteroarilo de 5-14 miembros sustituido.

Los grupos de heteroarilo de 5 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, pirrolilo, furanilo y tiofenilo. Los grupos de heteroarilo de 5 miembros

ejemplares que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, e isotiazolilo. Los grupos de heteroarilo de 5 miembros ejemplares que contienen tres heteroátomos incluyen, sin limitación, triazolilo, oxadiazolilo, y tiadiazolilo. Los grupos de heteroarilo de 5 miembros ejemplares que contienen cuatro heteroátomos incluyen, sin limitación, tetrazolilo. Los grupos de heteroarilo de 6 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, piridinilo. Los grupos de heteroarilo de 6 miembros ejemplares que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, piridazinilo, pirimidinilo, y pirazinilo. Los grupos de heteroarilo de 6 miembros ejemplares que contienen tres o cuatro heteroátomos incluyen, sin limitación, triazinilo y tetrazinilo, respectivamente. Los grupos de heteroarilo de 7 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azepinilo, oxepinilo, y tiepinilo. Los grupos de heteroarilo 5,6-bicíclicos ejemplares incluyen, sin limitación, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, isobenzotiofenilo, benzofuranilo, benzoisofuranilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzoxadiazolilo, benztiazolilo, benzisotiazolilo, benztiadiazolilo, indolizininilo, y purinilo. Los grupos de

heteroarilo 6,6-bicíclicos ejemplares incluyen, sin limitación, naftiridinilo, pteridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, y quinazolinilo.

5 Ejemplos de heteroarilos representativos incluyen lo siguiente:



15 en donde cada Z está seleccionado de carbonilo, N, NR⁶⁵, O, y S; y R⁶⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C₆-C₁₀, y heteroarilo de 5-10 miembros.

20 "Heteroaralquilo" es un subconjunto de alquilo y heteroarilo, como se define en la presente, y se refiere a un grupo alquilo opcionalmente sustituido, sustituido por un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido.

"Carbociclilo" o "carbocíclico" se refiere a un radical de un grupo de hidrocarburo cíclico no aromático que tiene

desde 3 hasta 10 átomos de carbono en el anillo
 ("carbociclilo C_{3-10} ") y cero heteroátomos en el sistema de
 anillo no aromático. En algunas modalidades, un grupo
 carbociclilo tiene 3 hasta 8 átomos de carbono en el anillo
 5 ("carbociclilo C_{3-8} "). En algunas modalidades, un grupo
 carbociclilo tiene 3 hasta 6 átomos de carbono en el anillo
 ("carbociclilo C_{3-6} "). En algunas modalidades, un grupo
 carbociclilo tiene 3 hasta 6 átomos de carbono en el anillo
 ("carbociclilo C_{3-6} "). En algunas modalidades, un grupo
 10 carbociclilo tiene 5 hasta 10 átomos de carbono en el anillo
 ("carbociclilo C_{5-10} "). Los grupos de carbociclilo C_{3-6}
 ejemplares incluyen, sin limitación, ciclopropilo (C_3),
 ciclopropenilo (C_3), ciclobutilo (C_4), ciclobutenilo (C_4),
 ciclopentilo (C_5), ciclopentenilo (C_5), ciclohexilo (C_6),
 15 ciclohexenilo (C_6), ciclohexadienilo (C_6), y similares. Los
 grupos de carbociclilo C_{3-8} ejemplares incluyen, sin
 limitación, los grupos de carbociclilo C_{3-6} antes mencionados
 así como cicloheptilo (C_7), cicloheptenilo (C_7),
 cicloheptadienilo (C_7), cicloheptatrienilo (C_7), ciclooctilo
 20 (C_8), ciclooctenilo (C_8), biciclo[2.2.1]heptanilo (C_7),
 biciclo[2.2.2]octanilo (C_8), y similares. Los grupos de
 carbociclilo C_{3-1} ejemplares incluyen, sin limitación, los
 grupos de carbociclilo C_{3-8} antes mencionados así como
 ciclononilo (C_9), ciclononenilo (C_9), ciclodecilo (C_{10}),

ciclododecenilo (C_{10}), octahidro-1*H*-indenilo (C_9),
 decahidronaftalenilo (C_{10}), espiro[4.5]decanilo (C_{10}), y
 similares. Como lo ilustran los ejemplos anteriores, en
 ciertas modalidades, el grupo carbociclilo es ya sea
 5 monocíclico ("carbociclilo monocíclico") o contiene un
 sistema de anillo fusionado, puenteado o espiro tal como un
 sistema bicíclico ("carbociclilo bicíclico") y puede ser
 saturado o puede ser parcialmente no saturado. "Carbociclilo"
 también incluye sistemas de anillo en donde el anillo de
 10 carbociclilo, como se definió anteriormente, se fusiona con
 uno o más grupos arilo o heteroarilo en donde el punto de
 enlace está en el anillo de carbociclilo, y en tales casos,
 el número de carbonos continua para designar el número de
 carbonos en el sistema de anillo carbocíclico. A menos que se
 15 especifique de otra manera, cada caso de un grupo
 carbociclilo está independientemente opcionalmente
 sustituido, esto es, no sustituido (un "carbociclilo no
 sustituido") o sustituido (un "carbociclilo sustituido") con
 uno o más sustituyentes. En ciertas modalidades, el grupo
 20 carbociclilo es carbociclilo C_{3-10} no sustituido. En ciertas
 modalidades, el grupo carbociclilo es un carbociclilo C_{3-10}
 sustituido.

En algunas modalidades, "carbociclilo" es un grupo
 carbociclilo saturado, monocíclico que tiene desde 3 hasta 10

átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₃₋₁₀"). En algunas modalidades, un grupo cicloalquilo tiene 3 hasta 8 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₃₋₈"). En algunas modalidades, un grupo cicloalquilo tiene 3 hasta 6 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₃₋₆"). En algunas modalidades, un grupo cicloalquilo tiene 5 hasta 6 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₅₋₆"). En algunas modalidades, un grupo cicloalquilo tiene 5 hasta 10 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₅₋₁₀").

10 Ejemplos de grupos cicloalquilo C₅₋₆ incluyen ciclopentilo (C₅) y ciclohexilo (C₆). Ejemplos de grupos cicloalquilo C₃₋₆ incluyen los grupos cicloalquilo C₅₋₆ antes mencionados así como ciclopropilo (C₃) y ciclobutilo (C₄). Ejemplos de grupos cicloalquilo C₃₋₈ incluyen los grupos cicloalquilo C₃₋₆ antes

15 mencionados así como cicloheptilo (C₇) y ciclooctilo (C₈). A menos que se especifique de otra manera, cada caso de un grupo cicloalquilo está independientemente no sustituido (un "cicloalquilo no sustituido") o sustituido (un "cicloalquilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas

20 modalidades, el grupo cicloalquilo es cicloalquilo C₃₋₁₀ no sustituido. En ciertas modalidades, el grupo cicloalquilo es cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido.

"Heterociclilo" o "heterocíclico" se refiere a un radical de un sistema de anillo no aromático de 3 hasta 10

miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1 hasta 4 heteroátomos en el anillo, en donde cada heteroátomo está independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, azufre, boro, fósforo, y silicio ("heterociclilo de 3-10 miembros"). En los grupos heterociclilo que contienen uno o más átomos de nitrógeno, el punto de enlace puede ser un átomo de carbono o nitrógeno, como la valencia lo permite. Un grupo heterociclilo puede ser ya sea monocíclico ("heterociclilo monocíclico") o un sistema de anillo fusionado, puenteado o espiro tal como un sistema bicíclico ("heterociclilo bicíclico"), y puede ser saturado o puede ser parcialmente no saturado. Los sistemas de anillo bicíclico heterociclilo pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. El "heterociclilo" también incluye sistemas de anillo en donde el anillo de heterociclilo, como se definió anteriormente, se fusiona con uno o más grupos carbociclilos en donde el punto de enlace está en ya sea el anillo carbociclilo o heterociclilo, o sistemas de anillo en donde el anillo de heterociclilo, como se definió anteriormente, se fusiona con uno o más grupos arilo o heteroarilo, en donde el punto de enlace está en el anillo de heterociclilo, y en tales casos, el número de miembros en el anillo continua para designar el número de miembros en el anillo en el sistema de anillo de heterociclilo. A menos que se especifique de otra

manera, cada caso de heterociclilo está independientemente opcionalmente sustituido, esto es, no sustituido (un "heterociclilo no sustituido") o sustituido (un "heterociclilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En
5 ciertas modalidades, el grupo heterociclilo es heterociclilo de 3-10 miembros no sustituido. En ciertas modalidades, el grupo heterociclilo es heterociclilo de 3-10 miembros sustituido.

En algunas modalidades, un grupo heterociclilo es un
10 sistema de anillo no aromático de 5-10 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1-4 heteroátomos en el anillo, en donde cada heteroátomo está independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, azufre, boro, fósforo, y silicio ("heterociclilo de 5-10 miembros"). En algunas
15 modalidades, un grupo heterociclilo es un sistema de anillo no aromático de 5-8 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1-4 heteroátomos en el anillo, en donde cada heteroátomo está independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, y azufre ("heterociclilo de 5-8
20 miembros"). En algunas modalidades, un grupo heterociclilo es un sistema de anillo no aromático de 5-6 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1-4 heteroátomos en el anillo, en donde cada heteroátomo está independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, y azufre ("heterociclilo

de 5-6 miembros"). En algunas modalidades, el heterociclilo de 5-6 miembros tiene 1-3 heteroátomos en el anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas modalidades, el heterociclilo de 5-6 miembros tiene 1-2
5 heteroátomos en el anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas modalidades, el heterociclilo de 5-6 miembros tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno, y azufre.

Los grupos heterociclicos de 3 miembros ejemplares que
10 contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azirdinilo, oxiranilo, tiorenilo. Los grupos heterociclilo de 4 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azetidino, oxetanilo y tietanilo. Los grupos heterociclilo de 5 miembros ejemplares que contienen
15 un heteroátomo incluyen, sin limitación, tetrahydrofurano, dihydrofurano, tetrahydrothiopheno, dihydrothiopheno, pirrolidinilo, dihydropirrolilo y pirrolil-2,5-diona. Los grupos heterociclilo de 5 miembros ejemplares que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, dioxolanilo, oxasulfuranilo, diasulfuranilo, y oxazolidin-2-ona. Los
20 grupos heterociclilo de 5 miembros ejemplares que contienen tres heteroátomos incluyen, sin limitación, triazolinilo, oxadiazolinilo, y tiadiazolinilo. Los grupos de heterociclilo de 6 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo

incluyen, sin limitación, piperidinilo, tetrahidropiranoilo, dihidropiridinilo, y tianilo. Los grupos de heterociclilo de 6 miembros ejemplares que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, piperazinilo, morfolinilo, 5 ditianilo, dioxanilo. Los grupos de heterociclilo de 6 miembros ejemplares que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, triazinanilo. Los grupos de heterociclilo de 7 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azepanilo, oxepanilo y tiepanilo. Los grupos 10 de heterociclilo de 8 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azocanilo, oxecanilo y tiocanilo. Los grupos de heterociclilo de 5 miembros ejemplares fusionados a un anillo de arilo C₆ (también se refiere en la presente como un anillo heterocíclico 5,6- 15 bicíclico) incluyen, sin limitación, indolinilo, isoindolinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotienilo, benzoxazolinonilo, y similares. Los grupos heterociclilo de 6 miembros ejemplares fusionados a un anillo de arilo (también se refiere en la presente como un anillo heterocíclico 6,6- 20 bicíclico) incluyen, sin limitación, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, y similares.

"Hetero" cuando se usa para describir un compuesto o un grupo presente en un compuesto significa que uno o más átomos de carbono en el compuesto o grupo se han reemplazado por un

heteroátomo de nitrógeno, oxígeno, o azufre. Hetero se puede aplicar a cualquiera de los grupos hidrocarbilos descritos anteriormente tal como alquilo, *por ejemplo*, heteroalquilo, cicloalquilo, *por ejemplo*, heterociclilo, arilo, *por ejemplo*,
 5 heteroarilo, cicloalquenilo, *por ejemplo*, cicloheteroalquenilo, y similares que tiene desde 1 hasta 5, y particularmente desde 1 hasta 3 heteroátomos.

"Acilo" se refiere a un radical $-C(O)R^{20}$, donde R^{20} es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo
 10 sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, carbociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido, como se define en la presente. "Alcanoilo" es un grupo acilo en
 15 donde R^{20} es un grupo diferente de hidrógeno. Los grupos acilo representativos incluyen, pero no se limitan a, formilo ($-CHO$), acetilo ($-C(=O)CH_3$), ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, benzoilo ($-C(=O)Ph$), bencilcarbonilo ($-C(=O)CH_2Ph$), $-C(O)$ -alquilo C_1-C_8 , $-C(O)$ -
 20 $(CH_2)_t$ (arilo C_6-C_{10}), $-C(O)-(CH_2)_t$ (heteroarilo de 5-10 miembros), $-C(O)-(CH_2)_t$ (cicloalquilo C_3-C_{10}), y $-C(O)-(CH_2)_t$ (heterociclilo de 4-10 miembros), en donde t es un entero desde 0 hasta 4. En ciertas modalidades, R^{21} es alquilo C_1-C_8 , sustituido con halo o hidroxilo; o cicloalquilo C_3-C_{10} ,

heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C₆-C₁₀, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con alquilo C₁-C₄ no sustituido, halo, alcoxi C₁-C₄ no sustituido, haloalquilo C₁-C₄ no sustituido, hidroxialquilo C₁-C₄ no sustituido, o haloalcoxi C₁-C₄ no sustituido o hidroxí.

"Alcoxi" se refiere al grupo -OR²⁹ donde R²⁹ es alquilo sustituido o no sustituido, alquénilo sustituido o no sustituido, alquínilo sustituido o no sustituido, carbociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. Los grupos alcoxi particulares son metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, tert-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi, y 1,2-dimetilbutoxi. Los grupos alcoxi particulares son alcoxi inferior, esto es con entre 1 y 6 átomos de carbono. Los grupos alcoxi particulares adicionales tienen entre 1 y 4 átomos de carbono.

En ciertas modalidades, R²⁹ es un grupo que tiene 1 o más sustituyentes, por ejemplo desde 1 hasta 5 sustituyentes, y particularmente desde 1 hasta 3 sustituyentes, en particular 1 sustituyente, seleccionado del grupo que consiste de amino, amino sustituido, arilo C₆-C₁₀, ariloxi, carboxilo, ciano, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 4-10 miembros, halógeno,

heteroarilo de 5-10 miembros, hidroxilo, nitro, tioalcoxi, tioariloxi, tiol, alquil-S(O)-, aril-S(O)-, alquil-S(O)₂- y aril-S(O)₂-. Los grupos de 'alcoxi sustituido' ejemplares incluyen, pero no se limitan a, -O-(CH₂)_t(arilo C₆-C₁₀), -O-(CH₂)_t(heteroarilo de 5-10 miembros), -O-(CH₂)_t(cicloalquilo C₃-C₁₀), y -O-(CH₂)_t(heterociclilo de 4-10 miembros), en donde t es un entero desde 0 hasta 4 y cualquiera de los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo presentes, pueden ellos mismos estar sustituidos por alquilo C₁-C₄ no sustituido, halo, alcoxi C₁-C₄ no sustituido, haloalquilo C₁-C₄ no sustituido, hidroxialquilo C₁-C₄ no sustituido, o haloalcoxi C₁-C₄ no sustituido o hidroxilo. Los grupos de 'alcoxi sustituido' ejemplares particulares son -OCF₃, -OCH₂CF₃, -OCH₂Ph, -OCH₂-ciclopropilo, -OCH₂CH₂OH, y -OCH₂CH₂NMe₂.

"Amino" se refiere al radical -NH₂.

"Amino sustituido" se refiere a un grupo amino de la fórmula -N(R³⁸)₂ en donde R³⁸ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, carbociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, o un grupo protector de amino, en donde al menos uno de R³⁸ no es un hidrógeno. En ciertas modalidades, cada

R^{38} está independientemente seleccionado de hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , alquenilo C_3-C_8 , alquinilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros, o cicloalquilo C_3-C_{10} ; o alquilo C_1-C_8 , sustituido con halo o
 5 hidroxilo; alquenilo C_3-C_8 , sustituido con halo o hidroxilo; alquinilo C_3-C_8 , sustituido con halo o hidroxilo, o -
 $(CH_2)_t$ (arilo C_6-C_{10}), $-(CH_2)_t$ (heteroarilo de 5-10 miembros), -
 $(CH_2)_t$ (cicloalquilo C_3-C_{10}), o $-(CH_2)_t$ (heterociclilo de 4-10
 miembros), en donde t es un entero entre 0 y 8, cada uno de
 10 los cuales está sustituido por alquilo C_1-C_4 no sustituido, halo, alcoxi C_1-C_4 no sustituido, haloalquilo C_1-C_4 no sustituido, hidroxialquilo C_1-C_4 no sustituido, o haloalcoxi C_1-C_4 no sustituido o hidroxilo; o ambos grupos R^{38} se unen para formar un grupo alquilenilo.

15 Los grupos de "amino sustituido" ejemplares incluyen, pero no se limitan a, $-NR^{39}$ -alquilo C_1-C_8 , $-NR^{39}-(CH_2)_t$ (arilo C_6-C_{10}), $-NR^{39}-(CH_2)_t$ (heteroarilo de 5-10 miembros), $-NR^{39}-(CH_2)_t$ (cicloalquilo C_3-C_{10}), y $-NR^{39}-(CH_2)_t$ (heterociclilo de 4-
 10 miembros), en donde t es un entero desde 0 hasta 4, por ejemplo 1 o 2, cada R^{39} independientemente representa H o alquilo C_1-C_8 ; y cualquiera de los grupos alquilo presentes, pueden ellos mismos estar sustituidos por halo, amino sustituido o no sustituido, o hidroxilo; y cualquiera de los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterociclilo

presentes, pueden ellos mismos estar sustituidos por alquilo C₁-C₄ no sustituido, halo, alcoxi C₁-C₄ no sustituido, haloalquilo C₁-C₄ no sustituido, hidroxialquilo C₁-C₄ no sustituido, o haloalcoxi C₁-C₄ no sustituido o hidroxilo. Para
 5 evitar dudas el término 'amino sustituido' incluye los grupos alquilamino, alquilamino sustituido, alquilarilamino, alquilarilamino sustituido, arilamino, arilamino sustituido, dialquilamino, y dialquilamino sustituido como se define abajo. El amino sustituido abarca ambos grupos amino
 10 monosustituido y amino disustituido.

"Carboxi" se refiere al radical -C(O)OH.

"Ciano" se refiere al radical -CN.

"Halo" o "halógeno" se refiere a fluoro (F), cloro (Cl), bromo (Br), y yodo (I). En ciertas modalidades, el grupo halo
 15 es ya sea fluoro o cloro.

"Hidroxilo" se refiere al radical -OH.

"Nitro" se refiere al radical -NO₂.

"Cicloalquilalquilo" se refiere a un radical alquilo en el cual el grupo alquilo está sustituido con un grupo
 20 cicloalquilo. Los grupos cicloalquilalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopropilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilometilo, ciclooctilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutiletilo, ciclopropiletilo, ciclohexiletilo, cicloheptiloetilo, y

ciclooctiletilo, y similares.

"Heterocicliclilalquilo" se refiere a un radical alquilo en el cual el grupo alquilo está sustituido con un grupo heterocicliclilo. Los grupos heterocicliclilalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, pirrolidinilmetilo, piperidinilmetilo, piperazinilmetilo, morfolinilmetilo, pirrolidiniletilo, piperidiniletilo, piperaziniletilo, morfoliniletilo, y similares.

El grupo "heterocicliclilo que contiene nitrógeno" significa un grupo cíclico no aromático de 4 hasta 7 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno, por ejemplo, pero sin limitación, morfolina, piperidina (*por ejemplo* 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), pirrolidina (*por ejemplo* 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), azetidina, pirrolidona, imidazolina, imidazolidinona, 2-pirazolina, pirazolidina, piperazina, y piperazinas de N-alquilo tal como piperazina de N-metilo. Los ejemplos particulares incluyen azetidina, piperidona y piperazona.

"Tioqueto" se refiere al grupo =S.

Los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, carbocicliclilo, heterocicliclilo, arilo, y heteroarilo, como se define en la presente, están opcionalmente sustituidos (*por ejemplo*, grupo alquilo "sustituido" o "no sustituido", alquenilo "sustituido" o "no sustituido", alquinilo "sustituido" o "no

sustituido", carbociclilo "sustituido" o "no sustituido", heterociclilo "sustituido" o "no sustituido", arilo "sustituido" o "no sustituido" o heteroarilo "sustituido" o "no sustituido"). En general, el término "sustituido", ya sea precedido por el término "opcionalmente" o no, significa que al menos un hidrógeno presente en un grupo (*por ejemplo*, un átomo de carbono o nitrógeno) se reemplaza con un sustituyente permitido, *por ejemplo*, un sustituyente que tras la sustitución resulta en un compuesto estable, *por ejemplo*, un compuesto que no experimenta transformación espontánea tal como por reordenamiento, ciclización, eliminación, u otra reacción. A menos que se indique de otra manera, un grupo "sustituido" tiene un sustituyente en uno o más posiciones sustituibles del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada está sustituida, el sustituyente es ya sea el mismo o diferente en cada posición. El término "sustituido" se contempla para incluir sustitución con todos los sustituyentes permitidos de compuestos orgánicos, cualquiera de los sustituyentes descritos en la presente que resultan en la formación de un compuesto estable. La presente invención contempla cualquiera y todas de tales combinaciones con objeto de llegar en un compuesto estable. Para propósitos de esta invención, los heteroátomos tal como nitrógeno pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente

adecuado como se describe en la presente que satisface las valencias de los heteroátomos y resulta en la formación de una porción estable.

Los sustituyentes de átomo de carbono ejemplares
 5 incluyen, pero no se limitan a, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{ON}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_3^+\text{X}^-$, $-\text{N}(\text{OR}^{\text{cc}})\text{R}^{\text{bb}}$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SSR}^{\text{cc}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CHO}$, $-\text{C}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{Si}(\text{R}^{\text{aa}})_3$, $-\text{OSi}(\text{R}^{\text{aa}})_3$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$, $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_3$, $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_3$, $-\text{B}(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{B}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{BR}^{\text{aa}}(\text{OR}^{\text{cc}})$, alquilo C_{1-10} , perhaloalquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , carbociclilo C_{3-10} , heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C_{6-14} , y heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo está independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd} ;

o dos hidrógenos geminales en un átomo de carbono se reemplazan con el grupo $=O$, $=S$, $=NN(R^{bb})_2$, $=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}$, $=NNR^{bb}S(=O)_2R^{aa}$, $=NR^{bb}$, o $=NOR^{cc}$;

cada caso de R^{aa} es, independientemente, seleccionado de
 5 alquilo C_{1-10} , perhaloalquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , carbociclilo C_{3-10} , heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C_{6-14} , y heteroarilo de 5-14 miembros, o dos grupos R^{aa} se unen para formar un heterociclilo de 3-14 miembros o anillo de heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada alquilo,
 10 alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo está independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd} ;

cada caso de R^{bb} es, independientemente, seleccionado de
 hidrógeno, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-CN$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$,
 15 $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$, $-P(=O)(NR^{cc})_2$, alquilo C_{1-10} , perhaloalquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , carbociclilo C_{3-10} , heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C_{6-14} ,
 20 y heteroarilo de 5-14 miembros, o dos grupos R^{bb} se unen para formar un heterociclilo de 3-14 miembros o anillo de heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo está independientemente sustituido con 0, 1, 2,

3, 4, o 5 grupos R^{dd} ;

cada caso de R^{cc} es, independientemente, seleccionado de hidrógeno, alquilo C_{1-10} , perhaloalquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , carbociclilo C_{3-10} , heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C_{6-14} , y heteroarilo de 5-14 miembros, o dos grupos R^{cc} se unen para formar un anillo heterociclilo de 3-14 miembros o heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo está independientemente sustituido con

0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd} ;

cada caso de R^{dd} es, independientemente, seleccionado de halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OR^{ee}$, $-ON(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_3^+X^-$, $-N(OR^{ee})R^{ff}$, $-SH$, $-SR^{ee}$, $-SSR^{ee}$, $-C(=O)R^{ee}$, $-CO_2H$, $-CO_2R^{ee}$, $-OC(=O)R^{ee}$, $-OCO_2R^{ee}$, $-C(=O)N(R^{ff})_2$, $-OC(=O)N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$, $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$, $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$, $-C(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}SO_2R^{ee}$, $-SO_2N(R^{ff})_2$, $-SO_2R^{ee}$, $-SO_2OR^{ee}$, $-OSO_2R^{ee}$, $-S(=O)R^{ee}$, $-Si(R^{ee})_3$, $-OSi(R^{ee})_3$, $-C(=S)N(R^{ff})_2$, $-C(=O)SR^{ee}$, $-C(=S)SR^{ee}$, $-SC(=S)SR^{ee}$, $-P(=O)_2R^{ee}$, $-P(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(OR^{ee})_2$, alquilo C_{1-6} , perhaloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , carbociclilo C_{3-10} , heterociclilo de 3-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y

heteroarilo está independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{gg} , o dos sustituyentes de R^{dd} geminal se pueden unir para formar $=O$ o $=S$;

5 cada caso de R^{ee} está, independientemente, seleccionado de alquilo C_{1-6} , perhaloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclilo C_{3-10} , arilo C_{6-10} , heterociclilo de 3-10 miembros, y heteroarilo de 3-10 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo está independientemente sustituido con
10 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{gg} ;

cada caso de R^{ff} está, independientemente, seleccionado de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , perhaloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclilo C_{3-10} , heterociclilo de 3-10 miembros, arilo C_{6-10} y heteroarilo de 5-10 miembros, o dos
15 grupos R^{ff} se unen para formar un anillo de heterociclilo de 3-14 miembros o de heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo está independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{gg} ; y

20 cada caso de R^{gg} es, independientemente, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-Oalquilo C_{1-6}$, $-ON(alquilo C_{1-6})_2$, $-N(alquilo C_{1-6})_2$, $-N(alquilo C_{1-6})_3^+X^-$, $-NH(alquilo C_{1-6})_2^+X^-$, $-NH_2(alquilo C_{1-6})^+X^-$, $-NH_3^+X^-$, $-N(Oalquilo C_{1-6})(alquilo C_{1-6})$, $-N(OH)(alquilo C_{1-6})$, $-NH(OH)$, $-SH$, $-Salquilo C_{1-6}$, $-SS(alquilo$

C_{1-6} , $-C(=O)(\text{alquilo } C_{1-6})$, $-CO_2H$, $-CO_2(\text{alquilo } C_{1-6})$, $-$
 $OC(=O)(\text{alquilo } C_{1-6})$, $-OCO_2(\text{alquilo } C_{1-6})$, $-C(=O)NH_2$, $-$
 $C(=O)N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$, $-OC(=O)NH(\text{alquilo } C_{1-6})$, $-$
 $NHC(=O)(\text{alquilo } C_{1-6})$, $-N(\text{alquilo } C_{1-6})C(=O)(\text{alquilo } C_{1-6})$, $-$
5 $NHCO_2(\text{alquilo } C_{1-6})$, $-NHC(=O)N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$, $-$
 $NHC(=O)NH(\text{alquilo } C_{1-6})$, $-NHC(=O)NH_2$, $-C(=NH)O(\text{alquilo } C_{1-6})$, $-$
 $OC(=NH)(\text{alquilo } C_{1-6})$, $-OC(=NH)O(\text{alquilo } C_{1-6})$, $-C(=NH)N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$,
 $-C(=NH)NH(\text{alquilo } C_{1-6})$, $-C(=NH)NH_2$, $-OC(=NH)N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$,
 $-OC(NH)NH(\text{alquilo } C_{1-6})$, $-OC(NH)NH_2$, $-NHC(NH)N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$,
10 $-NHC(=NH)NH_2$, $-NHSO_2(\text{alquilo } C_{1-6})$, $-SO_2N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$,
 $-SO_2NH(\text{alquilo } C_{1-6})$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2\text{alquilo } C_{1-6}$, $-SO_2O(\text{alquilo } C_{1-6})$,
 $-OSO_2\text{alquilo } C_{1-6}$, $-SO\text{alquilo } C_{1-6}$, $-Si(\text{alquilo } C_{1-6})_3$, $-$
 $OSi(\text{alquilo } C_{1-6})_3$, $-C(=S)N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$, $C(=S)NH(\text{alquilo } C_{1-6})$,
 $C(=S)NH_2$, $-C(=O)S(\text{alquilo } C_{1-6})$, $-C(=S)S\text{alquilo } C_{1-6}$, $-$
15 $SC(=S)S\text{alquilo } C_{1-6}$, $-P(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-6})$, $-P(=O)(\text{alquilo } C_{1-6})_2$,
 $-OP(=O)(\text{alquilo } C_{1-6})_2$, $-OP(=O)O(\text{alquilo } C_{1-6})_2$, $\text{alquilo } C_{1-6}$,
 $\text{perhaloalquilo } C_{1-6}$, $\text{alquenilo } C_{2-6}$, $\text{alquinilo } C_{2-6}$,
 $\text{carbociclilo } C_{3-10}$, $\text{arilo } C_{6-10}$, $\text{heterociclilo de 3-10 miembros}$,
 $\text{heteroarilo de 5-10 miembros}$; o dos sustituyentes de R^{gg}
20 geminal se pueden unir para formar $=O$ o $=S$; en donde X^- es un
contraión.

Un "contraión" o "contraión aniónico" es un grupo
 cargado negativamente asociado con un grupo amino cuaternario
 catiónico con objeto de mantener la neutralidad electrónica.

Los contraiones ejemplares incluyen iones de haluro (*por ejemplo*, F^- , Cl^- , Br^- , I^-), iones de NO_3^- , ClO_4^- , OH^- , $H_2PO_4^-$, HSO_4^- , SO_4^{2-} sulfonato (*por ejemplo*, metansulfonato, trifluorometanosulfonato, p-toluenosulfonato, bencenosulfonato, 10-alcanfor sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, naftaleno-1-ácido sulfónico-5-sulfonato, etan-1-ácido sulfónico-2-sulfonato, y similares), y iones de carboxilato (*por ejemplo*, acetato, etanoato, propanoato, benzoato, glicerato, lactato, tartrato, glicolato, y similares).

Los átomos de nitrógeno pueden estar sustituidos o no sustituidos como la valencia lo permita, e incluyen átomos de nitrógeno primarios, secundarios, terciarios, y cuaternarios. Los sustituyentes de átomo de nitrógeno ejemplares incluyen, pero no se limitan a, hidrógeno, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-CN$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$, $-P(=O)(NR^{cc})_2$, alquilo C_{1-10} , perhaloalquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , carbociclilo C_{3-10} , heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C_{6-14} , y heteroarilo de 5-14 miembros, o dos grupos R^{cc} enlazados a un átomo de nitrógeno se unen para formar un anillo heterociclilo de 3-14 miembros o heteroarilo de 5-14

miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo está independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{dd} , y en donde R^{aa} , R^{bb} , R^{cc} y R^{dd} son como se definió
5 anteriormente.

Estos y otros sustituyentes ejemplares se describen en más detalle en la Descripción Detallada, Ejemplos, y Reivindicaciones. La invención no se pretende que se limite de ninguna manera por las listas ejemplares anteriores de
10 sustituyentes.

Otras definiciones

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que están, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuadas para usar en contacto con los tejidos de
15 humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, y son acordes con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, Berge et al., describe sales
20 farmacéuticamente aceptables en detalle en *J. Pharmaceutical Sciences* (1977) 66:1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen aquellas derivadas de bases y ácidos inorgánicos y orgánicos adecuados. Los ejemplos de sales de adición ácida no tóxicas,

farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tal como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o al usar otros métodos usados en la técnica tal como intercambio de ion. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metal alcalino, metal alcalinotérreo, amonio y $N^+(\text{alquilo } C_{1-4})_4$. Las sales alcalinas o de metal alcalinotérreo representativas

incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando es apropiado, amonio no tóxico, amonio cuaternario, y cationes de amina formados usando contraiones tal como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, 5 nitrato, alquilo inferior sulfonato, y sulfonato de arilo.

Un "sujeto" al cual la administración se contempla incluye, pero no se limita a, humanos (esto es, un hombre o mujer de cualquier grupo de edad, *por ejemplo*, un sujeto 10 pediátrico (*por ejemplo*, infante, niño, adolescente) o sujeto adulto (*por ejemplo*, adulto joven, adulto de edad media o adulto mayor)) y/o un animal no humano, *por ejemplo*, un mamífero tal como primates (*por ejemplo*, monos cynomolgus, monos rhesus), ganado, cerdos, caballos, ovejas, cabras, 15 roedores, gatos, y/o perros. En ciertas modalidades, el sujeto es un humano. En ciertas modalidades, el sujeto es un animal no humano. Los términos "humano", "paciente", y "sujeto" se usan intercambiabilmente en la presente.

Enfermedad, trastorno, y afección se usan 20 intercambiabilmente en la presente.

Como se usa en la presente, y a menos que se especifique de otra manera, los términos "trata", "tratar" y "tratamiento" contemplan una acción que ocurre mientras un sujeto está sufriendo de la enfermedad, trastorno o afección

especificada, lo cual reduce la severidad de la enfermedad, trastorno o afección, o retardar o reducir la progresión de la enfermedad, trastorno o afección ("tratamiento terapéutico"), y también contempla una acción que ocurre
5 antes que un sujeto comience a sufrir de la enfermedad, trastorno o afección especificada ("tratamiento profiláctico").

En general, la "cantidad efectiva" de un compuesto se refiere a una cantidad suficiente para provocar la respuesta
10 biológica deseada. Como apreciarán aquellos de experiencia ordinaria en esta técnica, la cantidad efectiva de un compuesto de la invención puede variar dependiendo de tales factores como el punto final biológico deseado, la farmacocinética del compuesto, la enfermedad que se trata, el
15 modo de administración, y la edad, salud, y condición del sujeto. Una cantidad efectiva abarca tratamiento terapéutico y profiláctico.

Como se usa en la presente, y a menos que se especifique de otra manera, una "cantidad terapéuticamente efectiva" de
20 un compuesto es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección, o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad, trastorno o afección. Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto

significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otras terapias, que proporcionan un beneficio terapéutico en el tratamiento de la enfermedad, trastorno o afección. El término "cantidad terapéuticamente efectiva" puede abarcar una cantidad que mejora terapia general, reduce o evita síntomas o causas de la enfermedad o afección, o mejora la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

Como se usa en la presente, y a menos que se especifique de otra manera, una "cantidad profilácticamente efectiva" de un compuesto es una cantidad suficiente para evitar una enfermedad, trastorno o afección, o uno o más síntomas asociados con la enfermedad, trastorno o afección, o evitar su recurrencia. Una cantidad profilácticamente efectiva de un compuesto significa una cantidad de un agente terapéutico, solo o en combinación con otros agentes, que proporcionan un beneficio profiláctico en la prevención de la enfermedad, trastorno o afección. El término "cantidad profilácticamente efectiva" puede abarcar una cantidad que mejora la profilaxis general o mejora la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

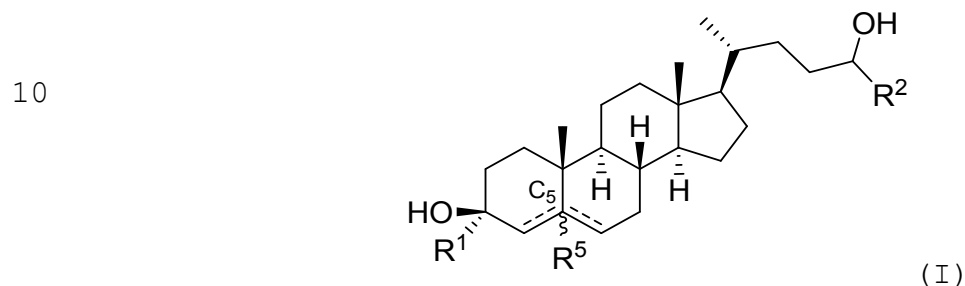
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Como generalmente se describe en la presente, la presente invención proporciona oxiesteroides útiles para prevenir y/o tratar un intervalo amplio de trastornos, que incluyen, pero

no limitan a, trastornos mediados por NMDA. Estos compuestos se espera que muestren potencia *in vivo* mejorada, propiedades farmacocinéticas (PK), biodisponibilidad oral, capacidad de formulación, estabilidad, y/o seguridad en comparación con
 5 otros oxiesteroles.

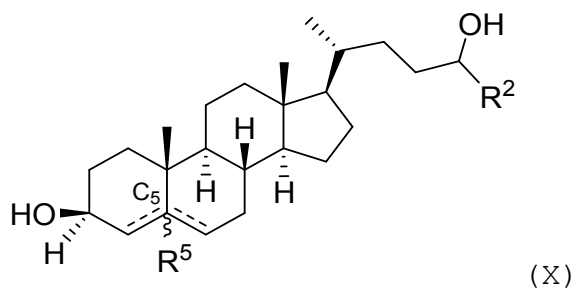
Compuestos

En un aspecto, la presente invención presenta un compuesto de la Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde: R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; R² es alquilo C₁₋₆,
 15 carbociclilo, o heterociclilo; R⁵ está ausente o hidrógeno; y
 --- representa un enlace simple o doble, en donde cuando un
 --- es un enlace doble, el otro --- es un enlace simple y R⁵
 está ausente.

20 En algunas modalidades, R¹ es hidrógeno. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (X):



5

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde: R^2 es alquilo C_{1-6} , carbociclilo, o heterociclilo; R^5 está ausente o hidrógeno; y --- representa un enlace simple o doble, en donde cuando uno --- es un enlace doble, el otro --- es un enlace simple y R^5 está ausente.

10

En algunas modalidades, R^1 es alquilo C_{1-6} . En algunas modalidades, R^1 es alquilo C_{1-6} sustituido. En algunas modalidades, R^1 es alquilo C_{1-6} no sustituido. En algunas modalidades, R^1 es metilo (por ejemplo, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$ o $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$), etilo, o isopropilo.

15

En algunas modalidades, R^1 es metilo (por ejemplo, $-\text{CH}_3$) o etilo (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$).

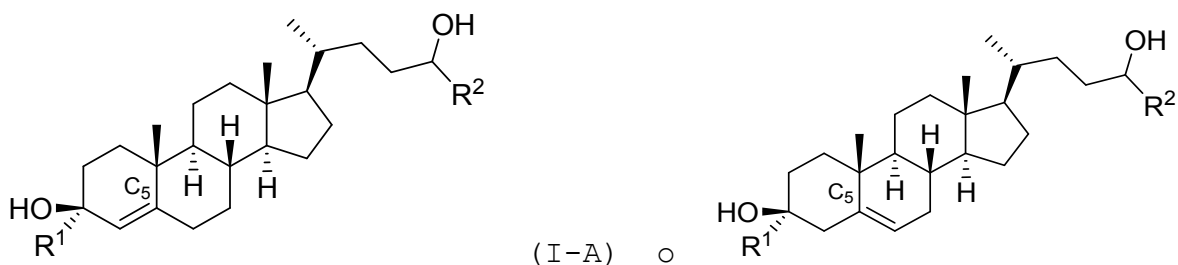
20

En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_{1-6} o carbociclilo. En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_{1-6} sustituido. En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_{1-6} no sustituido. En algunas modalidades, R^2 es metilo (por ejemplo, $-\text{CH}_3$), etilo (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)$), isopropilo, tertbutilo, o ciclopropilo. En algunas modalidades, R^2 es haloalquilo. En algunas

modalidades, R^2 es $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ o $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CF}_3)$. En algunas modalidades, R^1 y R^2 son alquilo C_{1-6} . En algunas modalidades, R^1 es alquilo C_{1-6} y R^2 es alquilo C_{1-6} , carbociclilo, o heterociclilo. En algunas modalidades, R^1 es metilo o etilo, y R^2 es alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido (*por ejemplo*, haloalquilo). En algunas modalidades, R^1 es metilo o etilo, y R^2 es carbociclilo, o heterociclilo.

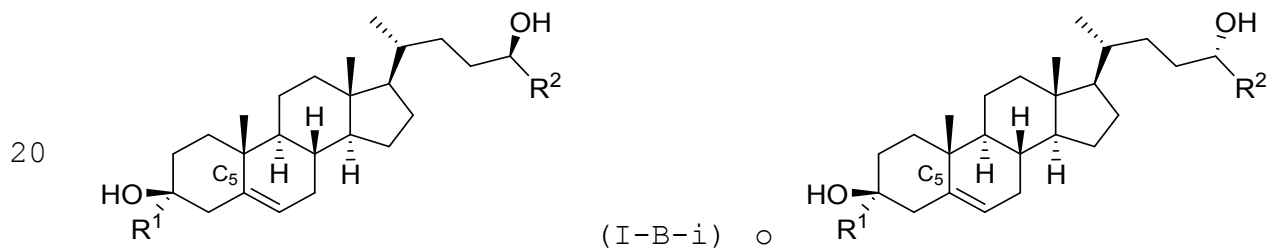
En algunas modalidades, --- representa un enlace simple.

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (I-A) o Fórmula (I-B):



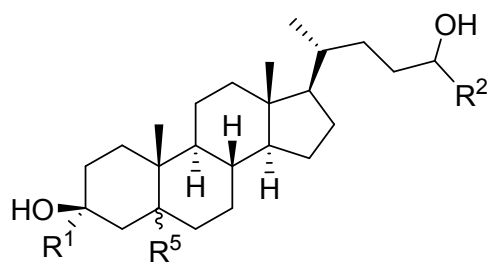
(I-B).

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (I-B-i) o Fórmula (I-B-ii):



(I-B-ii).

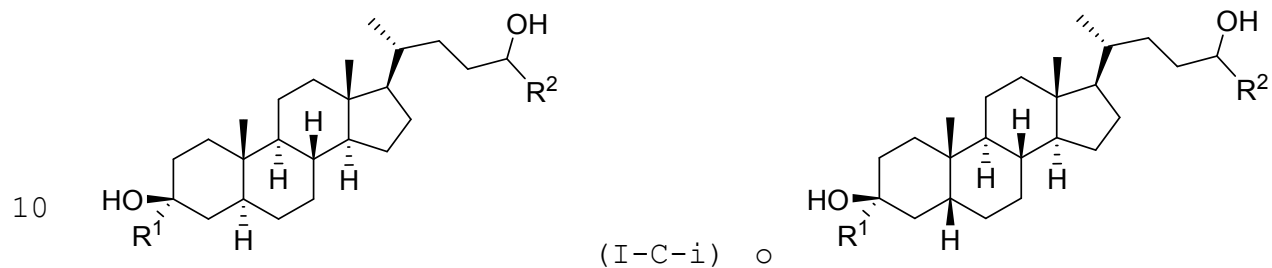
En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (I-C):



(I-C).

5

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I-C) es un compuesto de la Fórmula (I-C-i) o (I-C-ii):

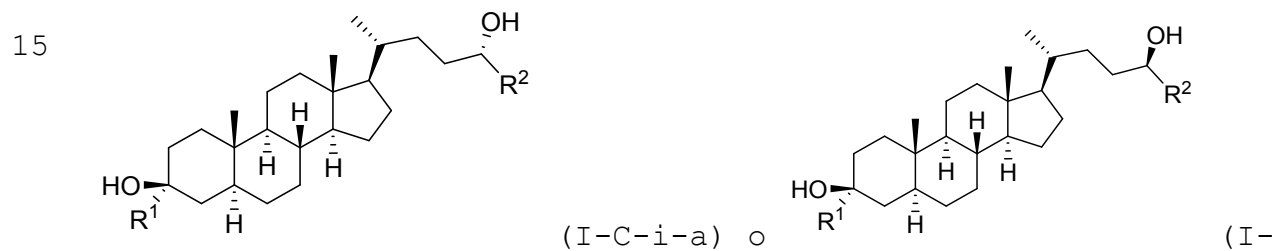


10

(I-C-i) o

(I-C-ii).

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I-C-i) es un compuesto de la Fórmula (I-C-i-a) o (I-C-i-b):



15

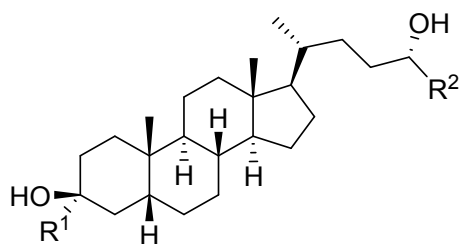
(I-C-i-a) o

(I-

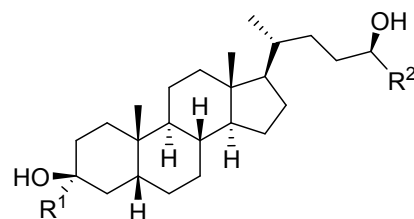
C-i-b).

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I-C-ii) es un compuesto de la Fórmula (I-C-ii-a) o (I-C-ii-b):

20



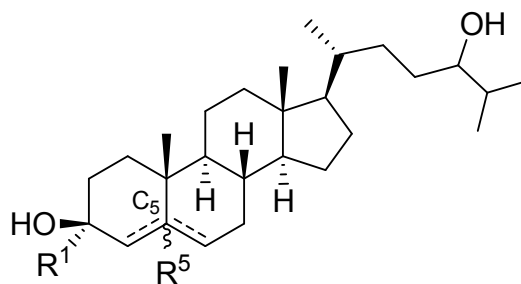
(I-C-ii-a) o



5 (I-C-ii-b).

En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_{1-6} . En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_{1-6} sustituido. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (II):

10

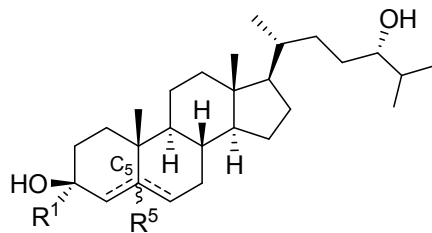


(II),

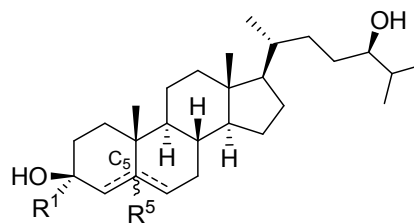
15 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (II) es un compuesto de la Fórmula (II-A) o Fórmula (II-B):

20

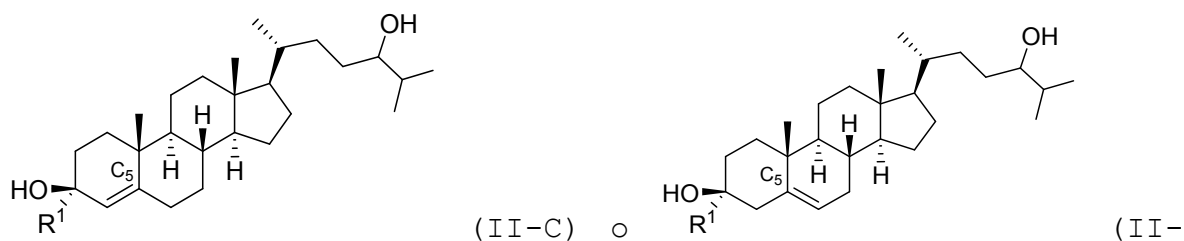


(II-A) o



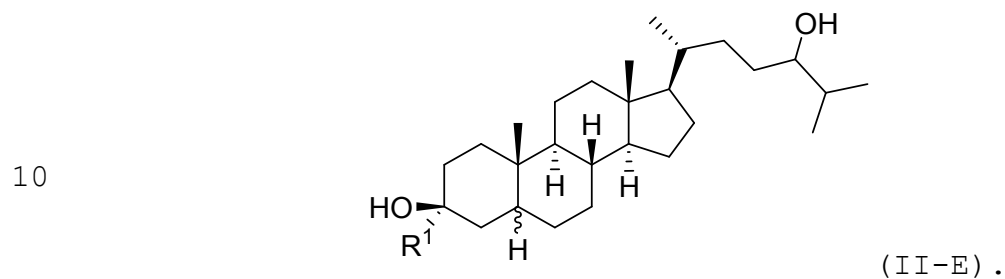
(II-B).

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (II) es un compuesto de la Fórmula (II-C) o Fórmula (II-D):

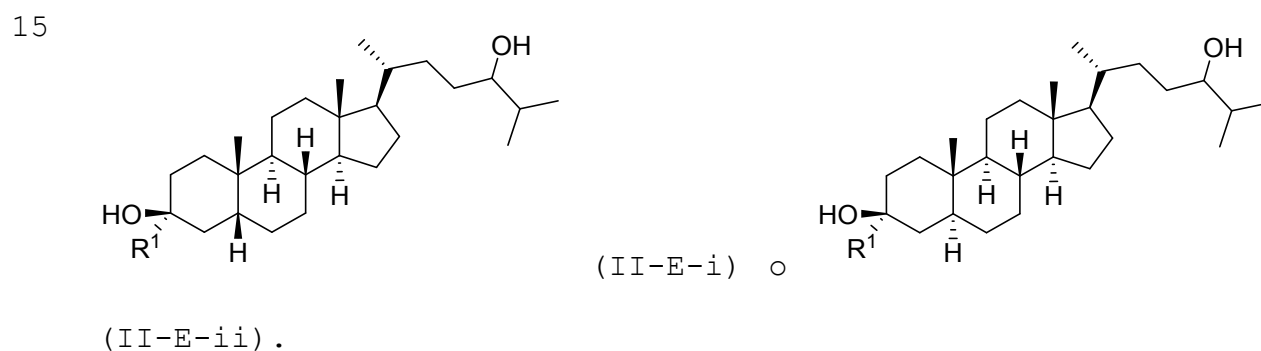


5 D) .

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (II) es un compuesto de la Fórmula (II-E):

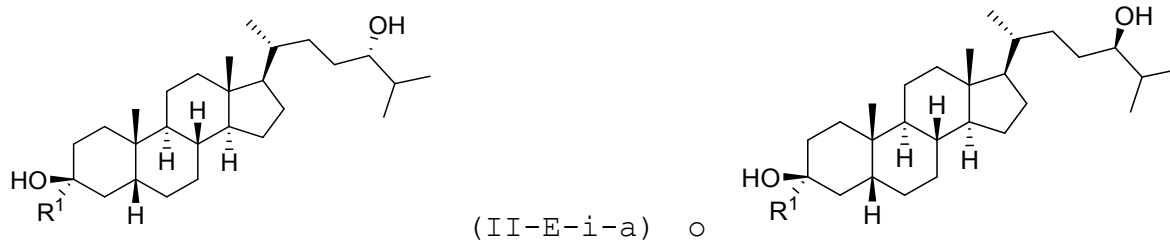


En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (II-E) es un compuesto de la Fórmula (II-E-i) o Fórmula (II-E-ii):



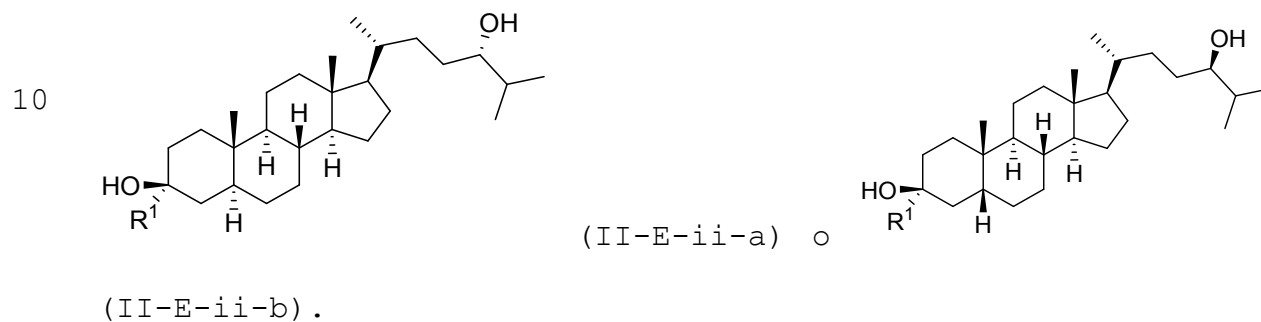
20

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (II-E-i) es un compuesto de la Fórmula (II-E-i-a) o Fórmula (II-E-i-b):



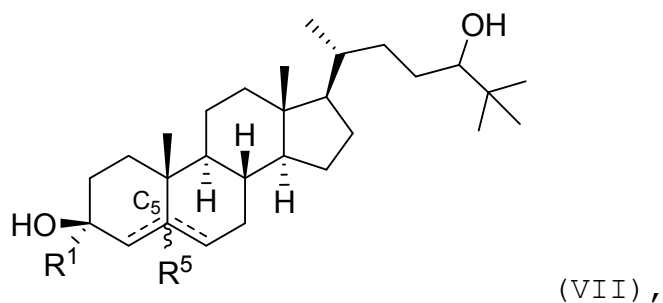
5 (II-E-i-b).

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (II-E-ii) es un compuesto de la Fórmula (II-E-ii-a) o Fórmula (II-E-ii-b):



En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I)

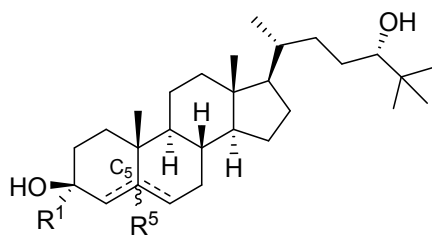
15 es un compuesto de la Fórmula (VII):



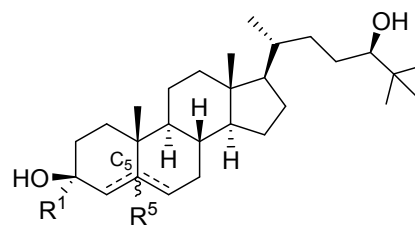
20

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (VII) es un compuesto de la Fórmula (VII-A) o Fórmula (VII-B):

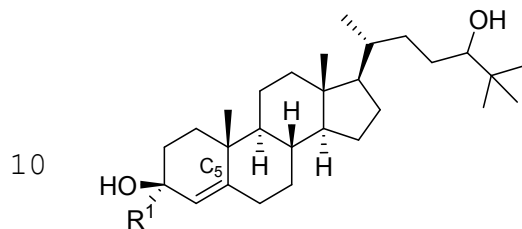


(VII-A) o

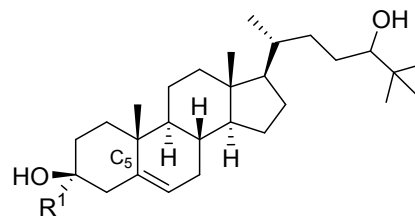


5 (VII-B) .

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (VII) es un compuesto de la Fórmula (VII-C) o Fórmula (VII-D):

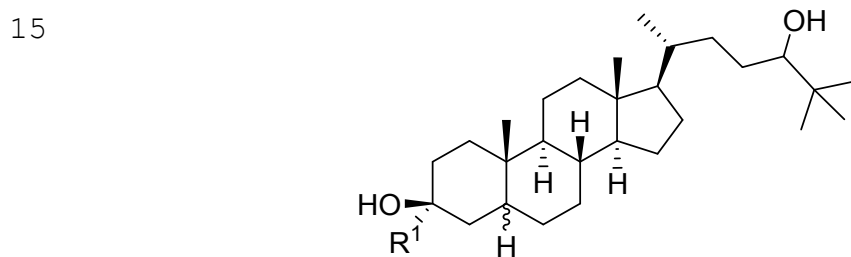


(VII-C) o



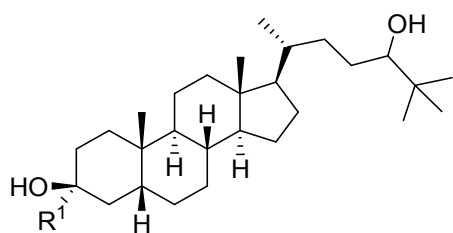
(VII-D) .

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (VII) es un compuesto de la Fórmula (VII-E):

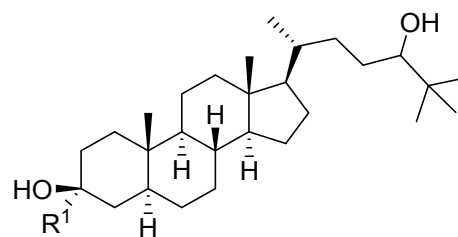


(VII-E) .

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (VII-E) es un compuesto de la Fórmula (VII-E-i) o Fórmula (VII-E-ii):

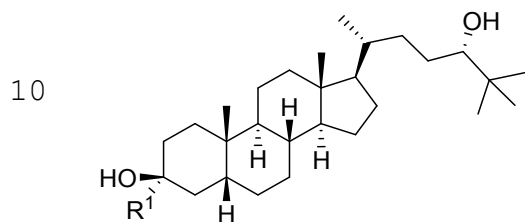


(VII-E-i) o

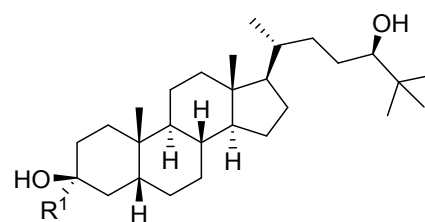


5 (VII-E-ii).

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (VII-E-i) es un compuesto de la Fórmula (VII-E-i-a) o Fórmula (VII-E-i-b):

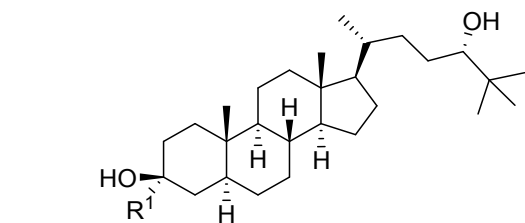


(VII-E-i-a) o

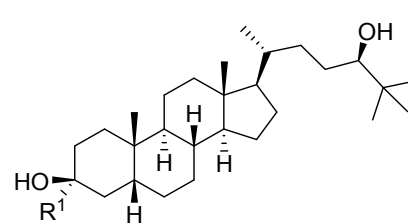


(VII-E-i-b).

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (VII-E-ii) es un compuesto de la Fórmula (VII-E-ii-a) o Fórmula (VII-E-ii-b):

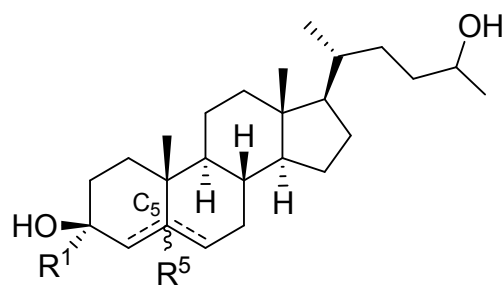


(VII-E-ii-a) o



(VII-E-ii-b).

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (III):

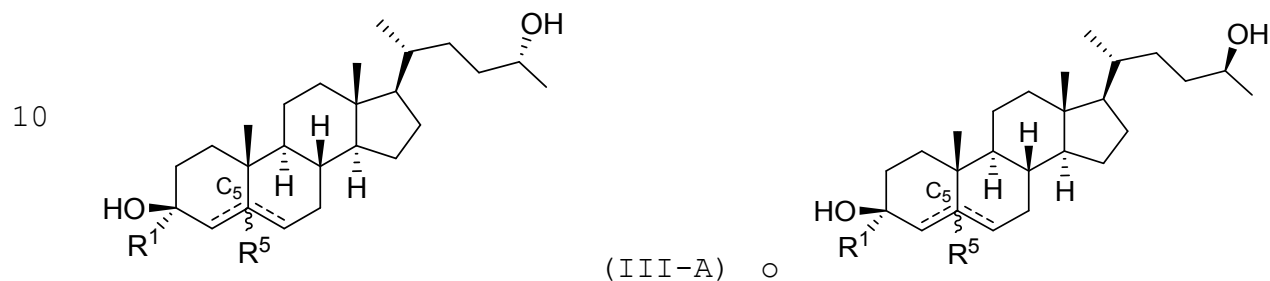


(III),

5

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (III) es un compuesto de la Fórmula (III-A) o Fórmula (III-B):

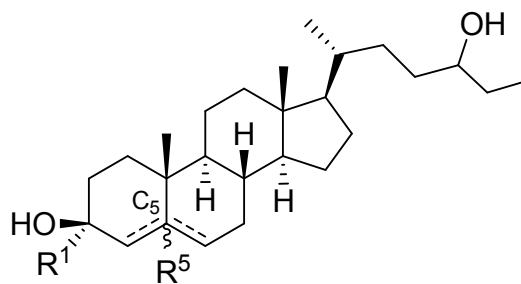


(III-A) o

(III-B).

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (IV):

15

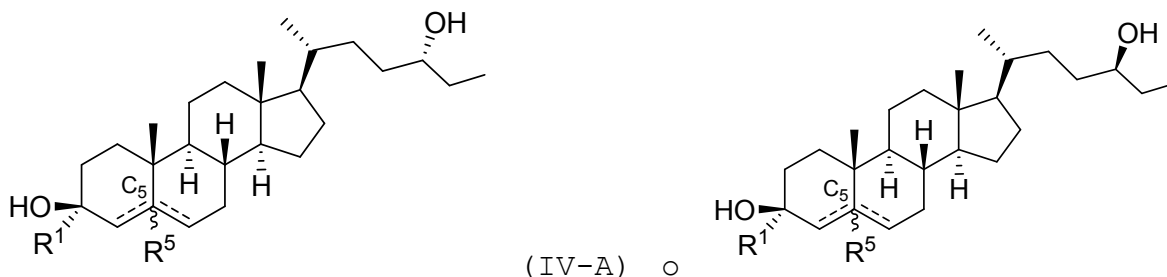


(IV),

20

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (IV) es un compuesto de la Fórmula (IV-A) o Fórmula (IV-B):



5

(IV-B), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

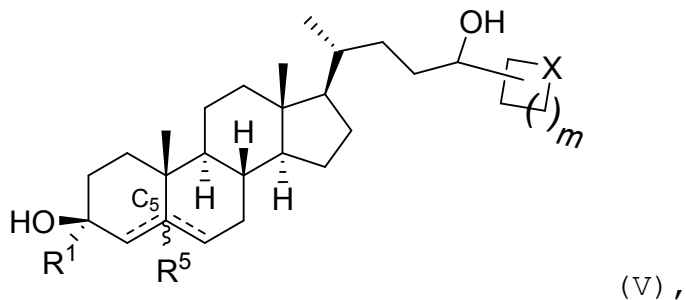
En algunas modalidades, R^2 es carbociclilo o heterociclilo. En algunas modalidades, R^2 es carbociclilo (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo).

10

En algunas modalidades, R^2 es heterociclilo. En algunas modalidades, R^2 es un heterociclo que contiene oxígeno (por ejemplo, tetrahidropirano).

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (V):

15

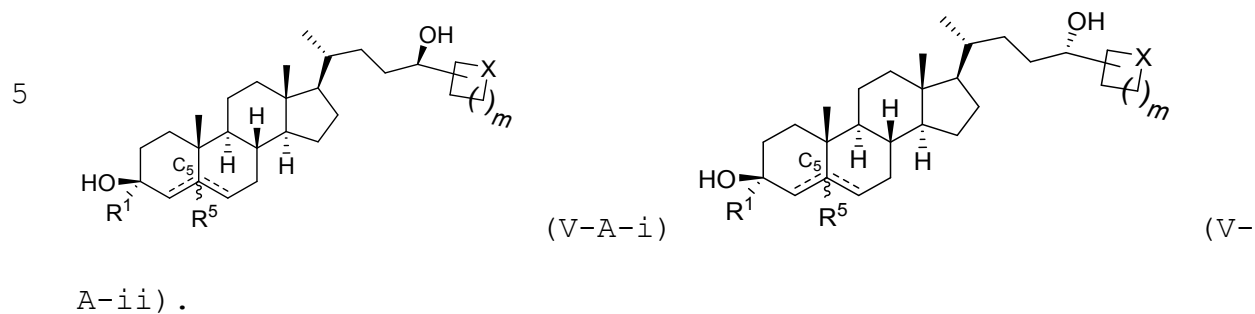


20

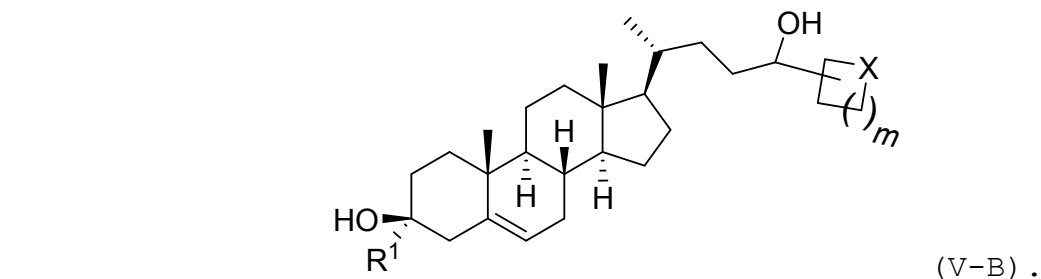
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde X es $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, o $-\text{NR}^{\text{A}}-$, y m es un entero seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, o 5; en donde R^{A} es hidrógeno, alquilo, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{C}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{C}})_2$, o $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{C}})_2$; y cada R^{C} es independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, o heteroarilo.

En algunas modalidades, X es $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, o $-\text{NH}-$.

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (V) es un compuesto de la Fórmula (V-A-i) o Fórmula (V-A-ii):



En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (V) es un compuesto de la Fórmula (V-B):

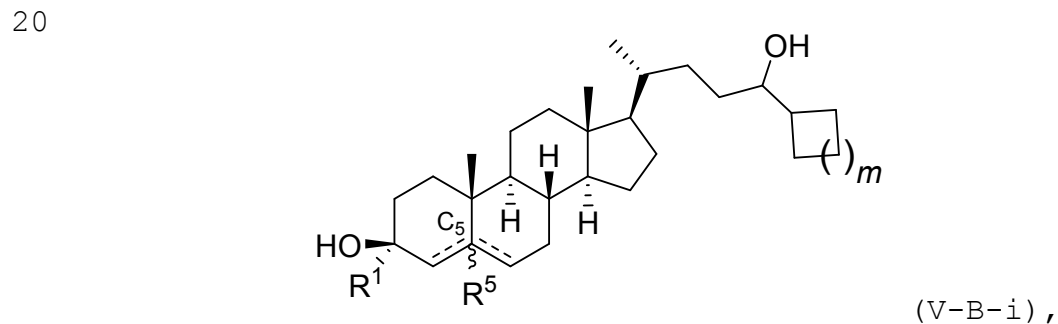


15 En algunas modalidades, X es $-\text{CH}_2-$.

En algunas modalidades, X es $-\text{O}-$.

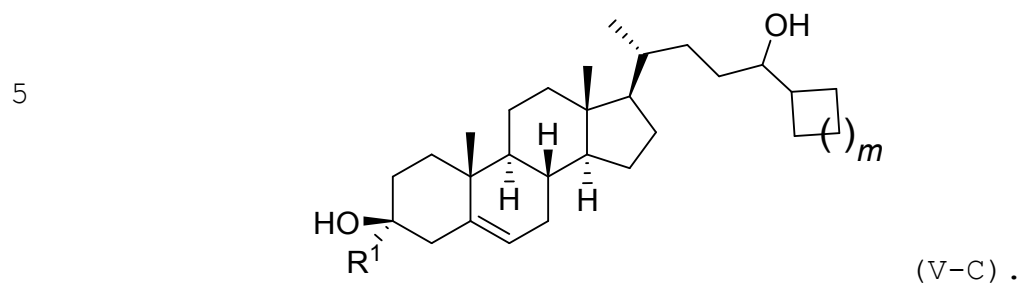
En algunas modalidades, m es 0, 1, 2, o 3.

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (V) es un compuesto de la Fórmula (V-B-i):

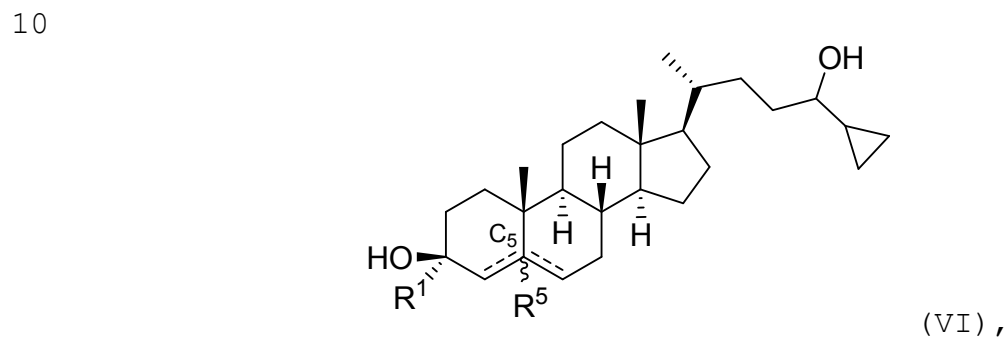


o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (V) es un compuesto de la Fórmula (V-C):

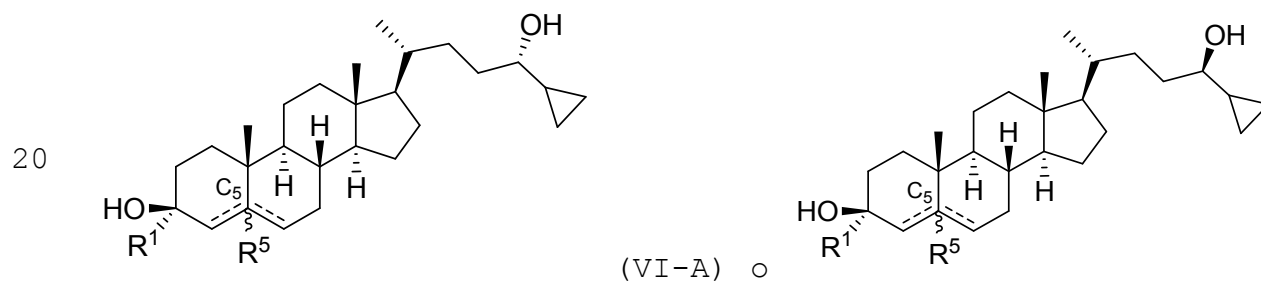


En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (VI):



15 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (VI) es un compuesto de la Fórmula (VI-A) o Fórmula (VI-B):



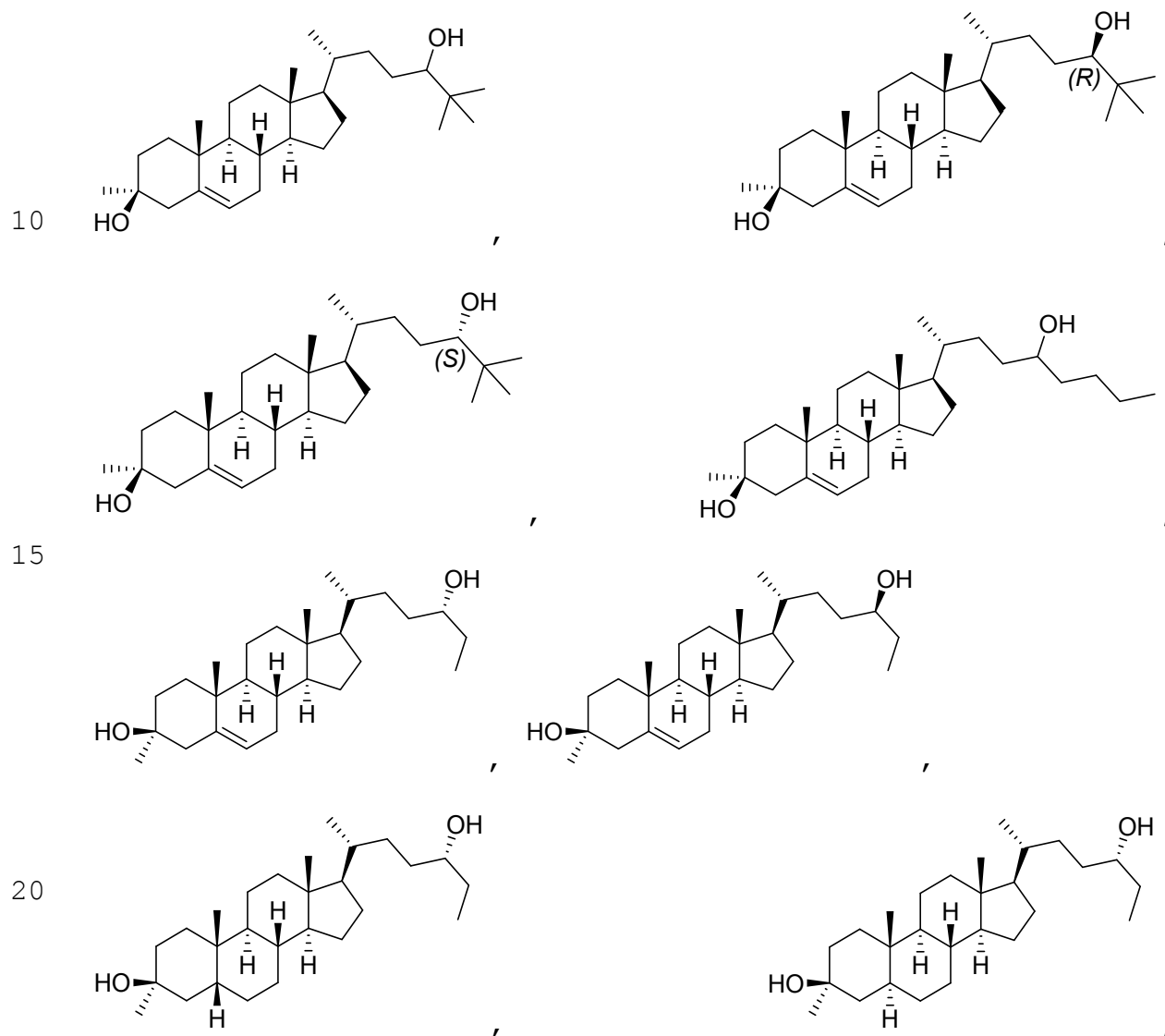
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

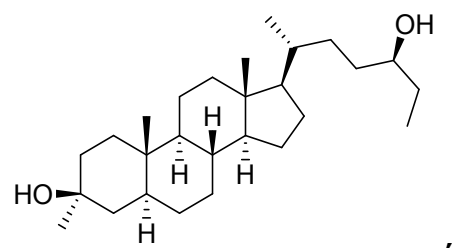
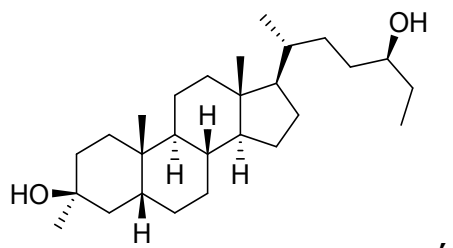
En algunas modalidades, R^1 es alquilo C_{1-6} . En algunas

modalidades, R^1 es metilo (por ejemplo, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$ o $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$), etilo, o isopropilo.

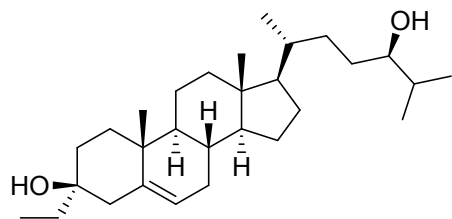
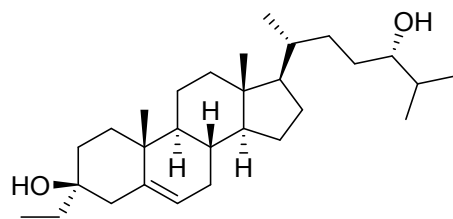
En algunas modalidades, R^1 es metilo, etilo, o isopropilo.

5 En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) está seleccionado de:

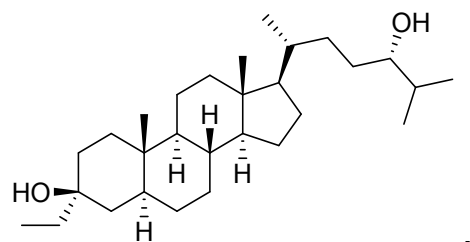
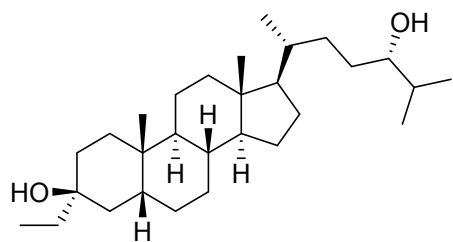




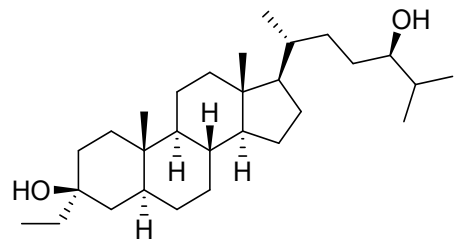
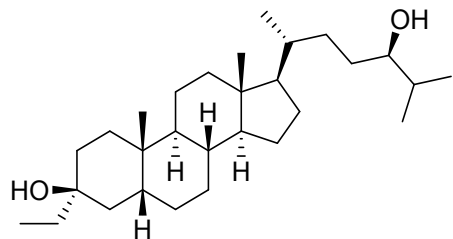
5



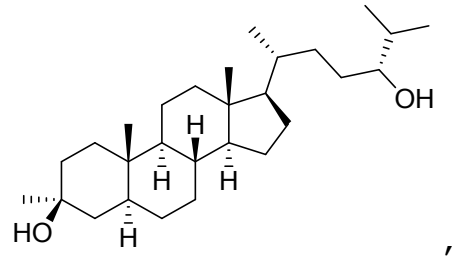
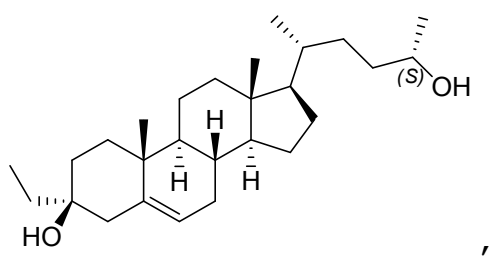
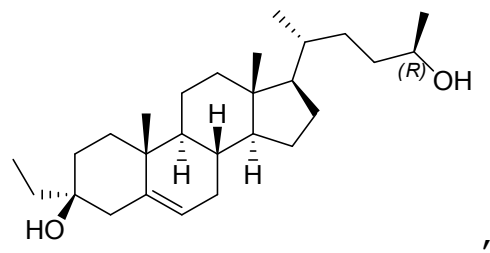
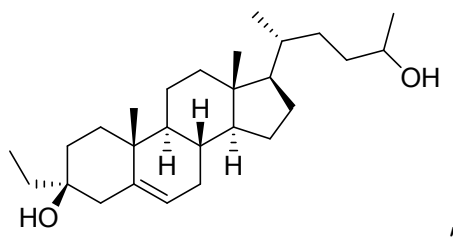
10



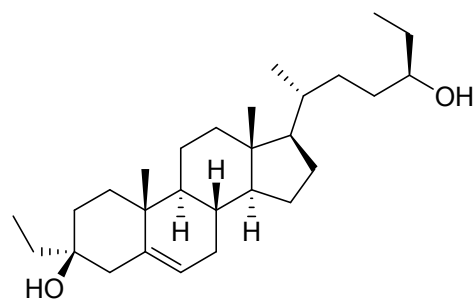
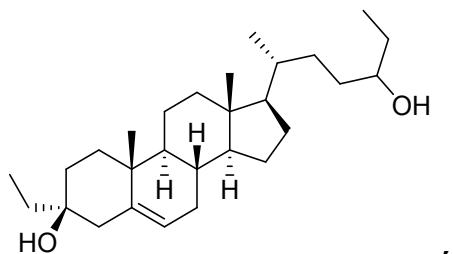
15



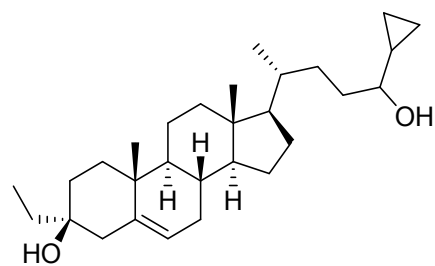
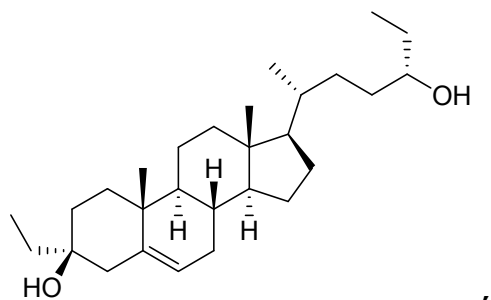
20



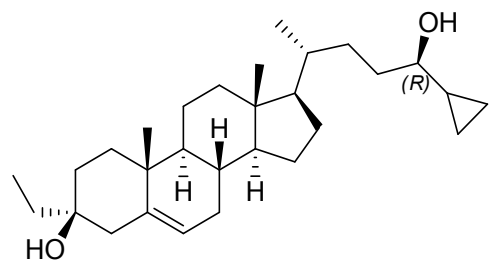
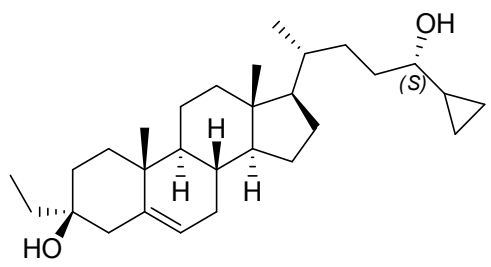
5



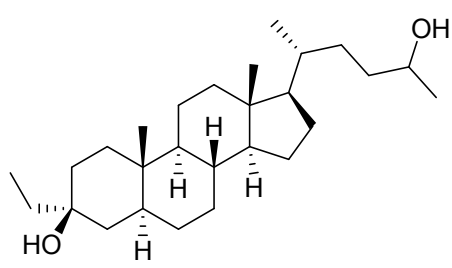
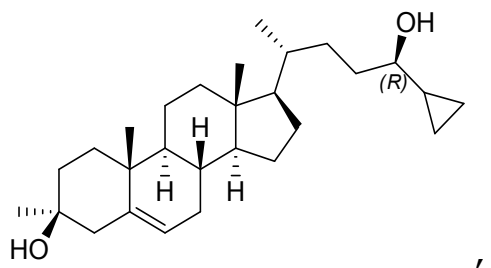
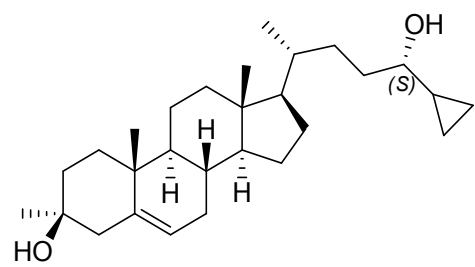
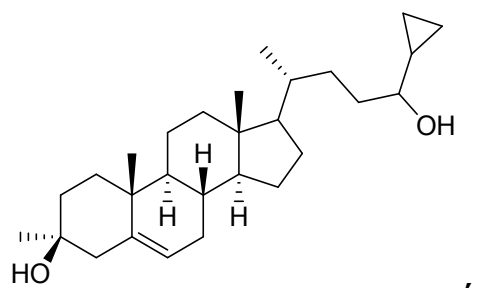
10

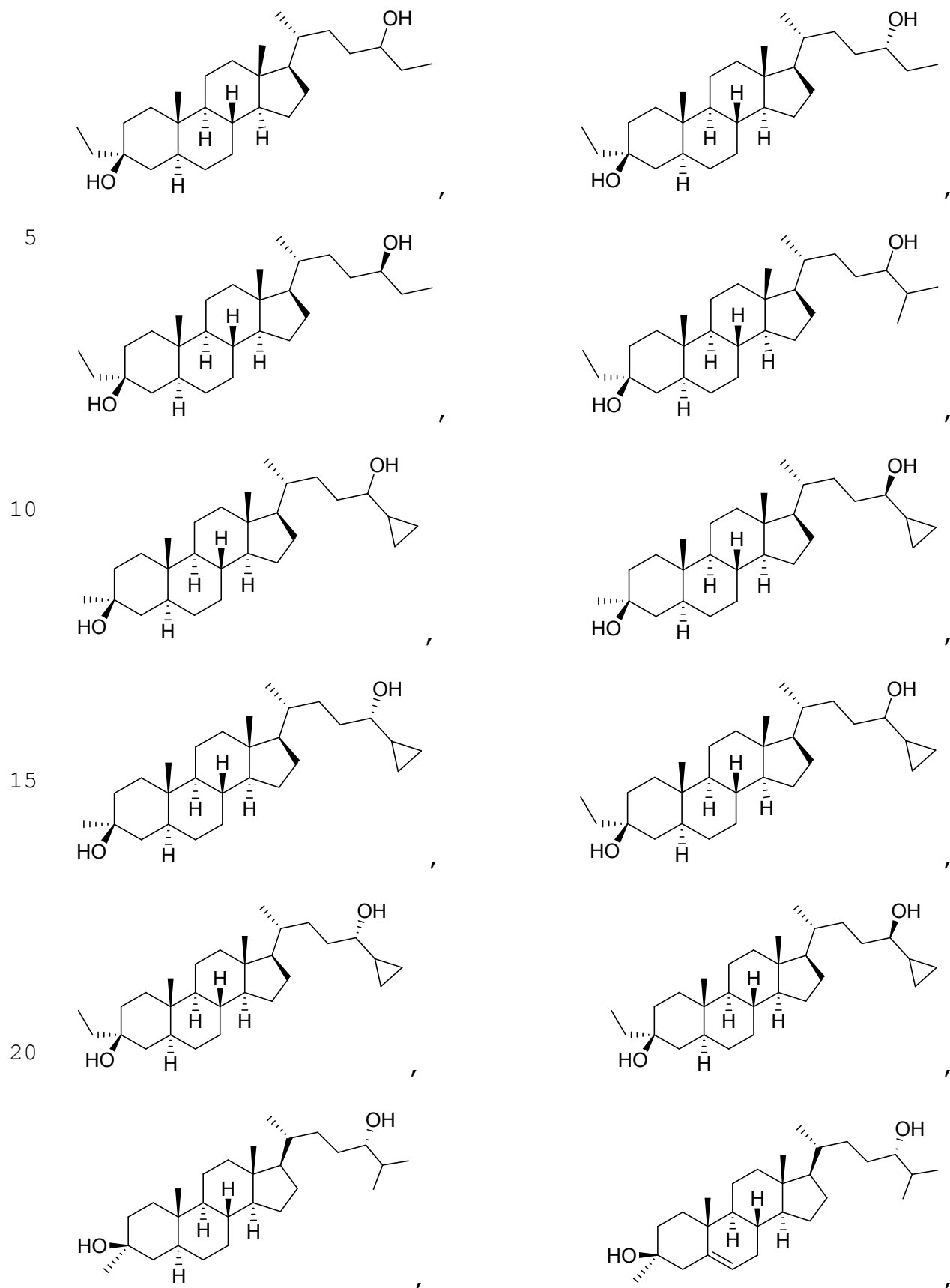


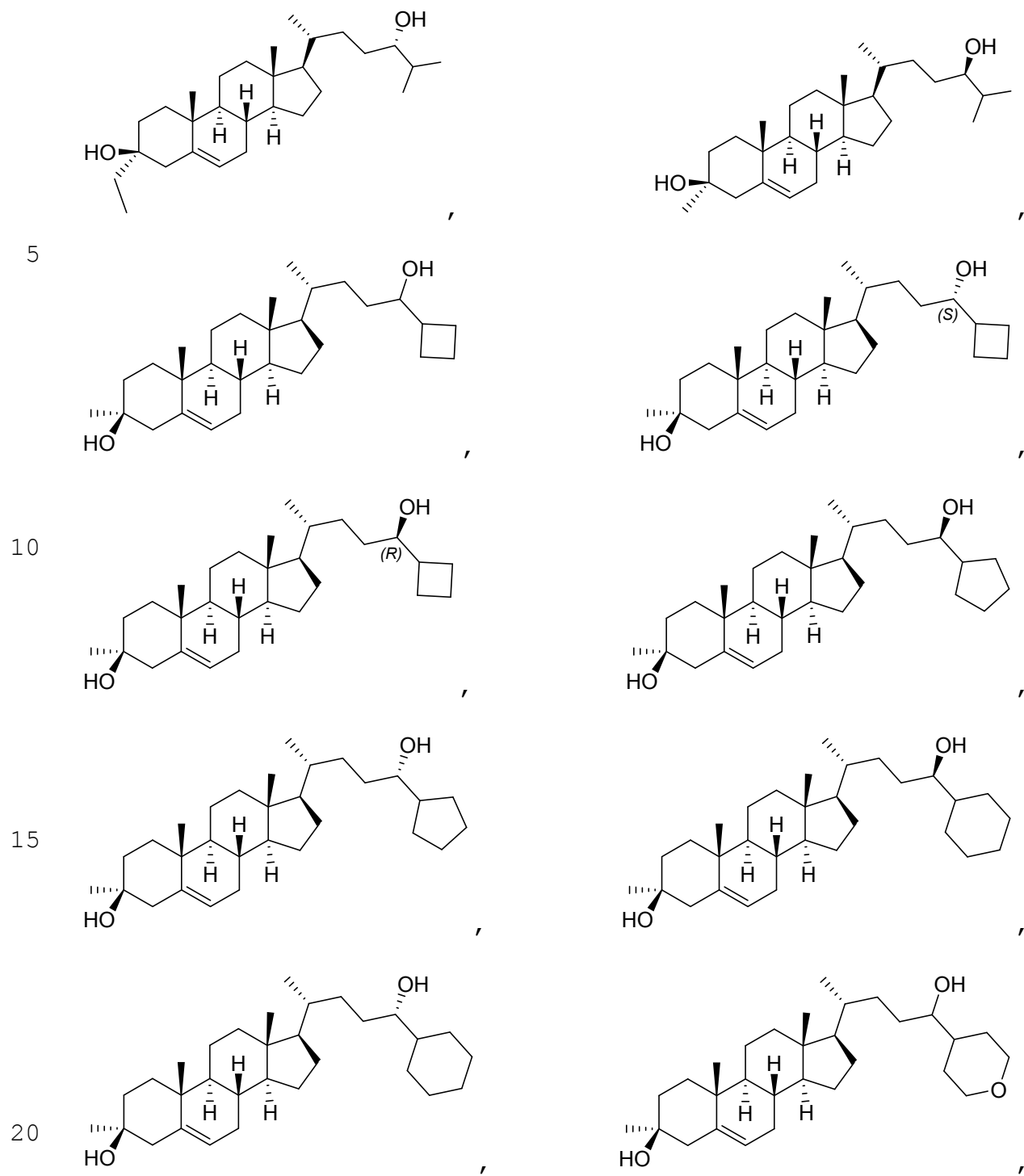
15

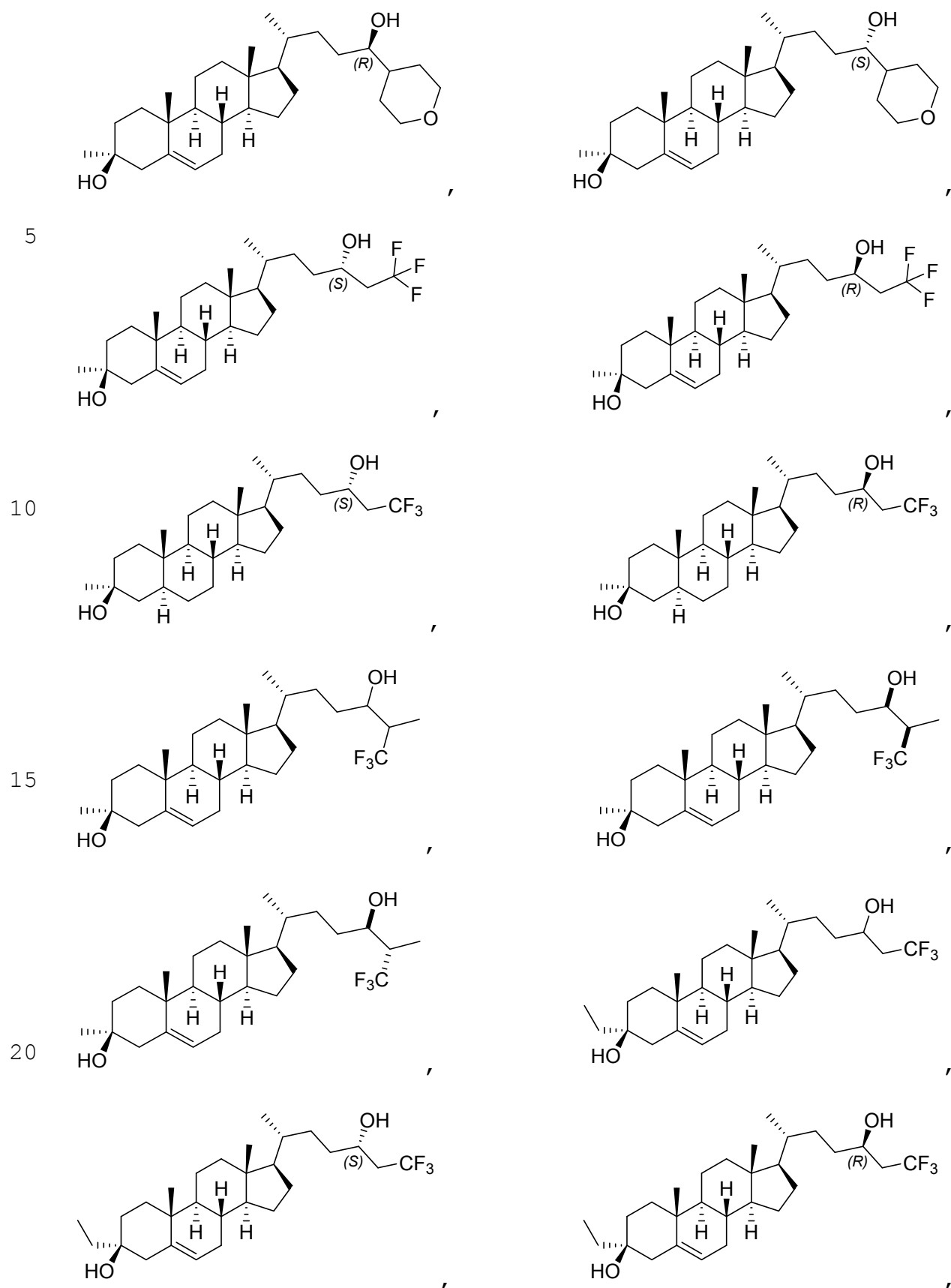


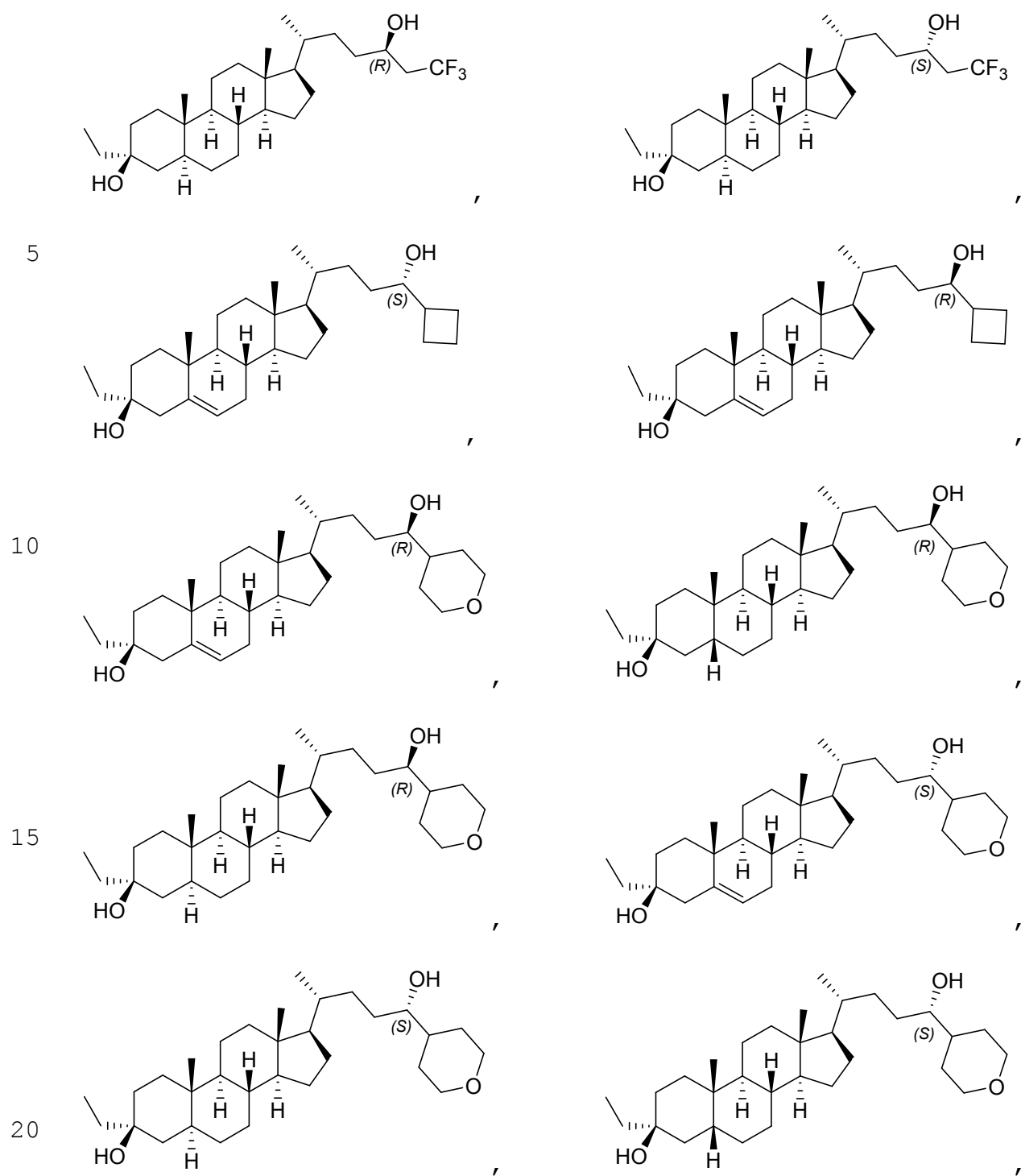
20

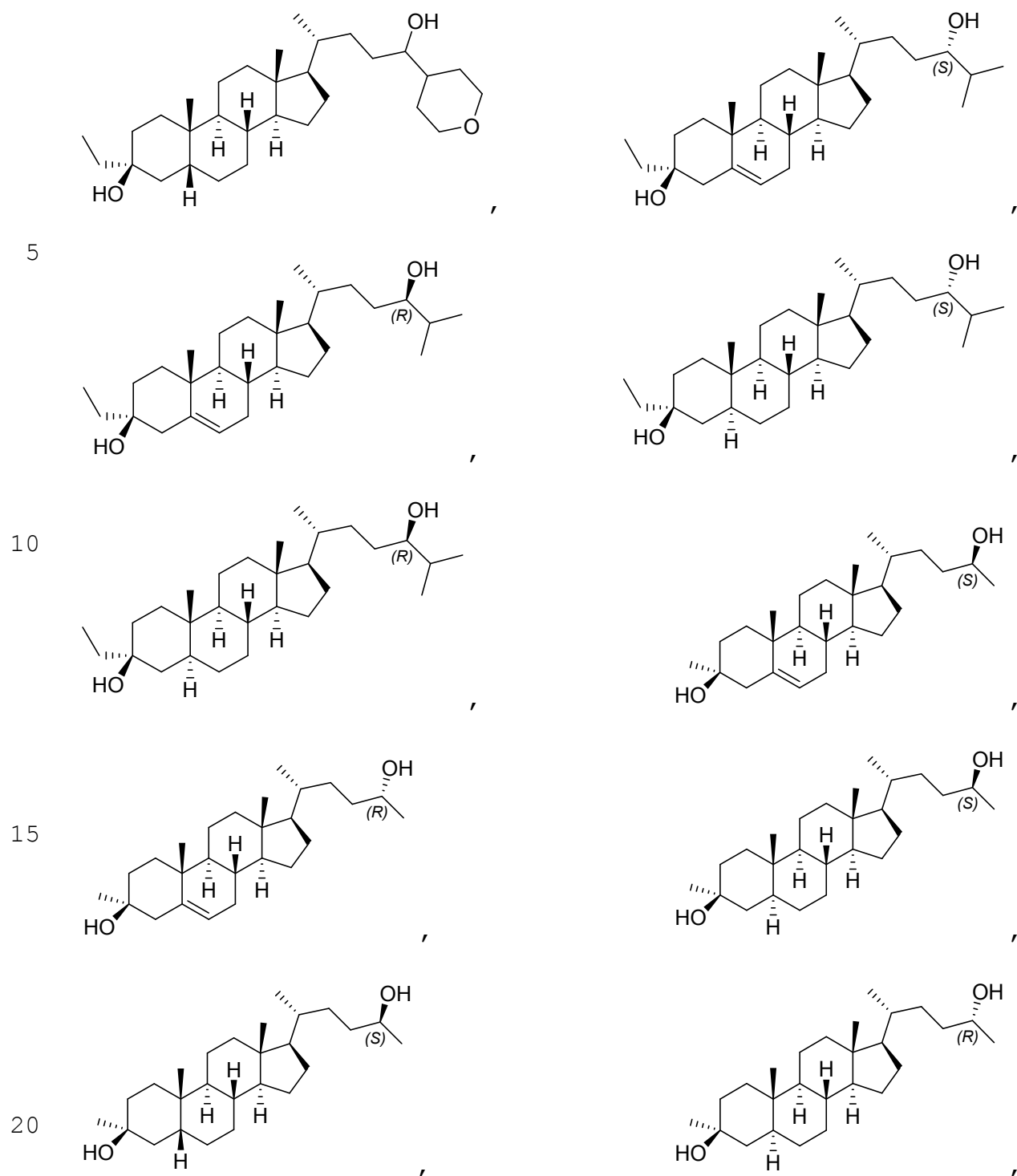


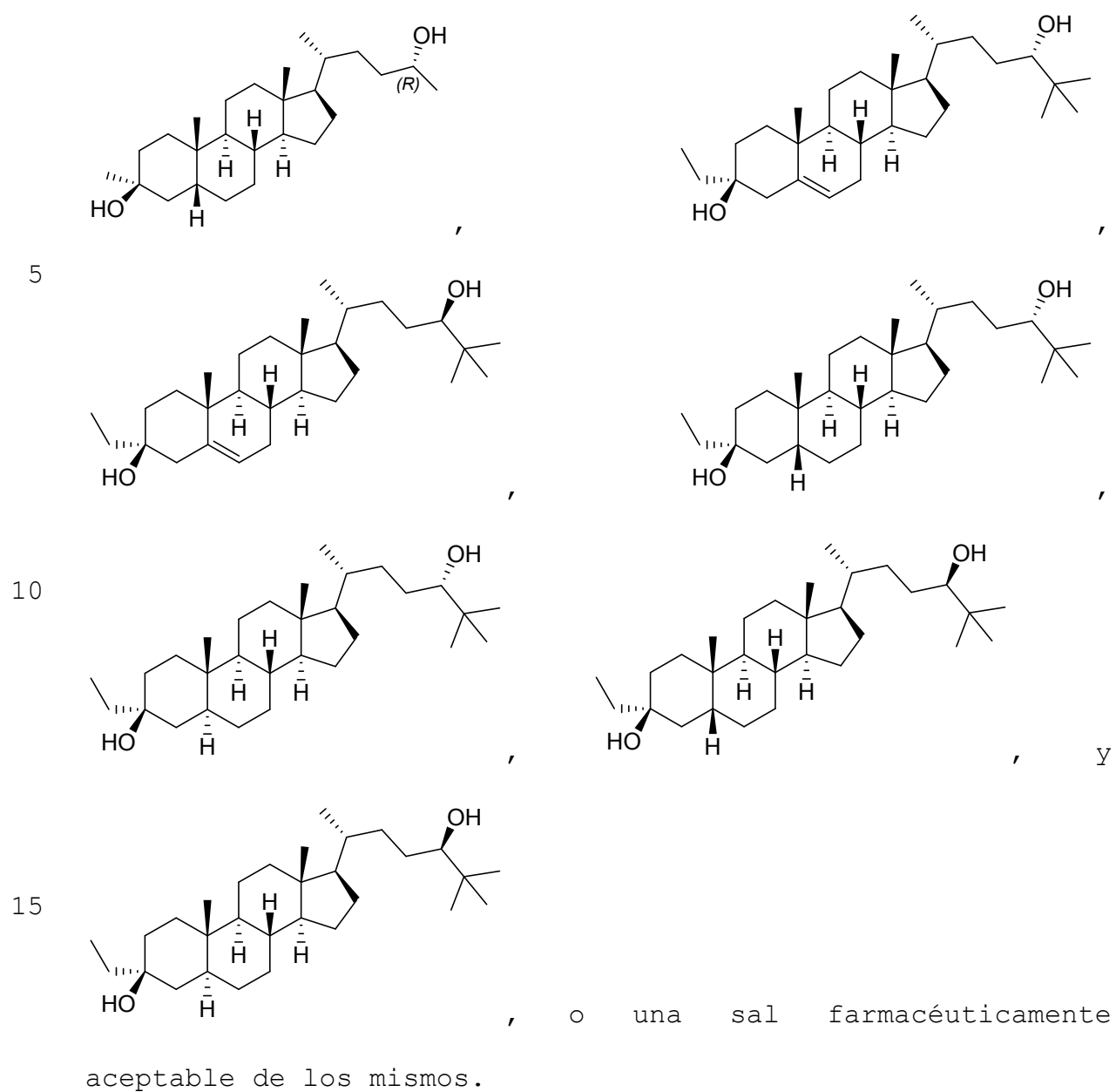




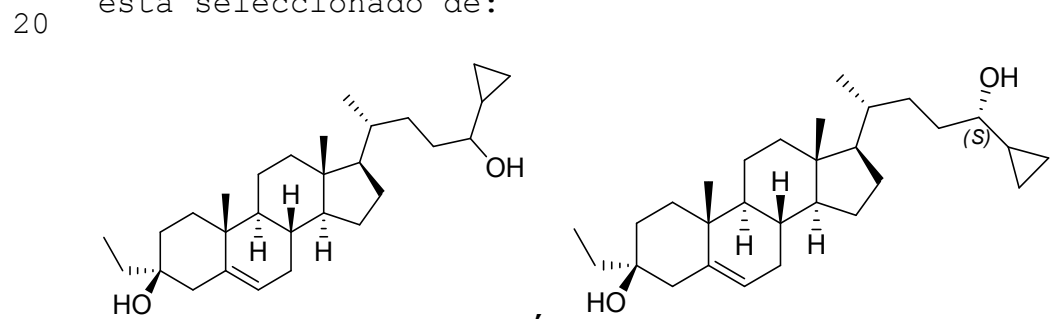


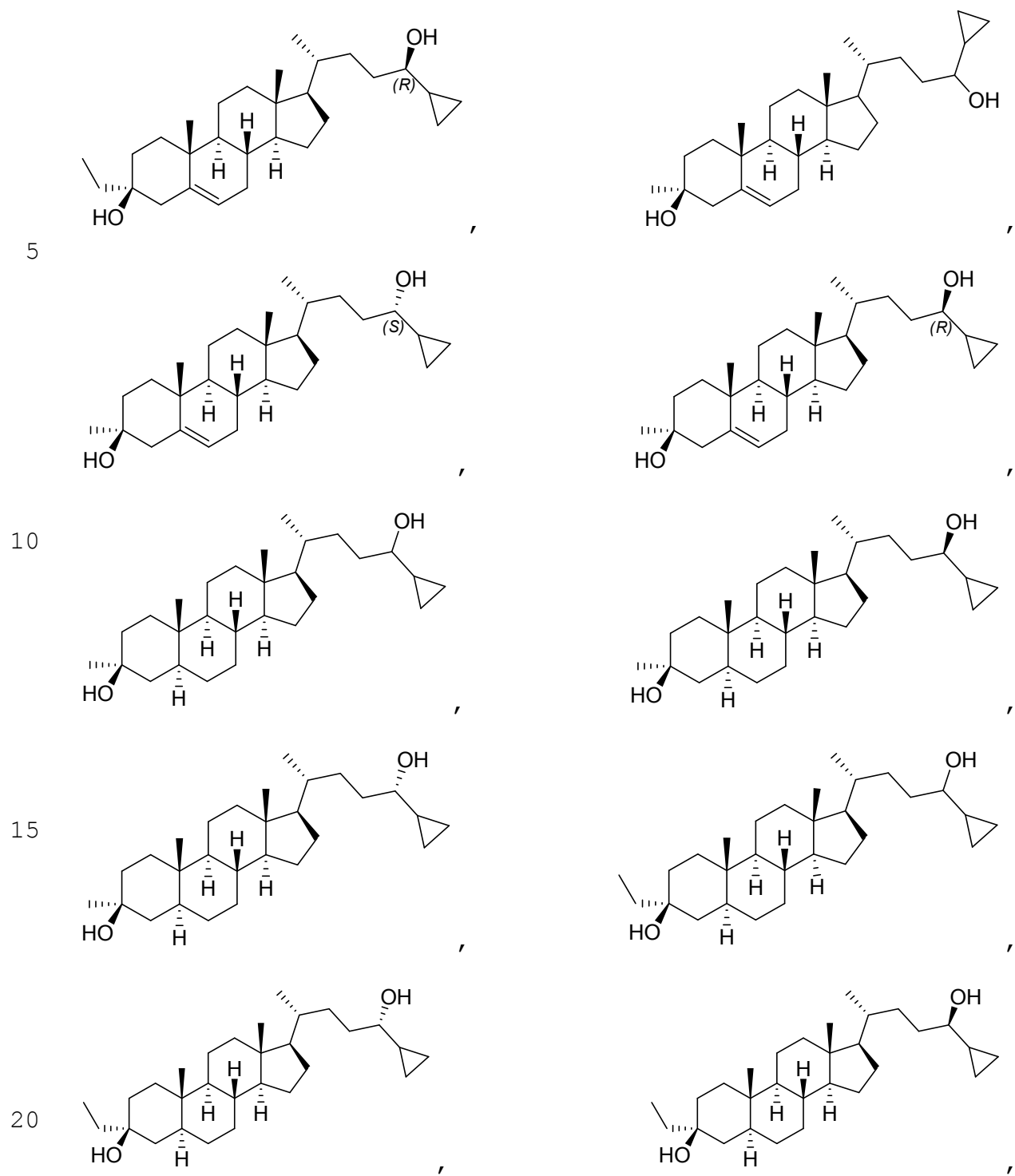


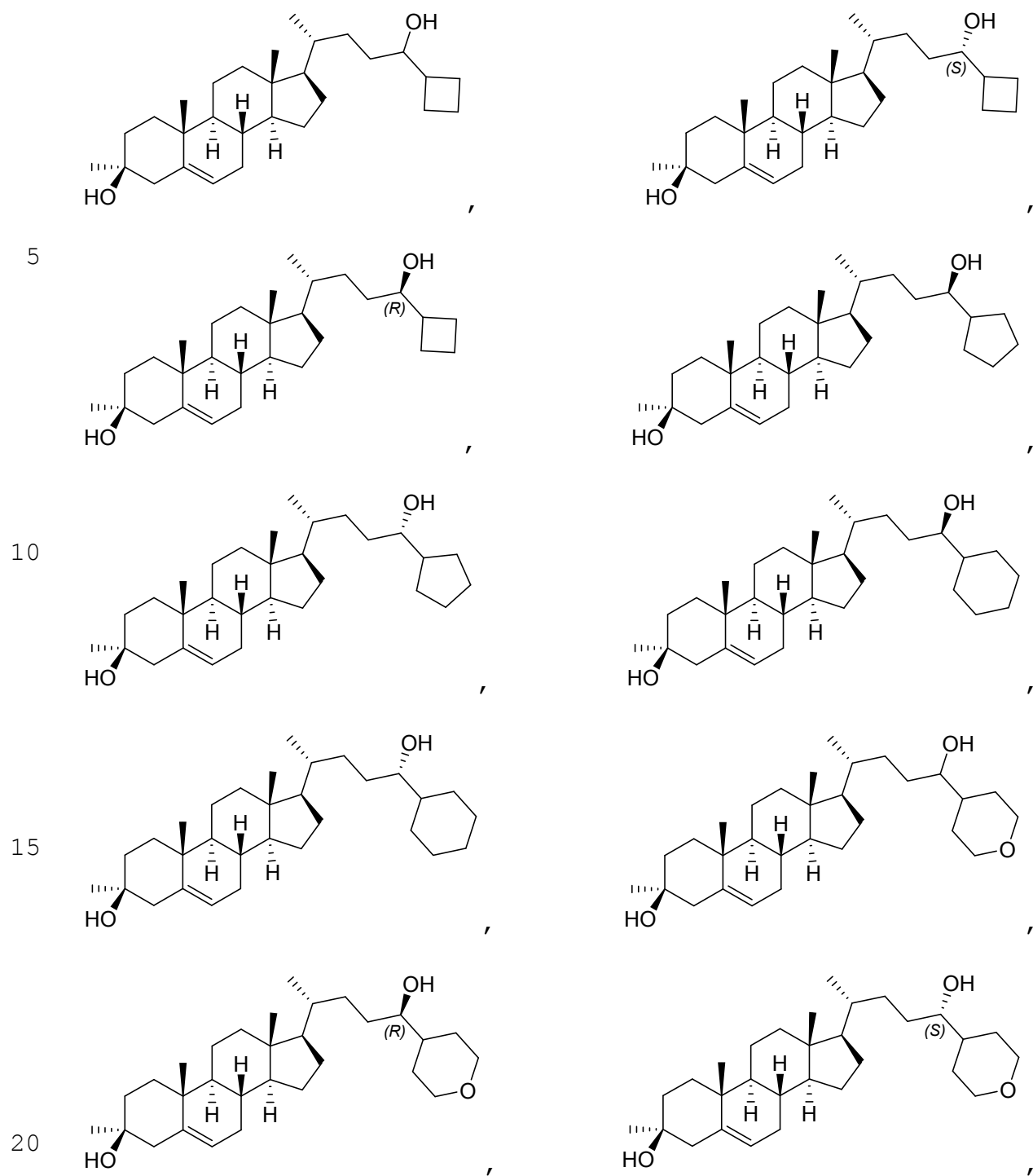


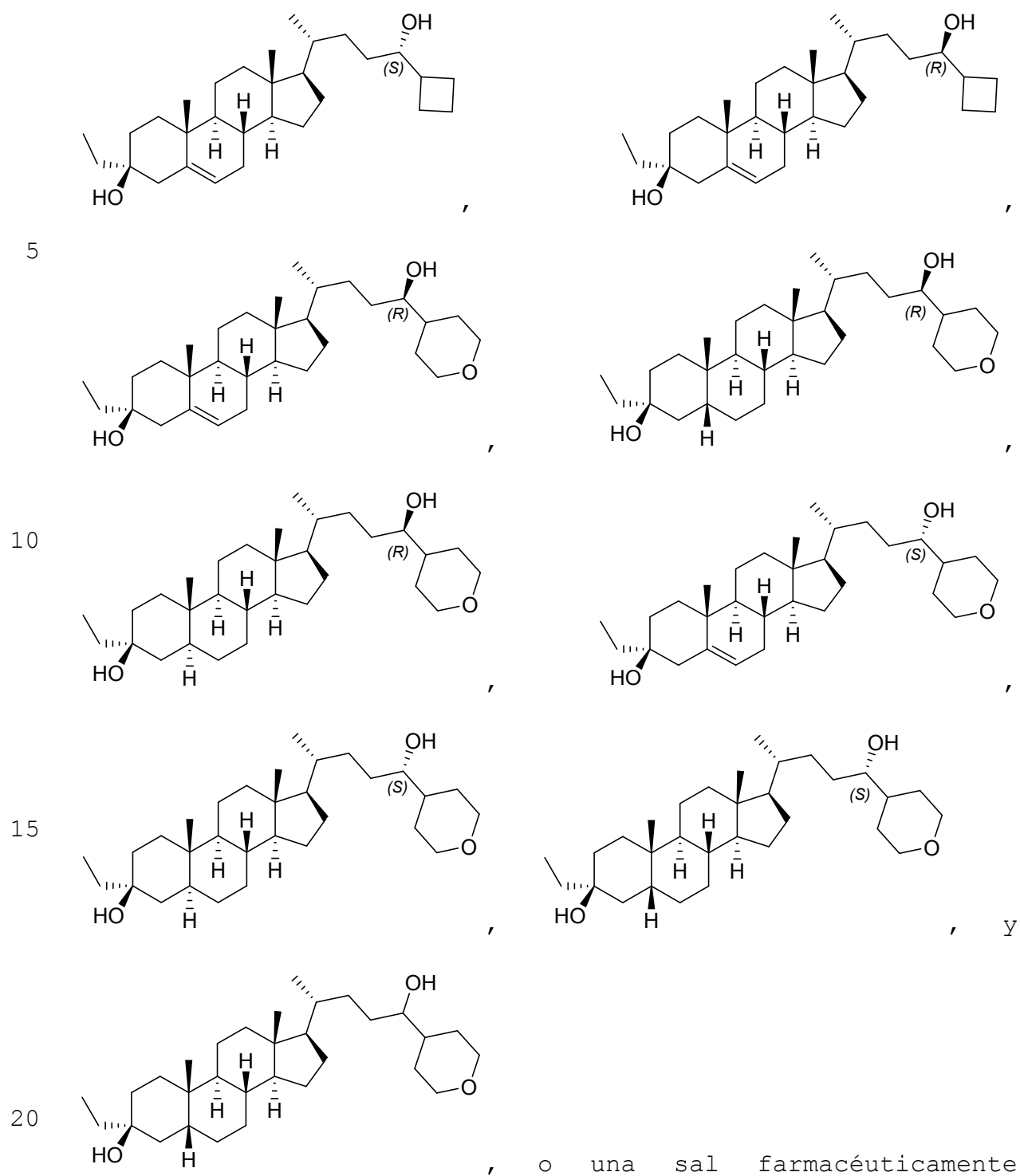


En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) está seleccionado de:









Composiciones farmacéuticas

En otro aspecto, la invención proporciona una composición

farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad efectiva de un compuesto descrito en la presente (*por ejemplo*, un compuesto de la Fórmula (I)).

5 Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos se proporcionan en la presente, típicamente administrados en la forma de una composición farmacéutica. Tales composiciones se pueden preparar de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica y comprende al menos un compuesto activo.

10 En una modalidad, con respecto a la composición farmacéutica, el portador es un portador parenteral, oral o portador tópico.

La presente invención también se refiere a un compuesto descrito en la presente (*por ejemplo*, un compuesto de la
15 Fórmula (I), o composición farmacéutica de los mismos) para usar como un producto farmacéutico o un medicamento.

Generalmente, los compuestos se proporcionan en la presente, administrados en una cantidad terapéuticamente efectiva. La cantidad del compuesto administrada realmente
20 típicamente se determinará por un médico, a la luz de las circunstancias relevantes, que incluyen la afección a tratarse, la ruta elegida de administración, el compuesto real administrado, la edad, peso, y respuesta del paciente individual, la severidad de los síntomas del paciente, y

similares.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente se pueden administrar por una variedad de rutas que incluyen oral, rectal, transdérmico, subcutánea, intravenosa, 5 intramuscular, e intranasal. Dependiendo de la ruta prevista de suministro, los compuestos se proporcionan en la presente preferiblemente formulados como ya sea composiciones inyectables u orales o como pomadas, como lociones o como parches todos para administración transdérmica.

10 Las composiciones para administración oral puede tomar la forma de soluciones o suspensiones líquidas a granel, o polvos a granel. Más comúnmente, sin embargo, las composiciones se presentan en formas de dosificación unitaria para facilitar la dosificación precisa. El término "formas de 15 dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, cada unidad que contiene una cantidad predeterminada de material activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un 20 excipiente farmacéuticamente adecuado. Las formas de dosificación unitaria típicas incluyen ampollas prellenadas, premedidas o jeringas de las composiciones líquidas o píldoras, comprimidos, cápsulas o similares en el caso de composiciones sólidas. En tales composiciones, el compuesto

es generalmente un componente menor (desde alrededor de 0.1 hasta alrededor de 50% en peso o preferiblemente desde alrededor de 1 hasta alrededor de 40% en peso) con el resto siendo diversos vehículos o portadores y ayudas de procesamiento útiles para formar la forma de dosificación deseada.

Las formas líquidas adecuadas para administración oral pueden incluir un vehículo acuoso o no acuoso adecuado con soluciones amortiguadoras, agentes de suspensión y dispensadores, colorantes, saborizantes y similares. Las formas sólidas pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente desintegrante tal como ácido algínico, Primogel, o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente saborizante tal como menta, salicilato de metilo, o saborizante de naranja.

Las composiciones inyectables se basan típicamente en solución salina estéril inyectable o solución salina amortiguada con fosfato u otros portadores inyectables conocidos en la técnica. Como antes, el compuesto activo en

tales composiciones es típicamente un componente menor, siendo frecuentemente desde alrededor de 0.05 hasta 10% en peso con el resto siendo el portador inyectable y similares.

Las composiciones transdérmicas se formulan típicamente como un ungüento tópico o crema que contienen el(los) ingrediente(s) activo(s), generalmente en una cantidad que varía desde alrededor de 0.01 hasta alrededor de 20% en peso, preferiblemente desde alrededor de 0.1 hasta alrededor de 20% en peso, preferiblemente desde alrededor de 0.1 hasta alrededor de 10% en peso, y más preferiblemente desde alrededor de 0.5 hasta alrededor de 15% en peso. Cuando se formula como un ungüento, los ingredientes activos típicamente se combinarán con ya sea una base parafínica o una de ungüento soluble en agua. Alternativamente, los ingredientes activos se pueden formular en una crema con, por ejemplo una base de crema aceite en agua. Tales formulaciones transdérmicas son bien conocidas en la técnica y generalmente incluyen ingredientes adicionales para mejorar la penetración dérmica de la estabilidad de los ingredientes activos o la formulación. Todas de tales formulaciones transdérmicas conocidas e ingredientes se incluyen dentro del alcance proporcionado en la presente.

Los compuestos proporcionados en la presente también se pueden administrar por un dispositivo transdérmico. En

consecuencia, la administración transdérmica se puede lograr usando un parche ya sea del reservorio o tipo de membrana porosa, o de una variedad de matriz sólida.

Los componentes descritos anteriormente para
5 composiciones administrables oralmente, inyectables o administrables tópicamente son meramente representativos. Otros materiales así como técnicas de procesamiento y similares se establecen en la Parte 8 de *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th edition, 1985, Mack Publishing
10 Company, Easton, Pennsylvania, que se incorpora en la presente como referencia.

Los componentes descritos anteriormente para
composiciones administrables oralmente, inyectables o administrables tópicamente son meramente representativos.
15 Otros materiales así como técnicas de procesamiento y similares se establecen en la Parte 8 de *Remington's The Science and Practice of Pharmacy*, 21st edition, 2005, Publisher: Lippincott Williams & Wilkins, que se incorpora en la presente como referencia.

20 Los compuestos de esta invención también se pueden administrar en formas de liberación sostenida o de sistemas de suministro de fármaco de liberación sostenida. Una descripción de materiales de liberación sostenida representativos se puede encontrar en *Remington's*

Pharmaceutical Sciences.

La presente invención también se refiere a las formulaciones farmacéuticamente aceptables de un compuesto descrito en la presente (*por ejemplo*, un compuesto de la

5 Fórmula (I)). En una modalidad, la formulación comprende agua. En otra modalidad, la formulación comprende un derivado de ciclodextrina. Las ciclodextrinas más comunes son α -, β - y γ -ciclodextrinas que consisten de 6, 7 y 8 unidades de glucosa con enlaces α -1,4-, respectivamente, opcionalmente

10 que comprenden uno o más sustituyentes en las porciones de azúcar ligadas, que incluyen, pero no se limitan a, sustitución metilada, hidroxialquilada, acilada, y sulfoalquiléter. En ciertas modalidades, la ciclodextrina es un sulfoalquil éter β -ciclodextrina, *por ejemplo*, por

15 *ejemplo*, sulfobutil éter β -ciclodextrina, también conocida como Captisol®. Ver, *por ejemplo*, E.U.A. 5,376,645. En ciertas modalidades, la formulación comprende hexapropil- β -ciclodextrina. En una modalidad más particular, la formulación comprende hexapropil- β -ciclodextrina (10-50% en

20 agua).

La presente invención también se refiere a la sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable de un compuesto descrito en la presente (*por ejemplo*, un compuesto de la Fórmula (I)). El ácido el cual se puede usar para preparar la

sal farmacéuticamente aceptable es ese que forma una sal de adición ácida no tóxica, esto es, una sal que contiene aniones farmacológicamente aceptables tal como el clorhidrato, yodhidrato, bromhidrato, nitrato, sulfato, 5 bisulfato, fosfato, acetato, lactato, citrato, tartrato, succinato, maleato, fumarato, benzoato, para-toluenosulfonato, y similares.

Los siguientes ejemplos de formulación ilustran las composiciones farmacéuticas representativas que se pueden 10 preparar de acuerdo con esta invención. La presente invención, sin embargo, no se limita a las siguientes composiciones farmacéuticas.

Formulación Ejemplar 1 - Comprimidos: Un compuesto descrito en la presente (*por ejemplo*, un compuesto de la 15 Fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos), se puede mezclar como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seco en una relación aproximada de 1:2 en peso. Una cantidad menor de estearato de magnesio se agrega como un lubricante. La mezcla se forma en comprimidos 20 de 240-270 mg (80-90 mg de compuesto activo por comprimido) en un comprimido de prensa.

Formulación Ejemplar 2 - Cápsulas: Un compuesto descrito en la presente (*por ejemplo*, un compuesto de la Fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos), se puede

mezclar como un polvo seco con un diluyente de almidón en una relación aproximada de 1:1 en peso. La mezcla se rellena en cápsulas de 250 mg (125 mg de compuesto activo por cápsula).

Formulación Ejemplar 3 - Líquido: Un compuesto descrito en la presente (*por ejemplo*, un compuesto de la Fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos), (125 mg) se puede mezclar con sacarosa (1.75 g) y goma de xantano (4 mg) y la mezcla resultante se puede combinar, pasar a través de un tamiz de E.U.A. de malla No. 10, y luego mezclar con una solución previamente hecha de celulosa microcristalina y sodio carboximetil celulosa (11:89, 50 mg) en agua. El benzoato de sodio (10 mg), sabor, y color se diluyen con agua y agregan con agitación. Suficiente agua luego se puede agregar para producir un volumen total de 5 mL.

Formulación Ejemplar 4 - Comprimidos: Un compuesto descrito en la presente (*por ejemplo*, un compuesto de la Fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos), se puede mezclar como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seco en una relación aproximada de 1:2 en peso. Una cantidad menor de estearato de magnesio se agrega como un lubricante. La mezcla se forma en comprimidos de 450-900 mg (150-300 mg de compuesto activo) en un comprimido de prensa.

Formulación Ejemplar 5 - Inyección: Un compuesto descrito en la presente (*por ejemplo*, un compuesto de la

Fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos), se puede disolver o suspender en un medio acuoso inyectable de solución salina estéril amortiguada a una concentración de aproximadamente 5 mg/mL.

5 **Formulación Ejemplar 6 - Comprimidos:** Un compuesto descrito en la presente (*por ejemplo*, un compuesto de la Fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos), se puede mezclar como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seco en una relación aproximada de 1:2 en peso. Una
10 cantidad menor de estearato de magnesio se agrega como un lubricante. La mezcla se forma en comprimidos de 90-150 mg (30-50 mg de compuesto activo por comprimido) en un comprimido de prensa.

Formulación Ejemplar 7 - Comprimidos: Un compuesto
15 descrito en la presente (*por ejemplo*, un compuesto de la Fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos), se puede mezclar como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seco en una relación aproximada de 1:2 en peso. Una cantidad menor de estearato de magnesio se agrega como un
20 lubricante. La mezcla se forma en comprimidos de 30-90 mg (10-30 mg de compuesto activo por comprimido) en un comprimido de prensa.

Formulación Ejemplar 8 - Comprimidos: Un compuesto descrito en la presente (*por ejemplo*, un compuesto de la

Fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos), se puede mezclar como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seco en una relación aproximada de 1:2 en peso. Una cantidad menor de estearato de magnesio se
5 agrega como un lubricante. La mezcla se forma en comprimidos de 0.3-30 mg (0.1-10 mg de compuesto activo por comprimido) en un comprimido de prensa.

Formulación Ejemplar 9 - Comprimidos: Un compuesto descrito en la presente (*por ejemplo*, un compuesto de la
10 Fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos), se puede mezclar como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seco en una relación aproximada de 1:2 en peso. Una cantidad menor de estearato de magnesio se agrega como un lubricante. La mezcla se forma en comprimidos de 150-240 mg
15 (50-80 mg de compuesto activo por comprimido) en un comprimido de prensa.

Formulación Ejemplar 10 - Comprimidos: Un compuesto descrito en la presente (*por ejemplo*, un compuesto de la Fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable de los
20 mismos), se puede mezclar como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seco en una relación aproximada de 1:2 en peso. Una cantidad menor de estearato de magnesio se agrega como un lubricante. La mezcla se forma en comprimidos de 270-450 mg (90-150 mg de compuesto activo por comprimido)

en un comprimido de prensa.

Los niveles de dosis de inyección varían desde alrededor de 0.1 mg/kg/hora hasta al menos 10 mg/kg/hora, todos por desde alrededor de 1 hasta alrededor de 120 horas y
5 especialmente 24 hasta 96 horas. Un bolo de precarga de desde alrededor de 0.1 mg/kg hasta alrededor de 10 mg/kg o más también se puede administrar para alcanzar niveles de estado estacionario adecuados. La dosis total máxima no se espera que exceda alrededor de 2 g/día por un paciente humano de 40
10 hasta 80 kg.

Para la prevención y/o tratamiento de las condiciones a largo plazo el régimen para tratamiento generalmente se extiende durante muchos meses o años por lo que se prefiere la dosificación oral para la conveniencia y tolerancia del
15 paciente. Con la dosificación oral, uno hasta cinco y especialmente dos hasta cuatro y típicamente tres dosis orales por día son regímenes representativos. Usando estos patrones de dosificación, cada dosis proporciona desde alrededor de 0.01 hasta alrededor de 20 mg/kg del compuesto proporcionado en la presente, con dosis preferidas que cada
20 una proporciona desde alrededor de 0.1 hasta alrededor de 10 mg/kg, y especialmente alrededor de 1 hasta alrededor de 5 mg/kg.

Las dosis transdérmicas se seleccionan generalmente para

proporcionar niveles de sangre similares o más bajos que se alcanzan usando dosis de inyección.

Cuando se usan para evitar el comienzo de un trastorno del CNS, los compuestos proporcionados en la presente se administrarán a un sujeto en riesgo de desarrollar la afección, típicamente en el asesoramiento y bajo la supervisión de un médico, en los niveles de dosificación descritos anteriormente. Los sujetos en riesgo de desarrollar una afección particular generalmente incluyen aquellos que tienen una historia familiar de la afección, o aquellos que han sido identificados por pruebas genéticas o reconocimiento preventivo particularmente para ser susceptibles a desarrollar la afección.

Métodos de Tratamiento y Uso

Los compuestos de la presente invención (*por ejemplo*, un compuesto de la Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), como se describe en la presente, generalmente se diseñan para modular la función de NMDA, y por lo tanto para actuar como oxiesteroles para el tratamiento y prevención de, *por ejemplo*, afecciones relacionadas con el CNS en un sujeto. En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente (*por ejemplo*, un compuesto de la Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), como se describe en la presente,

generalmente se diseñan para penetrar la barrera hematoencefálica (*por ejemplo*, diseñados para transportarse a través de la barrera hematoencefálica). La modulación, como se usa en la presente, se refiere a, *por ejemplo*, la inhibición o potenciación de la función del receptor NMDA. En ciertas modalidades, el compuesto descrito en la presente (*por ejemplo*, un compuesto de la Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), puede actuar como un modulador alostérico negativo (NAM) de NMDA, e inhibe la función del receptor NMDA. En ciertas modalidades, la presente invención, *por ejemplo*, un compuesto de la Fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, puede actuar como moduladores alostéricos positivos (PAM) de NMDA, y potenciar la función del receptor NMDA. En ciertas modalidades, el compuesto descrito en la presente (*por ejemplo*, un compuesto de la Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), modula la función de NMDA, pero no actúa como un modulador alostérico negativo (NAM) o modulador alostérico positivo (PAM) de NMDA.

En algunas modalidades, el trastorno es cáncer. En algunas modalidades, el trastorno es diabetes. En algunas modalidades, el trastorno es un trastorno de síntesis de esterol. En algunas modalidades, el trastorno es un trastorno gastrointestinal (GI), *por ejemplo*, estreñimiento, síndrome

del intestino irritable (IBS), enfermedad del intestino inflamatoria (IBD) (por ejemplo, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), trastornos estructurales que afectan el GI, trastornos anales (por ejemplo, hemorroides, hemorroides internas, hemorroides externas, fisuras anales, abscesos perianales, fístula anal), pólipos de colon, cáncer, colitis. En algunas modalidades, el trastorno es enfermedad del intestino inflamatoria.

En algunas modalidades, el trastorno es el Síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLOS). En algunas modalidades, el trastorno es desmosterolosis. En algunas modalidades, el trastorno es sitosterolemia. En algunas modalidades, el trastorno es xantomatosis cerebrotendinosa (CTX). En algunas modalidades, el trastorno es Deficiencia de Mevalonato Quinasa (MKD). En algunas modalidades, el trastorno es mutación del gen SC4MOL (Deficiencia SMO). En algunas modalidades, el trastorno es enfermedad de Niemann-Pick. En algunas modalidades, el trastorno es trastorno del espectro autista (ASD). En algunas modalidades, el trastorno está asociado con fenilcetonuria.

La afecciones ejemplares relacionadas con la modulación de NMDA incluyen, pero no se limitan a, trastorno gastrointestinal (GI), por ejemplo, estreñimiento, síndrome del intestino irritable (IBS), enfermedad del intestino

inflamatoria (IBD) (por ejemplo, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), trastornos estructurales que afectan el GI, trastornos anales (por ejemplo, hemorroides, hemorroides internas, hemorroides externas, fisuras anales, abscesos perianales, fístula anal), pólipos de colon, cáncer, colitis, y afecciones del CNS, por ejemplo, como los descritos en la presente.

Las afecciones del CNS ejemplares relacionadas con la modulación de NMDA incluyen, pero no se limitan a, trastornos de adaptación, trastornos de ansiedad (que incluyen trastorno compulsivo obsesivo, trastorno de estrés postraumático, fobia social, trastorno de ansiedad generalizado), trastornos cognitivos (que incluyen enfermedad del Alzheimer y otras formas de demencia (por ejemplo, demencia frontotemporal)), trastornos disociativos, trastornos alimenticios, trastornos del estado de ánimo (que incluyen depresión (por ejemplo, depresión post-parto), trastorno bipolar, trastorno distímico, suicidio), esquizofrenia u otros trastornos psicóticos (que incluyen trastorno esquizoafectivo), trastornos del sueño (que incluyen insomnio), trastornos relacionados con el abuso de sustancias, trastornos de la personalidad (que incluyen trastorno de la personalidad obsesivo-compulsivo), trastornos del espectro autista (que incluyen aquellos que implican mutaciones al grupo de

proteínas Shank (*por ejemplo*, Shank3)), trastornos del neurodesarrollo (que incluyen síndrome de Rett), esclerosis múltiple, trastornos de síntesis de esterol, dolor (que incluyen dolor agudo y crónico; dolores de cabeza, *por ejemplo*, dolores de cabeza de migraña), trastornos convulsivos (que incluyen estado epiléptico y formas monogénicas de epilepsia tal como enfermedad de Dravet, y Complejo de Esclerosis Tuberosa (TSC)), apoplejía, lesión cerebral traumática, trastornos del movimiento (que incluyen enfermedad de Huntington y enfermedad de Parkinson) y acúfenos. En ciertas modalidades, el compuesto de la presente invención, *por ejemplo*, un compuesto de la Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se puede usar para inducir la sedación o anestesia. En ciertas modalidades, los compuestos descritos en la presente (*por ejemplo*, un compuesto de la Fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), son útiles en el tratamiento o prevención de trastornos de adaptación, trastornos de ansiedad, trastornos cognitivos, trastornos disociativos, trastornos alimenticios, trastornos del estado de ánimo, esquizofrenia u otros trastornos psicóticos, trastornos del sueño, trastornos relacionado con sustancias, trastornos de la personalidad, trastornos del espectro autista, trastornos del neurodesarrollo, trastornos de

síntesis de esterol, dolor, trastornos convulsivos, apoplejía, lesión cerebral traumática, trastornos del movimientos y discapacidad visual, pérdida de la audición, y acúfenos. En algunas modalidades, el trastorno es enfermedad
5 de Huntington. En algunas modalidades, el trastorno es enfermedad de Parkinson. En algunas modalidades, el trastorno es una enfermedad inflamatoria (por ejemplo, lupus).

En otro aspecto, se proporciona un método para tratar o prevenir excitabilidad cerebral en un sujeto susceptible a o
10 afligido con una afección asociada con excitabilidad cerebral, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención, *por ejemplo*, un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 En aún otro aspecto, la presente invención proporciona una combinación de un compuesto de la presente invención, *por ejemplo*, un compuesto de la Fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y otro agente farmacológicamente activo. Los compuestos proporcionados en
20 la presente se pueden administrar como el único agente activo o pueden ser administrados en combinación con otros agentes. La administración en combinación puede proceder con cualquier técnica evidente para aquellos de experiencia en la técnica que incluyen, *por ejemplo*, administración separada,

secuencial, concurrente y alterna.

Enfermedades y Trastornos

Se describen en la presente métodos para tratar un trastorno de síntesis de esterol. Los trastornos ejemplares se describen en la presente. Los métodos incluyen administrar a un sujeto, *por ejemplo*, un sujeto que padece de un trastorno de síntesis de esterol tal como SLOS, compuesto modulador del receptor NMDA. Los compuestos ejemplares se describen en la presente.

10 **Trastornos de Síntesis de Esterol**

En un aspecto, se describen en la presente métodos para tratar un trastorno de síntesis de esterol. El colesterol tiene una regla esencial en crecimiento y desarrollo. Es un lípido de membrana y un precursor para muchas moléculas que desempeñan papeles importantes en el crecimiento celular y diferenciación, la glicosilación de proteína, y trayectorias de señalización. La biosíntesis de colesterol implica un número de enzimas e intermediarios. Los trastornos que resultan de una deficiencia en cualquiera de las enzimas implicadas en biosíntesis de colesterol llevan a la acumulación de intermediarios y desequilibrio en biomoléculas, que resulta en trastornos que incluyen malformaciones congénitas del esqueleto, rasgos faciales dismórficos, retraso psicomotor, y fracaso para prosperar. En

una modalidad, un trastorno de síntesis de esterol o síntoma de un trastorno de síntesis de esterol se puede tratar al administrar a un sujeto que padece de un trastorno de síntesis de esterol un compuesto descrito en la presente, tal como compuesto modulador del receptor NMDA como se describe en la presente. Los trastornos adicionales se describen abajo.

Síndrome de Smith-Lemli-Opitz

En un aspecto, se describen en la presente métodos para tratar el Síndrome de Smith-Lemli-Opitz (o SLOS, o deficiencia de 7-dehidrocolesterol reductasa). SLOS es un error innato de síntesis de colesterol. Además de microcefalia, discapacidad intelectual de moderada a severa, hipersensibilidad sensorial, comportamientos estereotipados, rasgos faciales dismórficos, y sindactilia del segundo/tercer dedo del pie, un rasgo de la enfermedad se reduce los niveles de cerebrosterol (24(S)-hidroxicolesterol). SLOS es una afección genética recesiva autosomal que resulta de deficiencia en la enzima final de la trayectoria de síntesis de colesterol, y causa niveles de colesterol plasmático bajos o bajos-normales y niveles de 7- y 8-dehidrocolesterol incrementados (DHC; 7DHC y 8DHC). Las terapias comunes actualmente usadas incluyen suplementos dietéticos de colesterol, tratamiento con inhibidores de la 3-hidroxi-3-

metilglutaril coenzima A reductasa (inhibidores de la HMG CoA reductasa, también conocidos como estatinas), y tratamiento con agentes que aumentan la producción de colesterol y/o acreción; y para disminuir la acumulación de 7DHC y 8DHC, los
5 precursores potencialmente tóxicos de colesterol.

Desmosterolosis

La desmosterolosis es una deficiencia en desmosterol reductasa y tiene un fenotipo similar a SLOS. En un aspecto, se describen en la presente métodos para tratar
10 desmosterolosis con compuestos descritos en la presente.

Sitosterolemia

La sitosterolemia es un trastorno recesivo autosómico raro causado por mutaciones en dos genes transportadores de casete de enlace a ATP (ABC) (ABCG5 y ABCG8). La sitosterolemia
15 mejora la absorción de esteroides de plantas y colesterol de los intestinos. Los pacientes típicamente se presentan con xantomas tendinosos y tuberosos y enfermedad de la arteria coronaria prematura. En un aspecto, se describen en la presente métodos para tratar sitosterolemia con compuestos
20 descritos en la presente.

Xantomatosis Cerebrotendinosa (CTX)

En un aspecto, se describen en la presente métodos para tratar xantomatosis cerebrotendinosa (también referida como colesterosis cerebral, o síndrome de Van Bogaert-Scherer-

Epstein) con compuestos descritos en la presente. CTX se puede causar por una mutación en el gen CYP27A1, que produce la enzima esterol 27-hidroxilasa. La esterol 27-hidroxilasa metaboliza el colesterol en ácidos biliares (*por ejemplo,*
5 ácido quenodesoxicólico) que son importantes en la absorción de grasas en el intestino. La disfunción enzimática puede llevar a la acumulación de colesterol en tejidos. CTX se caracteriza por diarrea infantil, cataratas, xantomas tendinosos, capacidad mental reducida y movimientos anormales
10 en adultos.

Síndromes de Deficiencia de Mevalonato Quinasa (MKD)

La deficiencia de Mevalonato Quinasa (también referida como aciduria mevalónica (una forma más severa de MKD), o Síndrome de Hiper IgD (HIDS, o hiperinmunoglobulinemia D) con síndrome
15 de fiebre del periodo (una forma más benigna de MKD)) causa una acumulación de ácido mevalónico en la orina como un resultado de la actividad insuficiente de mevalonato quinasa. MKD puede resultar en retraso en el desarrollo, hipotonía, anemia, hepatoesplenomegalia, rasgos dismórficos, retraso
20 mental, y fracaso general para prosperar. La aciduria mevalónica se caracteriza por retraso en el desarrollo físico y mental, retraso en el crecimiento, episodios recurrentes de fiebre con vómitos y diarrea, hígado agrandado, bazo y ganglios linfáticos, microcefalia (tamaño de cabeza pequeño),

catarata, tono muscular bajo, estatuto corto, rasgos faciales distintivos, ataxia, y anemia. HIDS se caracteriza por episodios recurrentes de fiebre asociados con ganglios linfáticos inflamados, dolor en las articulaciones, problemas gastrointestinales y erupción cutánea. En un aspecto, se describen en la presente métodos para tratar MKD con los compuestos descritos en la presente.

Mutación del gen SC4MOL (Deficiencia de SMO)

La deficiencia del gen SC4MOL es un trastorno genético en la trayectoria de biosíntesis de colesterol (por ejemplo, mutaciones en el gen SC4MOL que codifican una esteroil oxidasa novedosa). La deficiencia de SC4MOL se caracteriza por la acumulación de dimetil y monometil esteroides que se pueden detectar en la sangre, escamas de la piel o fibroblastos de la piel primarios. En un aspecto, se describen en la presente métodos para tratar la deficiencia de SMO con compuestos descritos en la presente.

Enfermedad de Niemann-Pick

La enfermedad de Niemann-Pick es una enfermedad de almacenamiento lisosomal que resulta de una mutación genética que afecta el metabolismo. La enfermedad de Niemann-Pick lleva a acumulación anormal de colesterol y otras sustancias grasas (lípidos) debido a una incapacidad del cuerpo para transportar las sustancias. La acumulación daña las áreas

afectadas.

Autismo

En un aspecto, se describen en la presente métodos para tratar trastorno del espectro autista o autismo. El trastorno del espectro autista (ASD) y autismo se refiere a un grupo de trastornos complejos del desarrollo del cerebro. El autismo típicamente se caracteriza por dificultades en interacción social, por ejemplo en comunicación verbal y no verbal. Los comportamientos repetitivos también frecuentemente se ven en individuos que tienen autismo. El autismo se puede asociar con discapacidad intelectual, dificultades en coordinación motriz y problemas de atención y salud física, *por ejemplo*, alteraciones del sueño y gastrointestinales. Los individuos que tienen autismo también pueden sobresalir en habilidades visuales, música, matemáticas y arte. El autismo puede referirse a trastorno autista, trastorno desintegrativo infantil, trastorno del desarrollo generalizado-no especificado de otra manera (PDD-NOS), y síndrome Asperger. El autismo también se refiere a causas monogenéticas de autismo tal como sinatopatía, *por ejemplo*, síndrome de Rett, síndrome Frágil de X, síndrome de Angelman.

Trastornos Asociados con Fenilcetonuria

En un aspecto, se describen en la presente métodos para tratar trastornos asociados con fenilcetonuria (por ejemplo,

trastornos cognitivos) con compuestos descritos en la presente. La fenilcetonuria puede llevar a hipocolesterolemia y disminución del estado de vitamina D. Los colesterolos totales y de baja densidad y vitamina D 25-hidroxi se ha encontrado que disminuyen en sujetos que padecen de fenilcetonuria en comparación con los sujetos que no padecen de fenilcetonuria (*Clin. Chim. Acta* 2013, 416: 54-59). 24S-hidroxicolesterol y 27S-hidroxicolesterol y 7 α -hidroxicolesterol (por ejemplo, que representa la eliminación del colesterol periférico y hepático, respectivamente) se ha demostrado que disminuyó significativamente en sujetos que padecen de fenilcetonuria, mientras que 7 β -hidroxicolesterol (por ejemplo, que refleja estrés oxidativo) se incrementó significativamente en sujetos que padecen de fenilcetonuria.

Los cambios en los niveles de 24S-OHC y 7 β -hidroxicolesterol correlacionados con el nivel de fenilalanina, y niveles de 27S-hidroxicolesterol pueden correlacionarse con el nivel de 25-hidroxi vitamina D en sujetos que padecen de fenilcetonuria.

Ejemplos

Con objeto de que la invención descrita en la presente se pueda entender más completamente, los siguientes ejemplos están expuestos. Los métodos o intermediarios sintéticos se pueden encontrar, por ejemplo en la WO2014/160480*. Los

ejemplos sintéticos y biológicos descritos en esta solicitud se ofrecen para ilustrar los compuestos, composiciones farmacéuticas, y métodos proporcionados en la presente y no deben interpretarse de ninguna manera como una limitación de su alcance.

La estereoquímica asignada en la presente (*por ejemplo*, la asignación de "R" o "S" a la posición C24 del esteroide) se puede asignar tentativamente (*por ejemplo*, aleatoriamente). Por ejemplo, una posición C24 se puede dibujar en la configuración "R" cuando la configuración absoluta es "S". Una posición C24 también se puede dibujar en la configuración "S" cuando la configuración absoluta es "R".

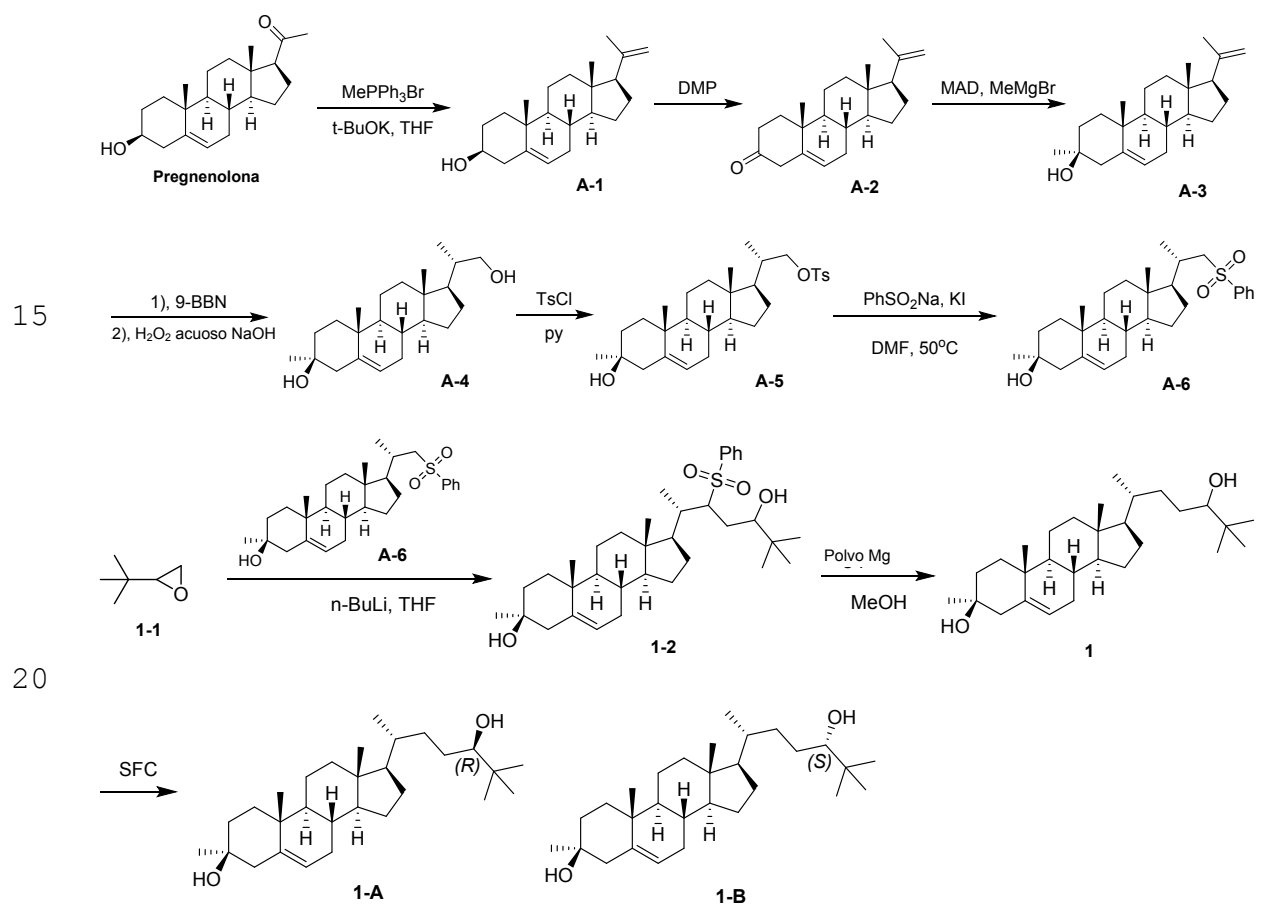
Lista de Abreviaturas

Me: metilo; Ac: acetilo; Bu: butilo; t-Bu: tert-butilo; Ph: fenilo; THF: tetrahidrofurano; Na₂SO₄: sulfato de sodio; NaHCO₃: bicarbonato de sodio; Na₂S₂O₃: tiosulfato de sodio; PE: éter de petróleo; DCM: diclorometano; DMF: N,N-dimetilformamida; Et: etilo; EtOAc: etilacetato; EtOH: etanol; MeOH: alcohol de metilo; t-BuLi: tert-butil litio; MTBE: metil tert-butil éter; HMPA: triamida hexametilfosfórica; n-BuLi: n-butilitio; TsCl: cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo; Ph₃PMeBr: bromuro de metiltrifenilfosfonio; PCC: clorocromato de piridinio; t-BuOK: tert-butóxido de potasio; TBAF: fluoruro de tetra-n-

butilamonio; TBSCl: tert-Butil(cloro)dimetilsilano; AlMe_3 : trimetilaluminio; DMP: periodinano Dess-Martin; $(i\text{-PrO})_4\text{Ti}$: tetraisopropóxido de titanio; LAH: litio aluminio hidruro; LDA: diisopropilamida de litio; MAD: metil aluminio bis(2,6-di-t-butil-4-metilfenóxido); n-BuLi: butil litio normal; BHT: 2,6-di-t-butil-p-cresol (hidroxitolueno butilado); DIEA: diisopropiletilamina; NCS: N-clorosuccinimida; iPrMgBr: bromuro de isopropilmagnesio.

Métodos Sintéticos

10 Ejemplo 1. Síntesis de Compuesto 1.



Etapa 1. Síntesis de Intermediario A-1. A una suspensión

de PPh_3MeBr (2.13 kg, 5.97 mol) en THF (3000 mL) se le agregó t-BuOK (688 g, 6.14 mol) a 20°C. El color de la suspensión se convirtió a amarillo. Después de la agitación a 50°C por 1 h, **Pregnenolona** (630 g, 2.05 mol) se agregó a 50°C. La mezcla de reacción se agitó a 50°C por 2 h. Después del enfriamiento a 20°C, la mezcla se trató con NH_4Cl (10% acuoso, 5 L) y heptano (3.5 L), se agitó por 15 minutos. La capa orgánica se separó, concentró in vacuo para dar un material crudo como un aceite espeso, el cual se vació en MTBE (10 L) con agitación violenta y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. Un sólido color blanco opaco se formó y colectó por filtración y se lavó con MTBE (3 L). El filtrado combinado se mezcló con MeOH (10 L) y se concentró a 6 L in vacuo. Un sólido color blanco opaco se formó, el cual se colectó por filtración, se lavó con MeOH (3 L), se secó en aire para dar 700 g de sólido color blanco opaco húmedo. El filtrado de MeOH combinado se concentró in vacuo para dar un aceite espeso. El aceite se vació en MTBE (3 L) con agitación violenta y la mezcla se agitó por 3 horas. Un sólido color blanco opaco se formó y colectó por filtración, se lavó con MTBE (1 L). El filtrado combinado se mezcló con MeOH (3 L) y se concentró a 1.5 L in vacuo. Un sólido color blanco opaco se formó el cual se colectó por filtración, se lavó con MeOH (500 mL), se secó en aire para dar 150 g de un sólido color

blanco opaco húmedo. Los lotes anteriores 700 g y 150 g se combinaron, se secaron in vacuo para dar **A-1** (552 g, 88%) como un sólido color blanco opaco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.40-5.30 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 2.36-2.18 (m, 2H), 2.08-1.96 (m, 2H), 1.92-1.78 (m, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.73-1.48 (m, 9H), 1.38-1.03 (m, 4H), 1.01 (s, 3H), 1.00-0.91 (m, 1H), 0.58 (s, 3H).

Etapa 2. Síntesis de Intermediario A-2. A una solución de **A-1** (184 g, 585 mmol) en DCM (2000 mL) se le agregó DMP (496 g, 1.17 mol) a 25°C en porciones, seguido de agregar agua (42 mL). La mezcla se agitó a 25°C por 30 min el agua (1500 mL) y NaHCO₃ (750 g) se agregaron en porciones con la evolución del gas. La mezcla luego se filtró a través de una almohadilla de celite y el sólido se lavó con DCM (500 mL). La capa orgánica del filtrado se separó, se lavó con Na₂S₂O₃ (1000 mL, sat.), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró in vacuo por debajo de 30°C para dar **A-2** (250 g, crudo) de una goma color amarillo claro. El crudo se usó en la siguiente etapa directamente.

Etapa 3. Síntesis de Intermediario A-3. A una solución de BHT (769 g, 3.49 mol) en tolueno (1500 mL) se le agregó AlMe₃ (870 mL, 2M en tolueno, 1.74 mol) a 0°C. Después de la agitación a 0°C por 1 h, la mezcla de reacción se enfrió a -78°C y una solución de **A-2** (250 g crudo, masa teórica: 182 g,

582 mmol) en tolueno (1000 mL) se agregó. Después de la agitación a -78°C por 1 h, MeMgBr (580 mL, 3 M en éter, 1.74 mmol) se agregó a -78°C y la mezcla se agitó a -78°C por otra 1h. La mezcla se apagó al vaciar en ácido cítrico (4000 mL, 20% acuoso) en porciones con gas liberado. Otros dos lotes se llevaron a cabo y combinaron juntos. La mezcla se extrajo con EtOAc (10 L). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (5 L, 10%), NaHCO_3 (5 L, acuoso sat.), salmuera (5 L, sat.), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró in vacuo. El producto crudo se purificó por columna de gel de sílice (eluyendo PE a EtOAc) para dar **A-3** crudo (440 g) como un sólido color amarillo claro. A una solución de **A-3** crudo (440 g) en DCM (6 L) se le agregó DMAP (24.4 g) y Ac_2O (51 g). La mezcla se agitó a 20°C por 1 h. A la mezcla se le agregó NaHCO_3 (1 L, acuoso sat.) y se agitó por 10 min. La capa orgánica se separó, se concentró in vacuo y el residuo se trituró con PE (2 L). El sólido se lavó con PE (3 x 500 mL) y se secó in vacuo para dar **A-3** (262 g) como un sólido color blanco opaco. El filtrado combinado se concentró, se purificó por columna de gel de sílice (PE/EtOAc =50/1 hasta 8/1) y triturado con PE (1 L) dio **A-3** (30 g). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.35-5.28 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 2.48-2.37 (m, 1H), 2.08-1.94 (m, 3H), 1.92-1.85 (m, 1H), 1.82-1.33 (m, 14H), 1.29-1.08 (m, 7H), 1.02 (s, 3H), 1.00-0.93 (m, 1H),

0.59 (s, 3H).

Etapa 4. Síntesis de Intermediario A-4. A-3 (100 g, 304 mmol) se disolvió en 9-BBN (1.21 L, 0.5 M en THF, 608 mmol) a 0°C bajo N₂. La solución se agitó a 65°C por 1 hora y re-
5 enfrió a 10°C. Un sólido color blanco opaco se precipitó. Etanol (279 g, 6080 mmol) y NaOH acuoso (304 mL, 5 M, 1520 mmol) se agregaron gota a gota a la mezcla por debajo de 10°C para dar una solución clara. Luego peróxido de hidrógeno (343 g, 30% en agua, 3040 mmol) se agregó gota a gota por debajo
10 de 10°C. La mezcla de reacción se agitó a 75°C por 1 hora. Después del re-enfriamiento a 20°C, un sólido color blanco se precipitó y colectó por filtración. La torta filtro se lavó con agua (3 x 500 mL), se secó bajo vacío para dar un sólido color blanco, el cual se trituro en etanol (1.5 L) a reflujo
15 para dar **A-4** (92 g, 88%) como un sólido color blanco opaco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.31-5.29 (m, 1H), 3.65-3.63 (m, 1H), 3.38-3.37 (m, 1H), 2.42 (d, J = 12.4, 1H), 2.05-1.92 (m, 3H), 1.88-1.63 (m, 4H), 1.63-1.40 (m, 8H), 1.40-0.90 (m, 16H), 0.70 (s, 3H).

20 *Etapa 5. Síntesis de Intermediario A-5.* A una solución de **A-4** (124.5 g, 357 mmol) en cloroformo (1 L) y piridina (700 mL) se le agregó TsCl (204 g, 1071 mmol) a 15°C. La mezcla se agitó a 15°C por 2 hrs. La mezcla se concentró bajo vacío para eliminar la mayoría del cloroformo. La mezcla de

piridina se agregó en agua (6 L). Un sólido color blanco opaco se produjo y colectó por filtración, el cual se lavó con agua (6 x 1 L). El sólido color blanco opaco se disolvió en DCM (3.5 L), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró
5 bajo vacío para dar **A-5** (163 g, 92%) como un sólido color blanco opaco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.29-5.28 (m, 1H), 3.96 (dd, *J* = 3.2, 9.6 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J* = 6.4, 9.2 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.41 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 1.99-1.91 (m, 3H), 1.77-1.39
10 (m, 11H), 1.26-0.86 (m, 16H), 0.64 (s, 3H).

Etapa 6. Síntesis de Compuesto A-6. A una solución de **A-5** (163 g, 325 mmol) en DMF (1.7 L) se le agregó KI (258 g, 1560 mmol) a 15°C y la mezcla se agitó a 60°C por 2 horas. El Bencenosulfinato de sodio (195 g, 975 mmol) se agregó y la
15 mezcla se agitó a 60°C por 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se combinó con otro lote de 83 g de **A-5**. La mezcla combinada se vació en agua (20 L) y algo sólido de color amarillo se produjo. La mezcla se filtró y la torta filtro se lavó con agua (3 x 2 L). La torta filtro resultante
20 se disolvió en DCM (5 L), se lavó con agua (2 x 1 L), salmuera (2 x 1 L), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró in vacuo para dar el producto crudo como un sólido color amarillo, el cual se re-cristalizó en tolueno (2.5 L) para dar **A-6** (150 g, 65%) como un sólido color amarillo

claro. El filtrado de re-cristalización se concentró bajo vacío para dar crudo adicional **A-6** (30 g) como un sólido color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.69-7.61 (m, 1H), 7.60-7.50 (m, 2H), 5.28-5.27 (m, 1H),
5 3.14 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.85 (dd, *J* = 9.6, 14.0 Hz, 1H), 2.41 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.17-2.03 (m, 1H), 2.02-1.87 (m, 3H), 1.81-1.65 (m, 3H), 1.60-1.32 (m, 8H), 1.25-0.85 (m, 15H), 0.65 (s, 3H). LCMS Tr = 2.057 min en cromatografía de 3.0 min, 30-90 AB, MS ESI calculado para C₂₉H₄₁O₂S [M+H-H₂O]⁺
10 453, encontrado 453.

Etapa 7. Síntesis de Compuesto 1-2. A THF (2 mL) bajo N₂ a -70°C se le agregó n-BuLi (1.69 mL, 4.24 mmol) y una suspensión de **A-6** (500 mg, 1.06 mmol) en THF (5 mL) se agregó gota a gota para dar una suspensión color amarillo claro.
15 Después de la agitación a -70°C por 30 mins, una solución de **Compuesto 1-1** (212 mg, 2.12 mmol) en THF (2 mL) se agregó. La reacción se agitó a -70°C por 10 mins y se agitó a 25°C por 16 hrs. La mezcla de reacción se apagó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). La fase orgánica combinada se
20 lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo vacío para dar el producto crudo, el cual se purificó por una columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 10/1) para dar **Compuesto 1-2** (500 mg, crudo) como un sólido color amarillo, el cual se usó directamente.

Etapa 8. Síntesis de Compuesto 1. A una solución de **Compuesto 1-2** (500 mg, 0.876 mmol) en MeOH (10 mL) se le agregó polvo de Mg (630 mg, 26.3 mmol) a 60°C. La mezcla se agitó a 60°C por 2 hrs y otro lote de polvo de Mg (630 mg, 5 26.3 mmol) se agregó. La reacción se agitó a 60°C por otras 16 hrs. Después del enfriamiento, la mezcla se apagó con HCl (100 mL, 1M) hasta que la reacción se hizo clara y se extrajo con DCM (2 x 30 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, concentró y purificó por una columna de gel 10 de sílice (PE/EtOAc = 10/1 hasta 8/1) para dar **Compuesto 1** (104 mg, 28%) como un sólido color blanco opaco.

Compuesto 1: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.31-5.30 (m, 1H), 3.19-3.05 (m, 1H), 2.44-2.40 (m, 1H), 2.08-1.91 (m, 3H), 1.91-1.57 (m, 6H), 1.52-1.35 (m, 11H), 1.74-1.12 (m, 10H), 15 1.11-1.01 (m, 5H), 0.90 (s, 9H), 0.68 (s, 3H). **LCMS** Tr = 1.564 min en cromatografía de 2 min, 10-80 AB, MS ESI calculado para C₂₉H₄₇ [M+H-2H₂O]⁺ 395, encontrado 395.

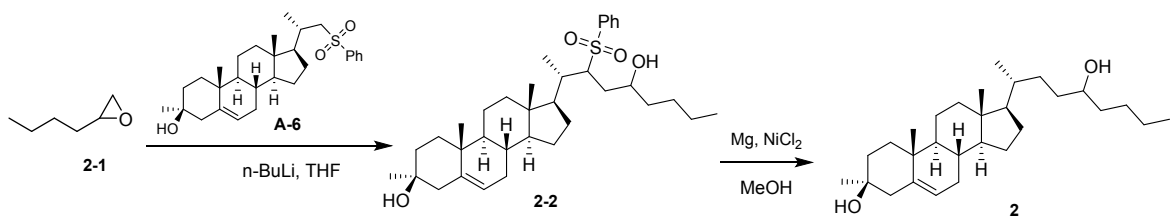
Etapa 9. Compuesto 1 (0.83 g) se purificó por SFC (Columna: AD (250mm*30mm, 5um), 0.1% NH₃H₂O ETOH, Gradiente: 20 desde 30% hasta 100%, Velocidad de flujo (ml/min): 60 mL/min, 25°C) para proporcionar **Compuesto 1-A** (379 mg, 46%) y **Compuesto 1-B** (338 mg, 41%) como un sólido color blanco opaco.

Compuesto 1-A: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.33-5.28 (m,

1H), 3.12-3.06 (m, 1H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.05-1.92 (m, 3H),
 1.91-1.64 (m, 5H), 1.63-1.57 (m, 3H), 1.52-1.38 (m, 6H),
 1.37-1.24 (m, 3H), 1.21-1.09 (m, 5H), 1.09-1.03 (m, 2H),
 1.02-1.00 (m, 4H), 0.99-0.96 (m, 1H), 0.94 (d, $J = 6.8$ Hz,
 5 3H), 0.90 (s, 9H), 0.68 (s, 3H). **LCMS** Tr = 1.361 min en
 cromatografía de 2.0 min, 30-90 AB, MS ESI calculado para
 $C_{29}H_{47}$ $[M+H-2H_2O]^+$ 395, encontrado 395.

Compuesto 1-B: ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.32-5.30 (m,
 1H), 3.16-3.14 (m, 1H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.05-1.92 (m, 3H),
 10 1.90-1.66 (m, 4H), 1.63-1.57 (m, 2H), 1.52-1.38 (m, 6H),
 1.37-1.24 (m, 5H), 1.21-1.09 (m, 5H), 1.09-0.95 (m, 5H), 0.94
 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.69 (s, 3H). **LCMS** Tr =
 1.361 min en cromatografía de 2.0 min, 30-90 AB, MS ESI
 calculado para $C_{29}H_{47}$ $[M+H-2H_2O]^+$ 395, encontrado 395.

15 Ejemplo 2. Síntesis de Compuesto 2.



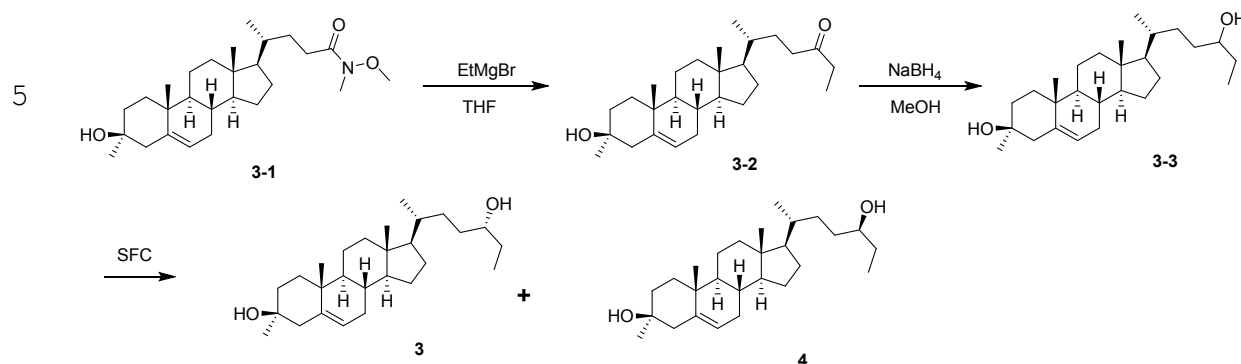
Síntesis de Compuesto 2-2. A THF (6 mL) se le agregó $n-$
 20 BuLi (2.5 M, 2.65 mmol, 1.05 mL, 2.5 eq) bajo N_2 a $-70^\circ C$ y
 una suspensión de **A-6** (1.06 mmol, 500 mg, 1.0 eq.) en THF (3
 mL) se agregó gota a gota para dar una suspensión color
 amarillo claro. Después de la agitación a $-70^\circ C$ por 30 mins,

una solución de **Compuesto 2-1** (1.27 mmol, 127 mg, 1.2 eq.) en THF (1 mL) se le agregó gota a gota. La reacción se agitó a 15°C por 12 hrs. La reacción se apagó con NH₄Cl saturado (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas
5 combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron para dar **Compuesto 2-2** (560 mg, crudo) como una espuma color amarillo claro, la cual se usó directamente en la siguiente etapa.

Síntesis de Compuesto 2. A una solución de **Compuesto 2-2**
10 (560 mg, 0.98 mmol) en MeOH (10 mL) se le agregó NiCl₂ (127 mg, 0.980 mmol). Después del calentamiento a 55°C, virutas de torneado de Mg (938 mg) se agregaron y la mezcla se agitó a 55°C por 30 minutos. Después de esto, otro lote de virutas de torneado de Mg (938 mg) se agregó y la reacción se agitó a
15 55°C por 16 hrs. Después del enfriamiento, la mezcla se apagó con HCl (100 mL, 1N) hasta que la reacción se hizo clara y se extrajo con DCM (2 x 30 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó por columna instantánea (0-10% de EtOAc en PE/DCM
20 (v/v=2/1)) para dar **Compuesto 2** (26 mg, 6%) como un sólido color blanco opaco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.30-5.29 (m, 1H), 3.54-3.52 (m, 1H), 2.44-2.40 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 3H), 1.85-1.58 (m, 4H), 1.56-1.24 (m, 18H), 1.23-0.92 (m, 19H), 0.68 (s, 3H). LCMS Tr = 1.359 min en cromatografía de 2.0

min, 30-90AB_ELSD, MS ESI calculado para $C_{29}H_{47}$ $[M+H-2H_2O]^+$ 395, encontrado 395.

Ejemplo 3. Síntesis de Compuestos 3 y 4.

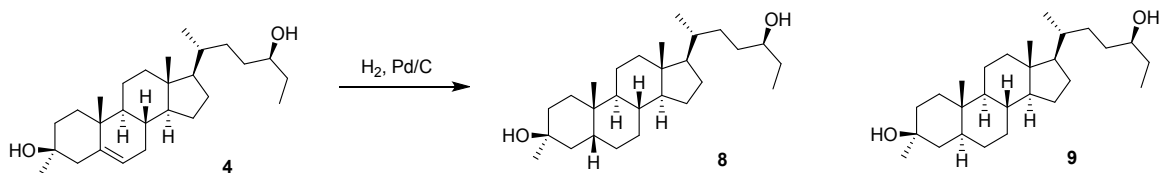


10 **Síntesis de Compuesto 3-2.** A una solución de **Compuesto**
3-1* (7.0 g, 16.2 mmol) en THF (70 mL) se le agregó gota a
gota bromuro de etilmagnesio (26.9 mL, 80.9 mmol, 3M en Et₂O)
a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se
agitó a 25°C por 12 h. La mezcla se apagó con NH₄Cl acuoso
15 saturado (100 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). La
fase orgánica combinada se lavó con salmuera (200 mL), se
secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró in vacuo. El residuo
se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice
(PE/EtOAc=20/1) para proporcionar **Compuesto 3-2** (500 mg, 8%)
20 como un sólido color blanco opaco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ
5.30-5.28 (m, 1H), 2.42-2.39 (m, 5H), 1.98-1.63 (m, 8H),
1.53-0.84 (m, 27H), 0.66 (s, 3H).

Síntesis de Compuesto 3-3. A una solución de **Compuesto**
3-2 (500 mg, 1.24 mmol) en MeOH (10 mL) se le agregó NaBH₄

(93.8 mg, 2.48 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 25°C por 2 h. La mezcla de reacción se apagó con NH₄Cl acuoso saturado (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL) y se concentró in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (PE/EtOAc = 20/1) para proporcionar **Compuesto 3-3** (500 mg, crudo), el cual se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **Compuesto 3-3** (60 mg, 12%) como un sólido color blanco opaco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.33-5.28 (m, 1H), 3.48-3.47 (m, 1H), 2.45-2.38 (m, 1H), 2.02-1.57 (m, 14H), 1.57-0.92 (m, 26H), 0.67 (s, 3H).

Síntesis de Compuestos 3 y 4. **Compuesto 3-3** (60 mg, 149 μmol) en MeOH (5 mL) se separó por SFC (Columna: AD (250mm*30mm, 5μm); Condición: Base-EtOH) para proporcionar pico 1 como **Compuesto 3** (33.6 mg, 56%) y pico 2 como **Compuesto 4** (18.3 mg, 31%) como un sólido color blanco opaco. **Compuesto 3:** ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.32-5.28 (m, 1H), 3.48-3.46 (m, 1H), 2.46-2.39 (m, 1H), 2.02-1.57 (m, 11H), 1.54-0.92 (m, 29H), 0.67 (s, 3H). **LCMS** Tr = 1.443 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80 AB, MS ESI calculado para C₂₇H₄₅O [M-H₂O+H]⁺ 385, encontrado 385. **Compuesto 4:** ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.33-.28 (m, 1H), 3.48-3.46 (m, 1H), 2.45-2.41 (m, 1H), 2.02-1.57 (m, 11H), 1.54-0.92 (m, 29H), 0.68

Ejemplo 5. Síntesis de Compuestos 8 y 9.

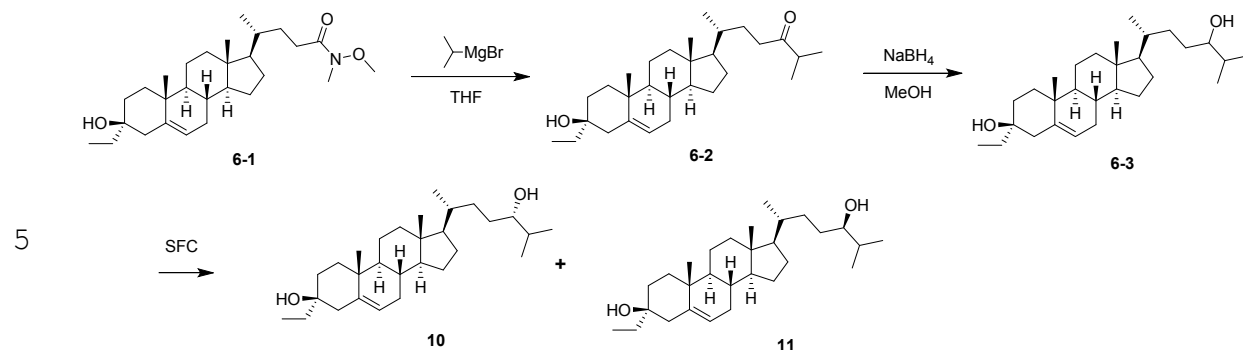
5 A una solución de **Compuesto 4** (90 mg, 223 μmol) en EtOAc (10 mL) se le agregó Pd/C (100 mg, 10%, seco), luego la mezcla se agitó bajo hidrógeno (3.515 kg/cm² (50 psi)) a 50°C por 12h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El

10 residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (PE/EtOAc = 20/1 hasta 10/1) para proporcionar **Compuesto 8** (5.5 mg, 6%) y **Compuesto 9** (64.7 mg, 72%) como sólidos color blanco opaco. **Compuesto 8**: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3.47-3.46 (m, 1H), 1.86-1.75 (m, 4H), 1.65-0.90 (m,

15 40H), 0.64 (s, 3H). **LCMS** Tr = 1.484 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80 AB, MS ESI calculado para C₂₇H₄₅ [M-2H₂O+H]⁺ 369, encontrado 369.

Compuesto 9: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3.47-3.46 (m, 1H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.90-1.78 (m, 1H), 1.70-1.58 (m, 6H),

20 1.50-0.90 (m, 35H), 0.64-0.63 (m, 4H). **LCMS** Tr = 1.472 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80 AB, MS ESI calculado para C₂₇H₄₅ [M-2H₂O+H]⁺ 369, encontrado 369.

Ejemplo 6. Síntesis de Compuestos 10 y 11.

Síntesis de Compuesto 6-2. A una solución del **Compuesto 6-1*** (3.6 g, 8.07 mmol) en THF (50 mL) se le agregó gota a gota bromuro de isopropilmagnesio (16.1 mL, 32.2 mmol, 2M en THF) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 25°C por 12 h. La mezcla se apagó con NH₄Cl acuoso saturado (50 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (PE/EtOAc=20/1) para proporcionar **Compuesto 6-2** (600 mg, 17%) como un sólido color blanco opaco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.30-5.26 (m, 1H), 2.61-2.51 (m, 1H), 2.38-2.34 (m, 3H), 2.01-1.59 (m, 8H), 1.55-1.25 (m, 11H), 1.23-0.83 (m, 21H), 0.67 (s, 3H).

15

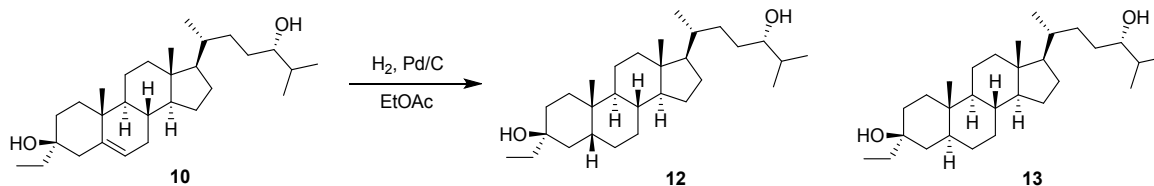
20

Síntesis de Compuesto 6-3. A una suspensión de **Compuesto 6-2** (500 mg, 1.16 mmol) en MeOH (8 mL) se le agregó NaBH₄ (87.7 mg, 2.32 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 25°C por 2 h. La mezcla de reacción se apagó con

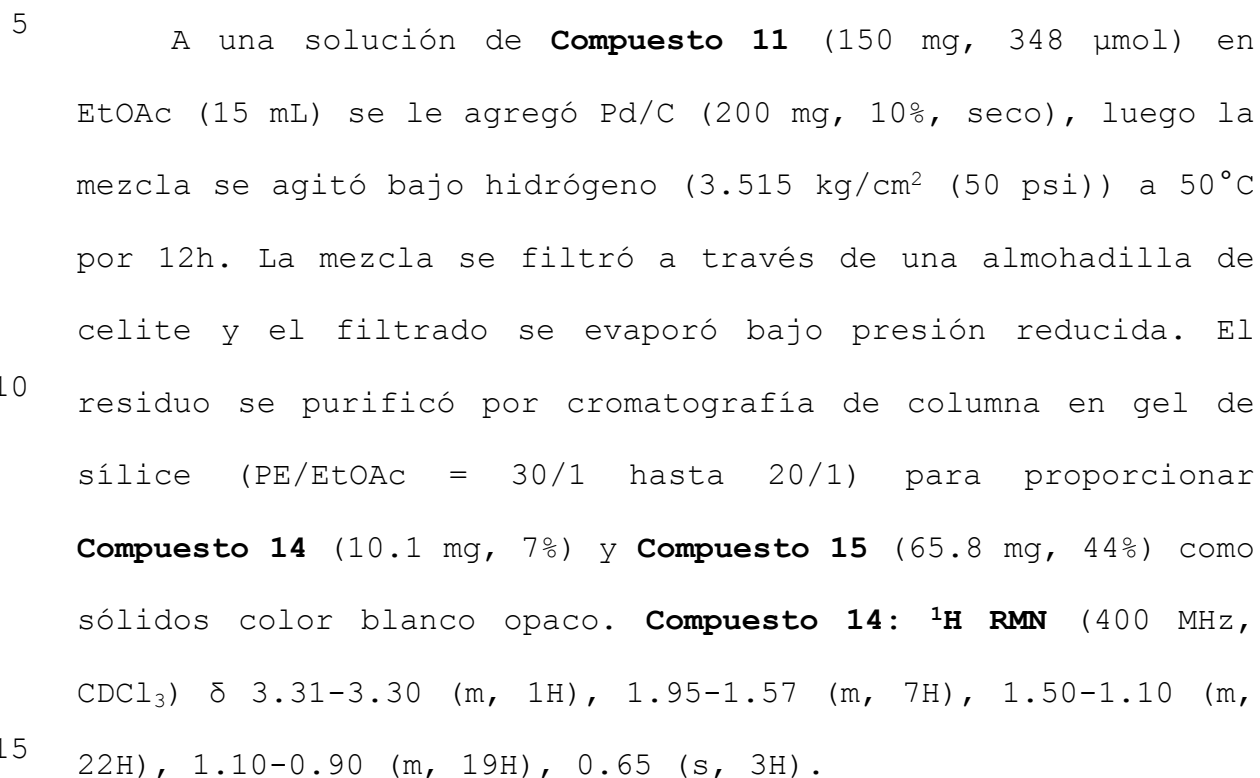
NH₄Cl acuoso saturado (10 mL) y H₂O (30 mL) se agregó. Un sólido color blanco opaco se precipitó, se filtró, colectó y se secó por vacío para dar **Compuesto 6-3** (500 mg, 100%) como un sólido color blanco opaco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.30-5.26 (m, 1H), 3.31-3.30 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.04-1.63 (m, 7H), 1.55-1.25 (m, 15H), 1.23-0.84 (m, 22H), 0.67 (s, 3H).

Síntesis de Compuestos 10 y 11. **Compuesto 6-3** (500 mg, 1.16 mmol) en MeOH (10 mL) se separó por condiciones básicas SFC (Columna: AD (250mm*30mm, 5um); Condición: Base-MeOH) para proporcionar pico 1 como **Compuesto 10** y pico 2 como **Compuesto 11** (230 mg, 46%) como un sólido color blanco opaco.

Compuesto 10: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.30-5.24 (m, 1H), 3.32-3.31 (m, 1H), 2.40-2.34 (m, 1H), 2.04-1.90 (m, 3H), 1.90-1.57 (m, 10H), 1.55-1.25 (m, 9H), 1.23-0.82 (m, 22H), 0.67 (s, 3H). **LCMS** Tr = 1.648 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80 AB, MS ESI calculado para C₂₉H₄₉O [M-H₂O+H]⁺ 413, encontrado 413. **Compuesto 11:** ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.29-5.25 (m, 1H), 3.32-3.31 (m, 1H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.04-1.57 (m, 6H), 1.54-1.25 (m, 17H), 1.23-0.84 (m, 21H), 0.68 (s, 3H) **LCMS** Tr = 1.641 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80 AB, MS ESI calculado para C₂₉H₄₉O [M-H₂O+H]⁺ 413, encontrado 413.



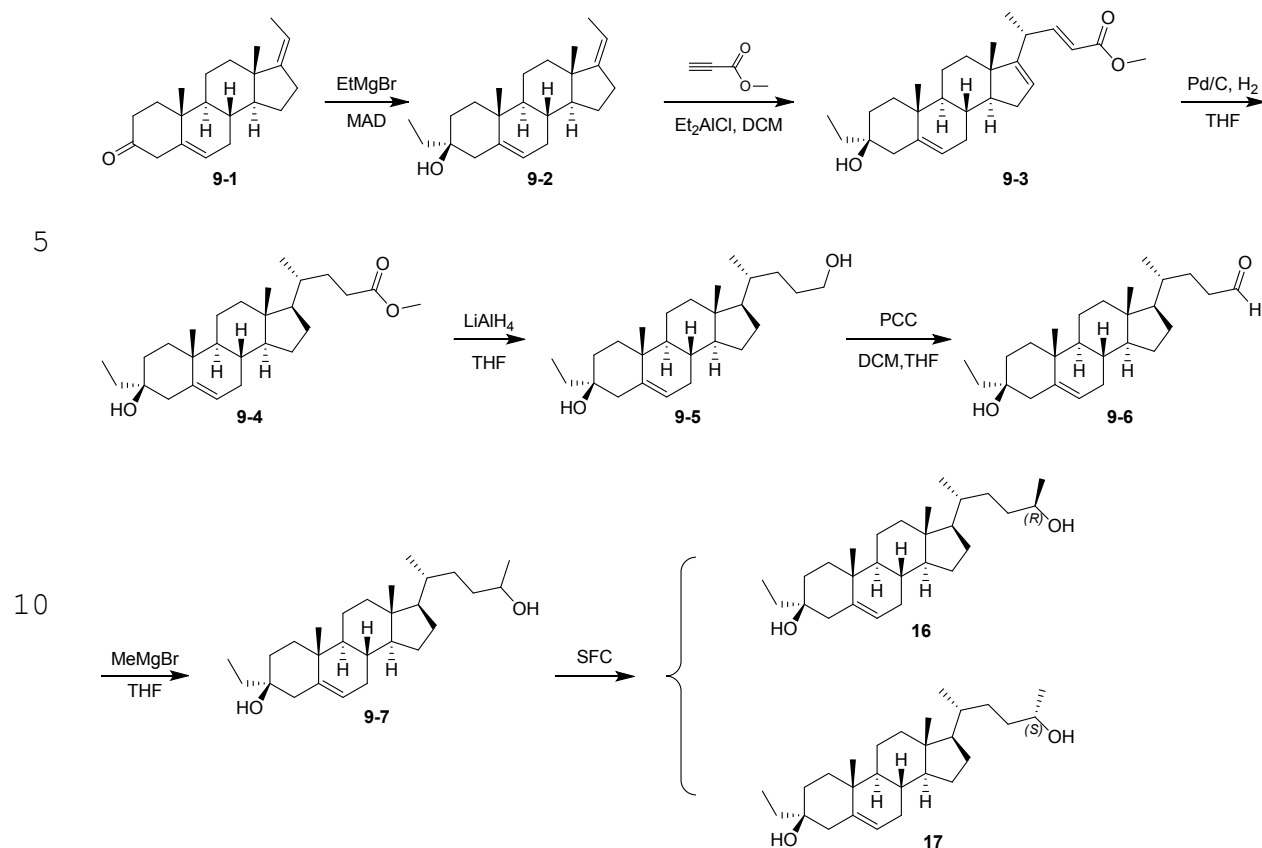
5 A una solución de **Compuesto 10** (150 mg, 348 μ mol) en EtOAc (15 mL) se le agregó Pd/C (200 mg, 10%, seco), luego la mezcla se agitó bajo hidrógeno (3.515 kg/cm² (50 psi)) a 50°C por 12h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El
10 residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (PE/EtOAc = 30/1 hasta 20/1) para proporcionar **Compuesto 12** (10.8 mg, 7%) y **Compuesto 13** (82.7 mg, 55%) como sólidos color blanco opaco. **Compuesto 12**: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3.31-3.30 (m, 1H), 1.95-1.58 (m, 5H), 1.50-1.10 (m, 22H), 1.10-0.88 (m, 21H), 0.64 (s, 3H). **LCMS** Tr = 1.680 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80 AB, MS ESI calculado para C₂₉H₄₉ [M-2H₂O+H]⁺ 397, encontrado 397. **Compuesto 13**: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3.31-3.30 (m, 1H), 1.97-1.80 (m, 1H), 1.80-1.75 (m, 1H), 1.75-1.58 (m, 4H), 1.58-1.25 (m, 17H), 1.25-0.82 (m, 24H), 0.64-0.63 (m, 4H). **LCMS** Tr = 1.682 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80 AB, MS ESI calculado para C₂₉H₄₉ [M-2H₂O+H]⁺ 397, encontrado 397.



LCMS Tr = 1.702 min cromatografía de 2.0 min, 10-80 AB,
MS ESI calculado para $C_{29}H_{49}$ $[M-2H_2O+H]^+$ 397, encontrado 397.

Compuesto 15: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3.31-3.30 (m, 1H), 1.95-1.90 (m, 1H), 1.90-1.76 (m, 1H), 1.76-1.57 (m, 4H), 1.557-1.25 (m, 18H), 1.25-0.70 (m, 23H), 0.64-0.63 (m, 4H).

LCMS Tr = 1.686 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80 AB, MS
ESI calculado para C₂₉H₄₉ [M-2H₂O+H]⁺ 397, encontrado 397.

Ejemplo 9. Síntesis de Compuestos 16 y 17.

Síntesis de Compuesto 9-2. A una solución de 2,6-di-
 tert-butil-4-metilfenol (220 g, 1.0 mol) en tolueno (250 mL)
 se le agregó AlMe_3 (250 mL, 501 mmol, 2 M en tolueno) gota a
 gota por debajo de 25°C . La solución se agitó a 25°C por 1 h.
 Luego una solución de **Compuesto 9-1** (50 g, 167 mmol) en DCM
 (400 mL) se agregó gota a gota a -78°C . Después de la
 agitación a -78°C por 1 h, EtMgBr (167 mL, 501 mmol, 3M en
 éter de etilo) se agregó gota a gota a -78°C . La solución
 resultante se agitó a -78°C hasta -50°C por 3 h. La reacción
 se apagó por ácido cítrico saturado (100 mL) a -78°C . Después
 de la agitación a 25°C por 0.5 h, la mezcla resultante se

filtró y el filtrado se extrajo con DCM (3 x 100 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró in vacuo. La reacción se llevó a cabo en paralelo por 2 veces. El producto crudo se combinó y purificó por una
5 columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 5/1) para dar 38 g del producto crudo como sólido blanco, el cual se re-cristalizó de PE para dar un compuesto **9-2** como un sólido color blanco opaco (13.5 g, 13%). ¹H RMN (CDCl₃) 400MHz δ 5.33-5.26 (m, 1H), 5.23-5.10 (m, 1H), 2.45-1.90 (m, 6 H), 1.78-0.70 (m,
10 28H).

Síntesis de Compuesto 9-3. A una solución de **Compuesto 9-2** (13 g, 39.5 mmol) y propiolato de metilo (8.29 g, 98.7 mmol) en DCM anhidro (100 mL) bajo N₂ a 0°C se le agregó cloruro de dietilaluminio (1 M en hexano, 158 mL, 158 mmol)
15 gota a gota. La mezcla se agitó a 20°C por 16 horas. La mezcla de reacción se vació en hielo-agua, se extrajo con DCM (3 x 300 mL). Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (PE/EtOAc =
20 5/1) para dar **Compuesto 9-3** (14 g, 86%) como un sólido color blanco opaco. ¹H RMN (CDCl₃) 400MHz δ 6.93 (dd, *J* = 15.6Hz, 8.0Hz, 1H), 5.81 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 5.42-5.38 (m, 1H), 5.33-5.24 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.10-1.95 (m, 3H), 1.90-1.65 (m, 4H), 1.60-1.25 (m, 9H),

1.88 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.15-0.95 (m, 6H), 0.84 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 0.78 (s, 3H).

Síntesis de Compuesto 9-4. A una solución de **Compuesto 9-3** (9 g, 21.8 mmol) en THF (100 mL) se le agregó Pd/C (2 g, 10% húmedo) a 15°C. Después de desgasificar y rellenar con H₂ por tres veces, la mezcla de reacción se agitó por 16 h a 15°C con globo de H₂. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró in vacuo para dar crudo **Compuesto 9-4** (8.7 g, crudo) como un sólido color blanco opaco. ¹H RMN (CDCl₃) 400MHz δ 5.35-5.25 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.40-2.15 (m, 4H), 2.10-1.40 (m, 17H), 2.15-0.80 (m, 16H), 0.70 (s, 3H).

Síntesis de Compuesto 9-5. A una solución de **Compuesto 9-4** (5 g, 12.0 mmol) en THF (100 mL) se le agregó litio aluminio hidruro (1.13 g, 30.0 mmol) a 0°C. Luego la reacción se agitó a 25°C por 5 min. Luego la reacción se apagó por solución NH₄Cl acuosa (50 mL) y ácido cítrico acuoso (30 mL) a pH= 4~5. Luego la solución de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron in vacuo para dar producto crudo **Compuesto 9-5** (4 g, 80%) como un sólido color blanco opaco. ¹H RMN (CDCl₃) 400MHz δ 5.35-5.25 (m, 1H), 3.18-3.05 (m, 2H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.08-1.80 (m, 18H), 1.80-0.80 (m, 19H), 0.68 (s, 3H).

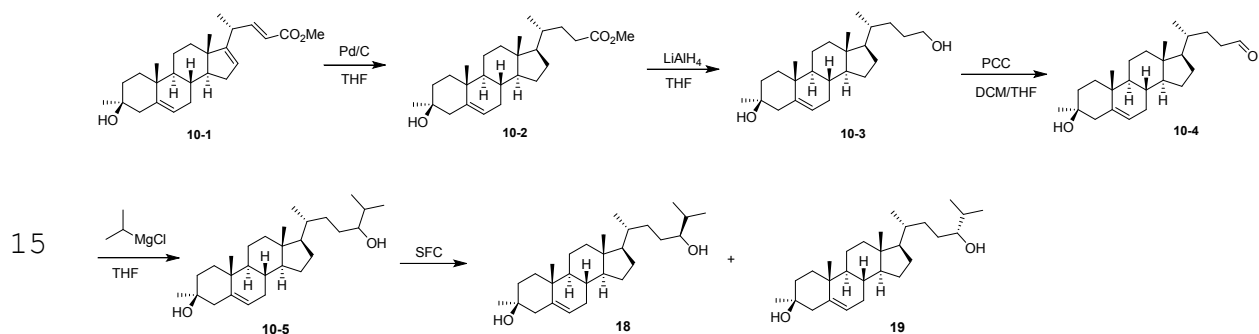
Síntesis de Compuesto 9-6. A una solución de **Compuesto 9-5** (1 g, 2.57 mmol) en DCM (15 mL) y THF (15 mL) se le agregó PCC (1.10 g, 5.14 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25°C por 2 horas. La fase orgánica combinada se secó, se concentró y purificó por combi-flash (0~15% de EtOAc en PE) para dar **Compuesto 9-6** (700 mg, 70%) como un sólido color blanco opaco. ¹H RMN (CDCl₃) 400MHz δ 9.77 (s, 1H), 5.30-5.26 (m, 1H), 2.46-2.35 (m, 2H), 2.04-1.57 (m, 12H), 1.50-0.83 (m, 23H), 0.68 (m, 3H).

Síntesis de Compuesto 9-7. A una solución de **Compuesto 9-6** (100 mg, 0.258 mmol) en THF (5 mL) se le agregó bromuro de metilmagnesio (0.513 mL, 1.54 mmol) bajo N₂. La mezcla de reacción resultante se agitó a 25°C por 1 hora. La mezcla de reacción se apagó con solución NH₄Cl saturada (10 mL) y luego se concentró para dar un residuo el cual se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). La fase orgánica combinada se secó, se concentró y purificó por combi-flash (0~15% de EtOAc en PE) para dar **Compuesto 9-7** (10 mg, 10%) como un sólido color blanco opaco. ¹H RMN (CDCl₃) 400MHz δ 5.30-5.24 (m, 1H), 3.80-3.74 (m, 1H), 2.38-2.35 (m, 1H), 2.05-0.83 (m, 40H), 0.68 (m, 3H). LCMS MS ESI calculado para C₂₇H₄₅O [M-H₂O+H]⁺ 385, encontrado 385.

Síntesis de Compuestos 16 y 17. **Compuesto 9-7** (150 mg, 0.372 mmol) se purificó por SFC (Columna: AD (250mm*30mm, 10um), Condición: Base-MEOH) para dar **Compuesto 16** (10.6 mg,

7%) y **Compuesto 17** (25.2 mg, 17%) como sólidos color blanco opaco. **Compuesto 16**: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.29–5.27 (m, 1H), 3.75–3.71 (m, 1H), 2.38–2.34 (m, 1H), 2.05–0.80 (m, 40H), 0.67 (s, 3H). **LCMS** t_R = 1.221 min en cromatografía de 2 min, 30–90AB_ELSD, MS ESI calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{O}$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 385, encontrado 385. **Compuesto 17**: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.29–5.27 (m, 1H), 3.75–3.71 (m, 1H), 2.38–2.34 (m, 1H), 2.05–0.80 (m, 40H), 0.67 (s, 3H). **LCMS** t_R = 1.216 min en cromatografía de 2 min, 30–90AB_ELSD, MS ESI calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{O}$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 385, encontrado 385.

Ejemplo 10. Síntesis de Compuestos 18 y 19.



Síntesis de Compuesto 10-2. A una solución de **Compuesto 10-1*** (2 g, 5.01mmol) y Pd/C (200 mg, 10%) en THF (30 mL) se hidrogenó bajo 1.054 kg/cm² (15 psi) de hidrógeno a 25°C por 3 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y el filtrado se concentró in vacuo para proporcionar **Compuesto 10-2** (1.8 g, crudo) como un sólido color blanco opaco.

Síntesis de Compuesto 10-3. A una solución de **Compuesto**

10-2 (1.8 g, 4.47 mmol) en THF (25 mL) se le agregó una solución LiAlH_4 (339 mg, 8.94 mmol) en THF (5 mL) gota a gota por debajo de 15°C . La solución se agitó a 15°C por 2 h. La reacción se apagó por la adición de NH_4Cl acuoso saturado (20 mL) a 0°C . La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 30 mL) y se concentró in vacuo para proporcionar **Compuesto 10-3** (1.6 g, crudo) como un sólido color amarillo claro.

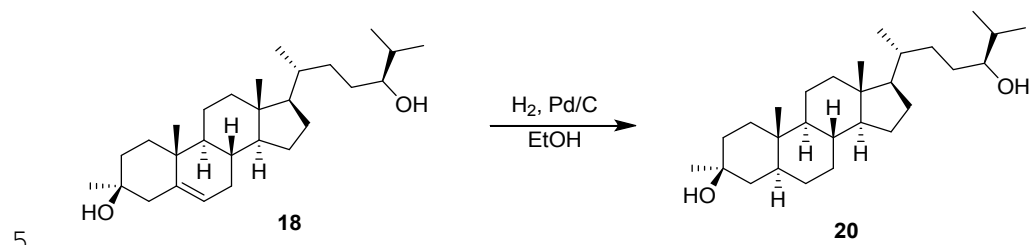
Síntesis de Compuesto 10-4. Una mezcla de **Compuesto 10-3** (1.6 g, 4.27 mmol) en DCM (10 mL) y THF (10 mL) se agregó PCC (2.27 g, 10.6 mmol) a 25°C . La reacción se agitó a 25°C por 3 hrs. La solución se filtró y la torta filtro se lavó con DCM (25 mL). El filtrado combinado se concentró in vacuo. El residuo se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EtOAc = 8/1 para dar **Compuesto 10-4** (0.9 g, 54%) como un sólido color blanco opaco.

Síntesis de Compuesto 10-5. A una solución de **Compuesto 10-4** (0.9 g, 2.41 mmol) en THF (30 mL) se le agregó gota a gota isopropil magnesio cloruro (3.61 mL, 7.23 mmol, 2M en THF) a -78°C . La mezcla se agitó a -78°C por 2 hrs. Luego, la mezcla se permitió hasta 25°C y se agitó por 3 hrs. La reacción se vació en agua (100 mL) y extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró in vacuo. El residuo

se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EtOAc = 5/1 para proporcionar **Compuesto 10-5** (0.6 g, 57%) como un sólido color blanco opaco.

Síntesis de Compuestos 18 y 19. Compuesto 10-5 (0.6 g)

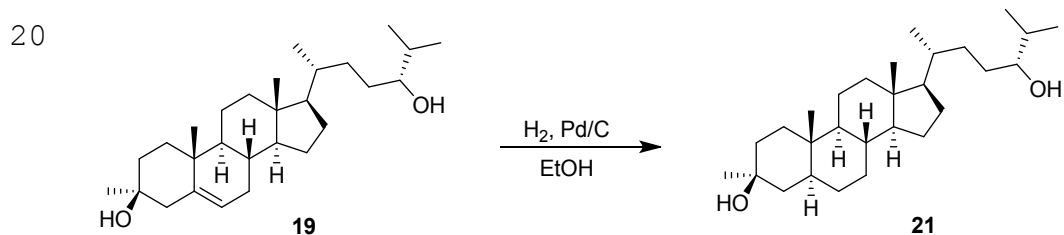
5 se purificó por condiciones de base SFC (Columna: AD (250mm*30mm, 5um); Condición: Base-MEOH) para proporcionar pico 1 como **Compuesto 18** (140 mg, 23%) como un sólido color blanco opaco y pico 2 **Compuesto 19** (220 mg, 37%) como un sólido color amarillo claro. **Compuesto 18:** ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.35-5.27 (m, 1H), 3.38-3.26 (m, 1H), 2.52-2.37 (m, 1H), 2.07-1.92 (m, 3H), 1.90-1.59 (m, 6H), 1.56-1.35 (m, 7H), 1.33-1.21 (m, 3H), 1.18-1.10 (m, 7H), 1.03-1.00 (m, 6H), 0.97-0.87 (m, 10H), 0.68 (s, 3H). **LCMS** Tr = 1.298 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB, MS ESI calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{47}\text{O}$ [M-H₂O+H]⁺ 399, encontrado 399. **Compuesto 19:** ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.33-5.25 (m, 1H), 3.30 (br. s., 1H), 2.41 (d, J=13.2 Hz, 1H), 2.05-1.90 (m, 3H), 1.90-1.55 (m, 6H), 1.51-1.04 (m, 19H), 1.03-0.96 (m, 4H), 0.95-0.85 (m, 10H), 0.67 (s, 3H). **LCMS** Tr = 1.294 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB, MS ESI calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{47}\text{O}$ [M-H₂O+H]⁺ 399, encontrado 399.

Ejemplo 11. Síntesis de Compuesto 20.

Una mezcla de **Compuesto 18** (50 mg, 119 μmol) y Pd/C (50 mg, 10%) en EtOH (10 mL) se hidrogenó por 12 h a 50°C bajo H_2 (3.515 kg/cm² (50 psi)). La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y la almohadilla se lavó con EtOAc (2 x 20 mL). Los filtrados combinados se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (PE/EtOAc =20/1 hasta 10/1) para proporcionar **Compuesto 20** (38.5 mg, 76%) como un polvo color blanco opaco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3.31-3.30 (m, 1H), 1.96-1.90 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 1H), 1.75-1.57 (m, 4H), 1.54-0.80 (m, 39H), 0.65-0.64 (m, 4H). LCMS Tr = 1.578 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80 AB, MS ESI calculado para C₂₈H₄₇ [M-2H₂O+H]⁺ 383, encontrado 383.

10

15

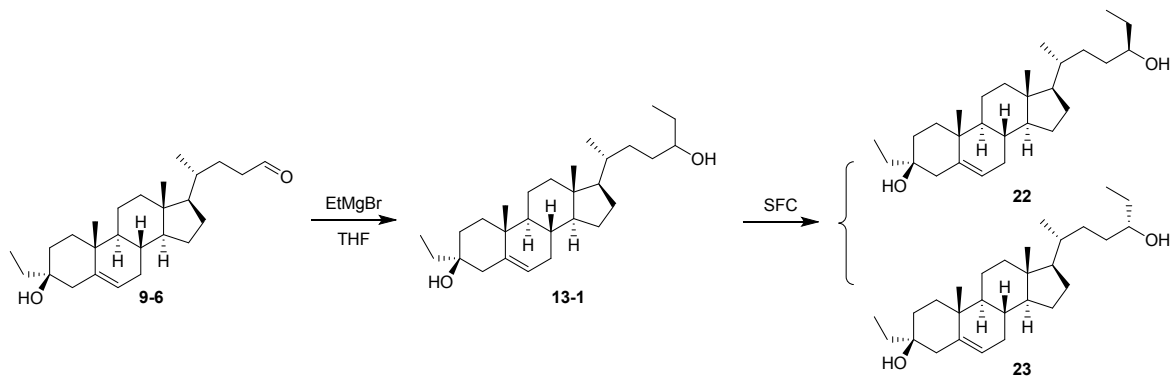
Ejemplo 12. Síntesis de Compuesto 21.

Una mezcla de **Compuesto 19** (50 mg, 119 μmol) y Pd/C (50

mg, 10%) en EtOH (10 mL) se hidrogenó por 12 h a 50°C bajo H₂ (3.515 kg/cm²(50 psi)). La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y la almohadilla se lavó con EtOAc (20 mL x2). Los filtrados combinados se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (PE/EtOAc =20/1 hasta 10/1) para proporcionar **Compuesto 21** (9.8 mg, 20%) como un polvo color blanco opaco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3.31-3.30 (m, 1H), 1.97-1.92 (m, 1H), 1.92-1.75 (m, 1H), 1.75-1.57 (m, 27H), 1.54-0.80 (m, 16H), 0.65-0.64 (m, 4H). LCMS Tr = 1.535 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80 AB, MS ESI calculado para C₂₈H₄₇ [M-2H₂O+H]⁺ 383, encontrado 383.

Ejemplo 13. Síntesis de Compuestos 22 y 23.

15



20

Síntesis de Compuestos 22 y 23. A una solución de **Compuesto 9-6** (340 mg, 879 μmol) en THF (20 mL) a 0°C se le agregó bromuro de etilmagnesio (876 μL, 3.0 M, 2.63 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 15°C por 2 horas luego se apagó con NH₄Cl saturado (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo

(3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron in vacuo para dar **Compuesto 13-1** como un sólido color blanco opaco (240 mg). El sólido se purificó por SFC (Columna: AD (250mm*30mm, 5um); Condición: Base-MeOH) para proporcionar pico 1 como **Compuesto 22** (13 mg, 4%) como un sólido color blanco opaco y pico 2 como **Compuesto 23** (54.0 mg, impuro) como un sólido color blanco opaco. **Compuesto 22:** ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.31 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.49 (br. s., 1H), 2.39 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.09-1.94 (m, 3H), 1.92-1.80 (m, 1H), 1.78-1.71 (m, 1H), 1.69-1.37 (m, 16H), 1.35-1.23 (m, 4H), 1.22-0.92 (m, 14H), 0.87 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.70 (s, 3H). **LCMS** Tr = 2.334 min en cromatografía de 4 min, 50-100AB, MS ESI calculado para C₂₈H₄₇O [[M-H₂O+H]⁺ 399, encontrado 399.

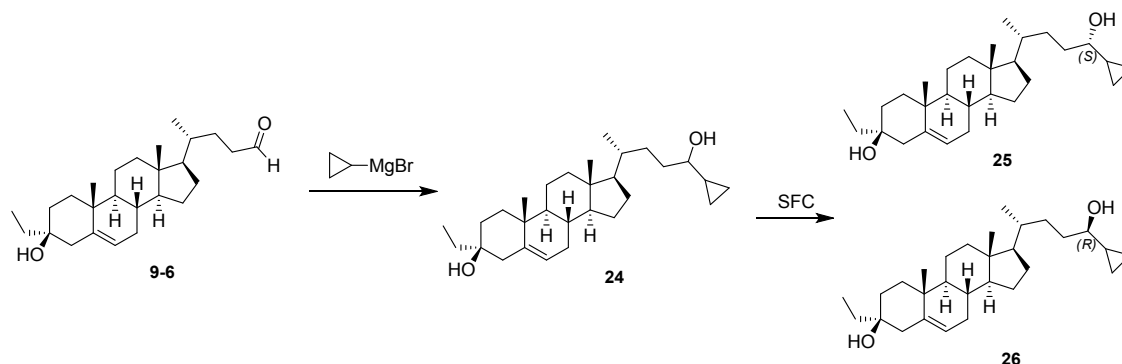
Purificación adicional de Compuesto 23. **Compuesto 23** (54 mg, 129 μmol, impuro) se purificó por SFC (Columna: AD (250mm*30mm, 5um); Condición: Base-MEOH) para dar un sólido color amarillo claro (34 mg), el cual se purificó además por trituración de n-hexano para proporcionar **Compuesto 23** (8.5 mg, 16%) como un sólido color blanco opaco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.32 (br. s., 1H), 3.51 (br. s., 1H), 2.39 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 2.11-1.95 (m, 3H), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.75 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.69-1.35 (m, 18H), 1.33-1.24 (m, 3H),

1.23-0.91 (m, 13H), 0.87 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.70 (s, 3H).

LCMS Tr = 2.340 min en cromatografía de 4 min, 50-100AB, MS

ESI calculado para $C_{28}H_{47}O$ $[M-H_2O+H]^+$ 399, encontrado 399.

Ejemplo 14. Síntesis de Compuestos 24, 25, y 26.



Síntesis de Compuesto 24: A una solución de **Compuesto 9-6** (0.7 g, 1.80 mmol) en THF (10 mL) se le agregó bromuro de ciclopropilmagnesio (180 mL, 90 mmol, 0.5M en THF) en porciones. La mezcla se agitó a 15°C por 16 horas. La mezcla se apagó con solución NH_4Cl saturada (100 mL) y luego se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). La fase orgánica combinada se secó, se concentró y purificó por HPLC preparativa para dar **Compuesto 24** (50 mg, 6%) como un sólido color blanco opaco.

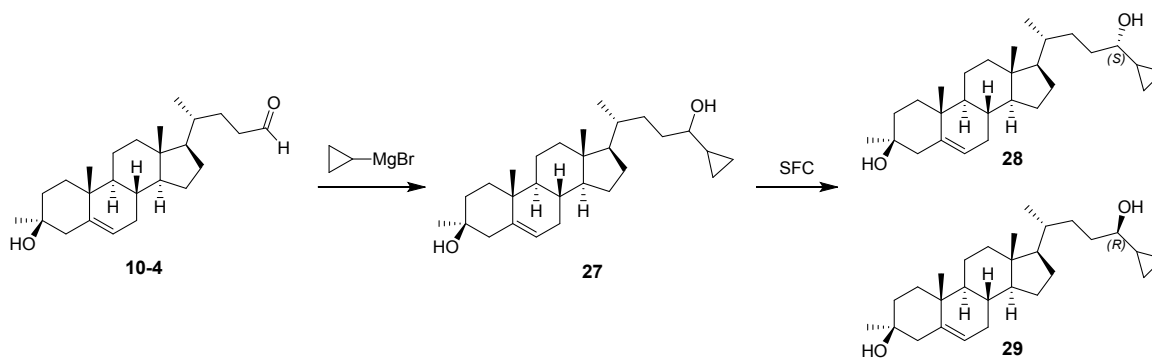
^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.29-5.27 (m, 1H), 2.81 (s, 1H), 2.38-2.34 (m, 1H), 2.05-0.85 (m, 38H), 0.67 (s, 3H), 0.60-0.45 (m, 2H), 0.30-0.15 (m, 2H). **LCMS** Tr = 1.284 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB_ELSD, MS ESI calculado para $C_{29}H_{45}$ $[M-2H_2O+H]^+$ 393, encontrado 393.

20

Síntesis de Compuestos 25 y 26: 90 mg de **Compuesto 24**

(90 mg, 0.209 mmol) se purificó por SFC (Columna: AD (250mm*30mm, 5um); Condición: Base-MEOH) para dar pico 1 como **Compuesto 25** (24.0 mg, 27%) y pico 2 como **Compuesto 26** (11.1 mg, 12%) como un sólido color blanco opaco. **Compuesto 25:** ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.29-5.27 (m, 1H), 2.82-2.79 (m, 1H), 2.43-2.40 (m, 1H), 2.05-0.80 (m, 38H), 0.67 (s, 3H), 0.55-0.40 (m, 2H), 0.30-0.15 (m, 2H). **LCMS** t_R = 1.280 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB_ELSD, MS ESI calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{45}$ $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 393, encontrado 393. **Compuesto 26:** ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.29-5.27 (m, 1H), 2.82-2.79 (m, 1H), 2.43-2.40 (m, 1H), 2.05-0.80 (m, 38H), 0.67 (s, 3H), 0.55-0.40 (m, 2H), 0.30-0.15 (m, 2H). **LCMS** T_r = 1.282 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB_ELSD, MS ESI calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{45}$ $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 393, encontrado 393.

Ejemplo 15. Síntesis de Compuestos 27, 28, y 29.



A una solución de **Compuesto 10-4** (4 g, 10.7 mmol) en THF (50 mL) se le agregó bromuro de ciclopropilmagnesio (428 mL, 214 mmol, 0.5M en THF) en porciones. La mezcla se agitó a 15°C por 16 horas. La mezcla se apagó con solución NH_4Cl

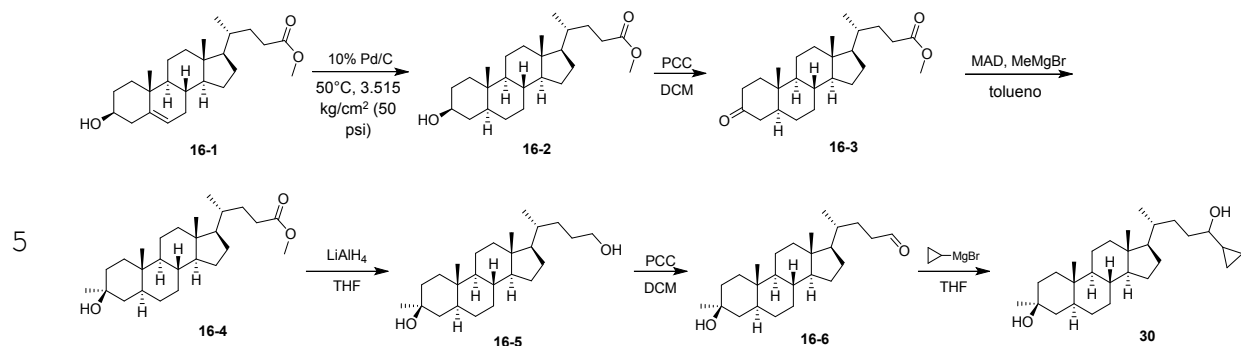
saturada (500 mL) y luego se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). La fase orgánica combinada se secó, se concentró y purificó por combi-flash (0~20% de EtOAc en PE) para dar **Compuesto 27** (2 g, 45%) como un sólido color blanco opaco. **Compuesto 27:**

5 **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 5.30-5.29 (m, 1H), 2.80 (s, 1H), 2.43-2.40 (m, 1H), 2.02-1.43 (m, 16H), 1.40-0.80 (m, 20H), 0.67 (s, 3H), 0.55-0.40 (m, 2H), 0.30-0.15 (m, 2H). **LCMS** Tr = 1.231 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB_ELSD, MS ESI calculado para C₂₈H₄₃ [M-2H₂O+H]⁺ 379, encontrado 379.

10 **Síntesis de Compuestos 28 y 29.** 0.17 g de **Compuesto 27** (170 mg, 0.409 mmol) se purificó por SFC (Columna: AY (250mm*30mm, 10um); Condición: Base-IPA) para dar pico 1 como **Compuesto 28** (37 mg, 22%) y pico 2 como **Compuesto 29** (50 mg, 30%) como un sólido color blanco opaco. **Compuesto 28:** **¹H RMN**

15 (400 MHz, CDCl₃) δ 5.30-5.29 (m, 1H), 2.82-2.79 (m, 1H), 2.43-2.40 (m, 1H), 2.05-0.80 (m, 36H), 0.67 (s, 3H), 0.55-0.40 (m, 2H), 0.30-0.15 (m, 2H). **LCMS** Tr = 1.217 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB_ELSD, MS ESI calculado para C₂₈H₄₃ [M-2H₂O+H]⁺ 379, encontrado 379. **Compuesto 29:** **¹H RMN**

20 (400 MHz, CDCl₃) δ 5.30-5.29 (m, 1H), 2.82-2.79 (m, 1H), 2.43-2.40 (m, 1H), 2.05-0.80 (m, 36H), 0.68 (s, 3H), 0.55-0.40 (m, 2H), 0.30-0.15 (m, 2H). **LCMS** Tr = 1.218 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB_ELSD, MS ESI calculado para C₂₈H₄₃ [M-2H₂O+H]⁺ 379, encontrado 379.

Ejemplo 16. Síntesis de Compuesto 30.

Síntesis de Compuesto 16-2. A una solución de **Compuesto 16-1** (5 g, 12.8 mmol) en etanol (100 mL) se le agregó Pd/C (seco, 10% en carbono, 1 g). La mezcla se desgasificó y purgó con H₂ por tres veces y se agitó a 50°C bajo 3.515 kg/cm² (50 psi) por 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite, y la torta filtrada se lavó con DCM (100 mL). El filtrado se concentró para dar **Compuesto 16-2** (5 g, 100%) como un sólido color blanco opaco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3.66 (s, 3H), 3.63-3.53 (m, 1H), 2.41-2.29 (m, 1H), 2.26-2.16 (m, 1H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.86-1.55 (m, 6H), 1.51-1.17 (m, 12H), 1.15-0.95 (m, 5H), 0.94-0.82 (m, 5H), 0.79 (s, 3H), 0.67-0.56 (m, 4H).

Síntesis de Compuesto 16-3. A una solución de **Compuesto 16-2** (11 g, 28.1 mmol) en DCM (200 mL) se le agregó gel de sílice (9 g) y PCC (9.07 g, 42.1 mmol). La mezcla se hizo oscura y se agitó a 15°C por 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo oscuro se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice

(PE/EtOAc/DCM=15/1/1) para dar **Compuesto 16-3** (10.5 g, 96%) como un sólido color blanco opaco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3.66 (s, 3H), 2.43-2.16 (m, 5H), 2.10-1.94 (m, 3H), 1.91-1.74 (m, 2H), 1.73-1.65 (m, 1H), 1.58-1.46 (m, 3H), 1.43-1.23 (m, 8H), 1.18-0.98 (m, 7H), 0.94-0.83 (m, 4H), 0.76-0.65 (m, 4H). **LCMS** Tr = 1.257 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB, MS ESI calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 389, encontrado 389.

Síntesis de Compuesto 16-4. A solución de 2,6-di-tert-butyl-4-metilfenol (20.41 g, 92.5 mmol) en tolueno anhidro (70 mL) bajo N_2 a 0°C se le agregó trimetilaluminio (2 M en tolueno, 23.1 mL, 46.2 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 0°C por 1 hora y se enfrió a -70°C . A la solución anterior se le agregó una solución de **Compuesto 16-3** (6 g, 15.4 mmol) en tolueno anhidro (100 mL) gota a gota. La mezcla se agitó a -70°C por 1 hora y luego bromuro de metilmagnesio (3 M en éter de dietilo, 15.4 mL, 46.2 mmol) se agregó gota a gota. La mezcla resultante se agitó a -70°C por 2 horas. La mezcla de reacción se apagó con ácido cítrico acuoso (200 mL), se extrajo con EtOAc y THF (200 mL/50 mL) tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (PE/EtOAc/THF=20/1/1) para dar **Compuesto 16-4** (6 g, 96%) como un sólido color blanco opaco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3.66

(s, 3H), 2.40-2.16 (m, 2H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.89-1.73 (m, 2H), 1.68-0.83 (m, 29H), 0.80 (s, 3H), 0.70-0.60 (m, 4H).

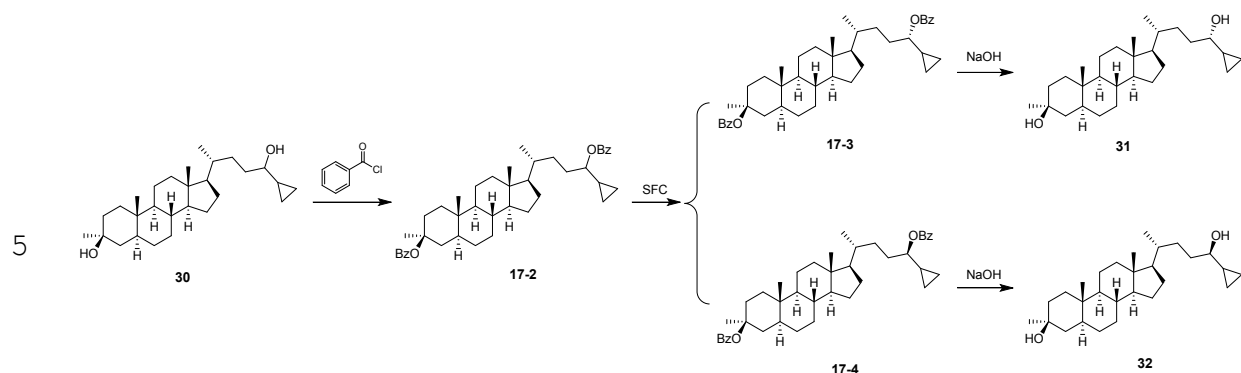
LCMS Tr = 1.273 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB, MS ESI calculado para $C_{26}H_{43}O_2$ $[M-H_2O+H]^+$ 387, encontrado 387.

5 **Síntesis de Compuesto 16-5.** A una solución de **Compuesto 16-4** (3 g, 7.41 mmol) en THF anhidro (50 mL) a 0°C se le agregó $LiAlH_4$ (421 mg, 11.1 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a 0°C por 30 minutos. La mezcla de reacción se apagó con agua (5 mL) y NaOH acuoso (10%, 5 mL) gota a gota luego
10 se filtró a través de una almohadilla de Celite. La torta filtro se lavó con THF (5 x 20 mL). El filtrado se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar **Compuesto 16-5** (2.5 g, 90% de rendimiento) como un sólido color blanco opaco. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.61 (s, 2H),
15 1.97-1.94 (m, 1H), 1.89-1.75 (m, 1H), 1.68-1.52 (m, 6H), 1.50-1.18 (m, 16H), 1.17-0.84 (m, 11H), 0.80 (s, 3H), 0.70-0.60 (m, 4H). **LCMS** Tr = 1.137 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB, MS ESI calculado para $C_{25}H_{43}O$ $[M-H_2O+H]^+$ 359, encontrado 359.

20 **Síntesis de Compuesto 16-6.** A una solución de **Compuesto 16-5** (2 g, 5.31mmol) en DCM anhidro (30 mL) se le agregó gel de sílice (2.5 g) y PCC (2.28 g, 10.6 mmol). La mezcla se agitó a 15°C por 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por

cromatografía de columna en gel de sílice (PE/EtOAc/THF=20/1/1) para dar **Compuesto 16-6** (1.3 g, 66%) como un sólido color blanco opaco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.76 (s, 1H), 2.51-2.26 (m, 2H), 1.99-1.73 (m, 3H), 1.69-1.18 (m, 19H), 1.17-0.83 (m, 10H), 0.80 (s, 3H), 0.72-0.59 (m, 4H). **LCMS** Tr = 1.212 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB, MS ESI calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{39}$ $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 339, encontrado 339.

Síntesis de Compuesto 30. A una solución de bromuro de ciclopropilmagnesio (0.5 M en THF, 21.2 mL, 10.6 mmol) bajo N_2 se le agregó **Compuesto 16-6** (200 mg, 0.533 mmol) a 25°C. La mezcla se agitó a 50°C por 16 horas. La mezcla de reacción se apagó con NH_4Cl acuoso (50 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (PE/EtOAc=20/1) para dar **Compuesto 30** (100 mg, 45%) como un sólido color blanco opaco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2.85-2.75 (m, 1H), 2.00-1.93 (m, 1H), 1.93-1.73 (m, 1H), 1.73-0.83 (m, 34H), 0.80 (s, 3H), 0.70-0.59 (m, 4H), 0.57-0.43 (m, 2H), 0.30-0.16 (m, 2H) **LCMS** Tr = 1.443 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, MS ESI calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{45}$ $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 381, encontrado 381.

Ejemplo 17. Síntesis de Compuestos 31 y 32.

Síntesis de Compuesto 17-2. A una solución de **Compuesto 30** (440 mg, 1.05 mmol) en piridina (10 mL) se le agregó cloruro de benzoilo (295 mg, 2.10 mmol) a 25°C. Luego la reacción se agitó a 50°C por 16 h. La reacción se apagó al agregar agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron in vacuo. El producto crudo se purificó por una columna de gel de sílice (PE/EtOAc=40/1) para dar **Compuesto 17-2** (420 mg, 64%) como aceite color amarillo.

Síntesis de Compuestos 17-3 y 17-4. Una mezcla de **Compuesto 17-2** se purificó por separación SFC (columna: AD (250mm*30mm, 10um) gradiente: B en A(A= NH₃.H₂O, B = EtOH), velocidad de flujo: 30 mL/min) para dar pico 1 como **Compuesto 17-3** (170 mg, 41%) como un sólido color blanco opaco y pico 2 como **Compuesto 17-4** (160 mg, 38%) como un sólido color blanco opaco. **Compuesto 17-3:** ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (d, J =

8.8Hz, 2H), 7.99 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.58-7.48 (m, 2H), 7.48-7.38 (m, 4H), 4.55-4.45 (m, 1H), 2.11-0.77 (m, 37H), 0.73-0.55 (m, 5H), 0.52-0.45 (m, 2H), 0.39-0.31 (m, 1H). **Compuesto**

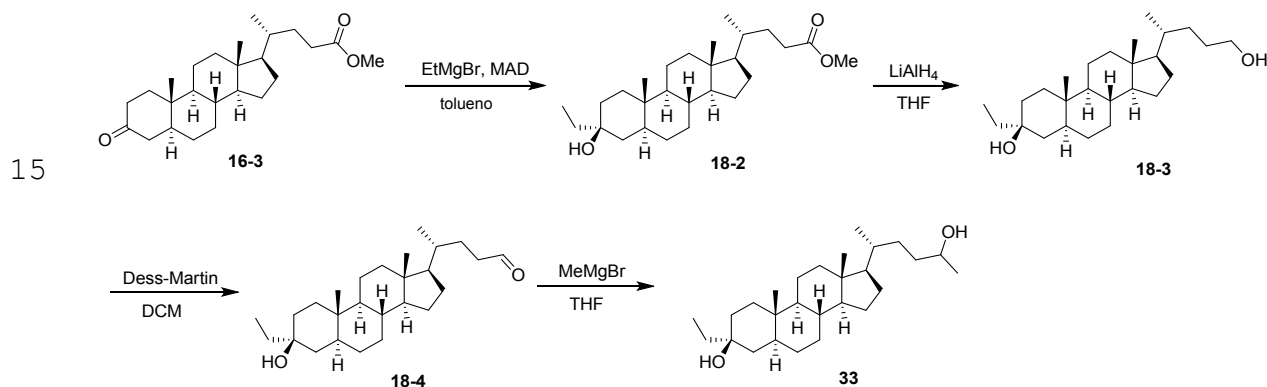
17-3: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.99 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.58-7.48 (m, 2H), 7.48-7.38 (m, 4H), 4.55-4.45 (m, 1H), 2.11-0.77 (m, 37H), 0.73-0.55 (m, 5H), 0.52-0.45 (m, 2H), 0.39-0.31 (m, 1H).

Síntesis de Compuesto 31. A una solución de **Compuesto 17-3** (50 mg, 0.08 mmol) en THF (1 mL) y MeOH (1 mL) se le agregó NaOH (63.5 mg, 1.59 mmol) y H_2O (1 mL) a 25°C. La solución se agitó a 50°C por 16 h. La solución de reacción se extrajo con EtOAc (2 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron in vacuo. El producto crudo se purificó por una columna de gel de sílice (PE/EtOAc= 3/1) para dar el producto deseado **Compuesto 31** (4.0 mg, 12%) como un sólido color blanco opaco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2.85-2.75 (m, 1H), 1.98-1.93 (m, 1H), 1.93-1.76 (m, 1H), 1.76-0.75 (m, 37H), 0.70-0.60 (m, 4H), 0.58-0.45 (m, 2H), 0.30-0.15 (m, 2H). **LCMS** Tr = 1.437 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, MS ESI calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{45}$ 381 ($[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$), encontrado 381.

Síntesis de Compuesto 32. A una solución de **Compuesto 17-4** (50 mg, 0.08 mmol) en THF (1 mL) y MeOH (1 mL) se le agregó NaOH (63.5 mg, 1.59 mmol) y H_2O (1 mL) a 25°C. La

solución de reacción se extrajo con EtOAc (5 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron in vacuo. El producto crudo se purificó por una columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 3/1) para dar el producto deseado **Compuesto 32** (8.0 mg, 24%) como un sólido color blanco opaco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2.84-2.76 (m, 1H), 1.96-1.92 (m, 1H), 1.90-1.73 (m, 1H), 1.73-0.83 (m, 34H), 0.81 (s, 3H), 0.70-0.61 (m, 4H), 0.58-0.44 (m, 2H), 0.29-0.19 (m, 2H). LCMS Tr = 1.436 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, MS ESI calculado para C₂₈H₄₅ 381 ([M-2H₂O+H]⁺), encontrado 381.

Ejemplo 18. Síntesis de Compuesto 33.



20 **Síntesis de Compuesto 18-2.** A una solución de 2,6-di-tert-butil-4-metilfenol (17 g, 77.1 mmol) en tolueno (50 mL) se le agregó trimetilaluminio (19.2 mL, 2M en tolueno) a 10°C. La mezcla se agitó a 20°C por 1 h. A la solución se le agregó una solución de **Compuesto 16-3** (5 g, 12.8 mmol) en tolueno (20 mL) gota a gota a -70°C gota a gota bajo N₂. La

mezcla se agitó a -70°C por 1 hora. Una solución de EtMgBr (12.7 mL, 3M) se agregó gota a gota a -70°C . La mezcla se agitó a -70°C por otras 3 horas y luego la mezcla de reacción se apagó con ácido cítrico (150 mL, acuoso saturado). La
5 reacción se entibió a 25°C . La capa orgánica se separó y se concentró in vacuo. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (PE/EtOAc = 200/1 hasta 10/1) para dar **Compuesto 18-2** (3.8 g) como un sólido color blanco opaco.

10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3.66 (s, 3H), 2.41-2.30 (m, 1H), 2.26-2.15 (m, 1H), 1.94 (td, J = 3.3, 12.5 Hz, 1H), 1.90-1.73 (m, 2H), 1.69-1.58 (m, 3H), 1.56-0.84 (m, 28H), 0.82 (s, 3H), 0.64 (s, 4H).

Síntesis de Compuesto 18-3. LiAlH_4 (500 mg, 13.17 mmol)
15 se agregó a THF (50 mL) bajo N_2 a 0°C . A la mezcla se le agregó una solución de **Compuesto 18-2** (1.5 g, 3.58 mmol) en THF (15 mL) a 0°C . La mezcla se agitó a 0°C por 20 min. Se agregó agua (1 mL) en THF (1 mL) y un sólido color blanco opaco se formó de la solución. La mezcla se filtró, se
20 concentró in vacuo para dar **Compuesto 18-3** (700 mg, crudo) como un sólido color blanco opaco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3.70-3.55 (brs, 2H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.90-1.72 (m, 1H), 1.72-0.72 (m, 39H), 0.64 (s, 3H).

Síntesis de Compuesto 18-4. A una solución de **Compuesto**

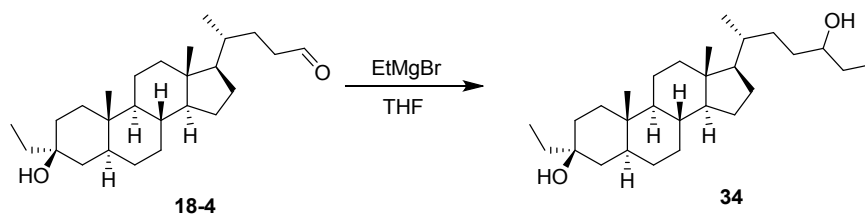
18-3 (100 mg, crudo) en DCM (5 mL) se le agregó reactivo Dess Martin (215 mg) a 0°C bajo N₂. La mezcla se agitó a 20°C por 2 h. Una solución de NaHCO₃ (215 mg) y Na₂S₂O₃ (348 mg) en agua (10 mL) se agregó. La mezcla se extrajo con éter de petróleo (3 x 10 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró in vacuo para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (PE/EtOAc = 100/1 hasta 8/1) para dar **Compuesto 18-4** (52 mg) como un sólido color blanco opaco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.76 (s, 1H), 2.51-2.24 (m, 2H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.89-1.73 (m, 2H), 1.68-1.59 (m, 3H), 1.54-0.77 (m, 30H), 0.65 (s, 5H).

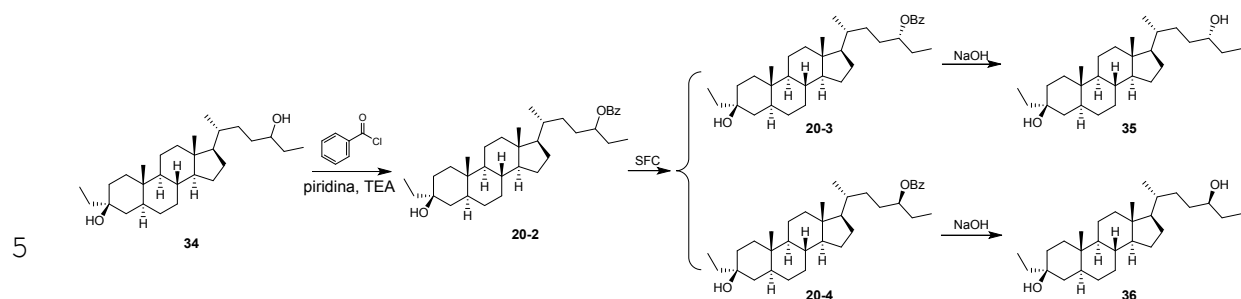
Síntesis de Compuesto 33. A una solución de **Compuesto 18-4** (52 mg, 0.134 mmol) en THF (1 mL) se le agregó bromuro de metilmagnesio (0.5 mL, 1.5 mmol, 3M en éter) a -70°C bajo N₂. La mezcla se agitó a 20°C por 20 min y luego NH₄Cl saturado (4 mL), EtOAc (5 mL) y H₂O (3 mL) se agregó. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 6 mL), se lavó con NaCl saturado (2 x 15 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró in vacuo para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (PE/EtOAc = 100/1 hasta 12/1) para dar **Compuesto 33** (18.4 mg, 30%) como un sólido color blanco opaco. ¹H RMN (400

MHz, CDCl₃) δ 3.78-3.70 (m, 1H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.89-1.76 (m, 1H), 1.68-0.80 (m, 41H), 0.65 (s, 4H). **LCMS** Tr = 1.448 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB_E, MS ESI calculado para C₂₇H₄₅ [M-2H₂O +H]⁺ 369, encontrado 369.

5 **Ejemplo 19. Síntesis de Compuesto 34.**



10 **Síntesis de Compuesto 34.** A una solución de **Compuesto**
18-4 (250 mg, crudo) en THF (20 mL) se le agregó bromuro de
 etilmagnesio (2.2 mL, 6.6 mmol, 3M en éter) a -70°C bajo N₂.
 La mezcla se agitó a 20°C por 1 h y luego NH₄Cl saturado (20
 mL), EtOAc (20 mL) y H₂O (10 mL) se agregó. La mezcla se
 15 extrajo con EtOAc (20 mL x 3), se lavó con NaCl saturado (60
 mL x 2), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró in vacuo
 para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó por
 cromatografía de columna en gel de sílice (PE/EtOAc = 100/1
 hasta 12/1) para dar **Compuesto 34** (80 mg) como un sólido
 color blanco opaco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3.53-3.42 (m,
 20 1H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.89-1.75 (m, 1H), 1.69-1.58 (m, 3H),
 1.56-0.84 (m, 37H), 0.82 (s, 3H), 0.68-0.59 (m, 4H). **LCMS** Tr
 = 1.526 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB_E, MS ESI
 calculado para C₂₈H₄₇ [M-2H₂O+H]⁺ 383, encontrado 383.

Ejemplo 20. Síntesis de Compuestos 35 y 36.

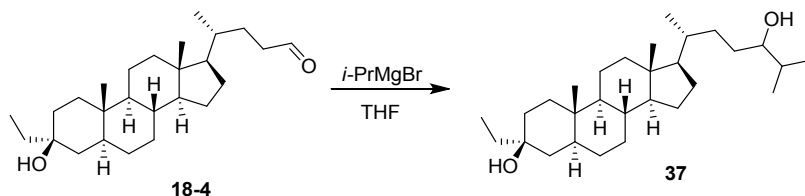
Síntesis de Compuesto 20-2. A una solución de **Compuesto 34** (64 mg, 0.153 mmol) en piridina (3 mL) se le agregó cloruro de benzoilo (32.2 mg, 0.229 mmol) y trietilamina (23.1 mg, 0.229 mmol). La mezcla se agitó a 25°C por 5 h y luego la mezcla de reacción se apagó con NH₄Cl saturado (6 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 6 mL), se lavó con NaCl saturado (2 x 15 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, concentró in vacuo para dar un producto crudo, el cual se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (PE/EtOAc = 50/1 hasta 10/1) para dar **Compuesto 20-2** (70 mg, crudo). **LCMS** Tr = 1.257 min en cromatografía de 1.5 min, 5-95AB, MS ESI calculado para C₂₈H₄₇ [M-BzOH-H₂O+H]⁺ 383, encontrado 383.

Síntesis de Compuestos y 20-3 y 20-4. (SFC). **Compuesto 20-2** (70 mg, crudo) se separó por SFC (columna: IC (250mm*30mm, 10um); Condición: Base-IPA; Gradiente: 35% B; velocidad de flujo: 80 mL/min) para dar **Compuesto 20-3** (18 mg, Tr = 5.988 min) y **Compuesto 20-4** (30 mg, Tr = 6.229 min).

20

Síntesis de Compuesto 35. A una solución de **Compuesto 20-3** (18 mg, 0.03442 mmol) en THF (1 mL) y MeOH (1 mL) se le agregó NaOH acuoso (1 mL, 20%). La mezcla se agitó a 20°C por 20 h. La mezcla se concentró in vacuo, se extrajo con EtOAc (2 x 2 mL), se lavó con NaHCO₃ (3 x 4 mL) y salmuera (2 x 3 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, concentró in vacuo para dar **Compuesto 35** (8.5 mg, 59%) como un sólido color blanco opaco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3.55-3.40 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.65-1.55 (m, 4H), 1.50-0.85 (m, 36H), 0.82 (s, 3H), 0.65-0.60 (m, 4H). **LCMS** t_R = 1.322 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB_E, MS ESI calculado para C₂₈H₄₇ [M-2H₂O+H]⁺ 383, encontrado 383.

Síntesis de Compuesto 36. A una solución de **Compuesto 20-4** (30 mg, 0.057 mmol) en THF (1 mL) y MeOH (1 mL) se le agregó NaOH acuoso (1 mL, 20%). La mezcla se agitó a 20°C por 20 h. La mezcla se concentró in vacuo, se extrajo con EtOAc (2 x 2 mL), se lavó con NaHCO₃ (3 x 4 mL) y salmuera (2 x 3 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, concentró in vacuo para dar **Compuesto 36** (5.2 mg, 22%) como un sólido color blanco opaco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3.55-3.40 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.65-1.55 (m, 4H), 1.50-0.85 (m, 36H), 0.82 (s, 3H), 0.65-0.60 (m, 4H) **LCMS** t_R = 1.507 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB_E, MS ESI calculado para C₂₈H₄₇ [M-2H₂O+H]⁺ 383, encontrado 383.

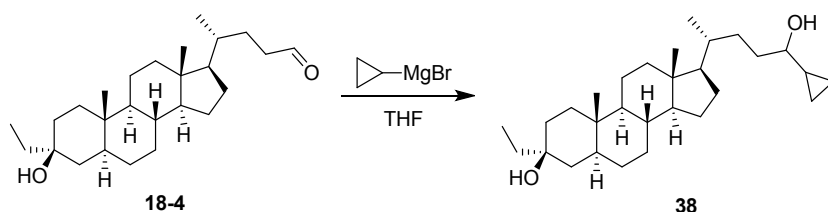
Ejemplo 21. Síntesis de Compuesto 37.

5 A una solución de **Compuesto 18-4** (50 mg, crudo) en THF (20 mL) se le agregó bromuro de isopropilmagnesio (3.2 mL, 6.4 mmol, 2 M en THF) a -70°C bajo N_2 . La mezcla se agitó a 20°C por 1 h. A la mezcla se le agregó NH_4Cl saturado (20 mL), EtOAc (20 mL) y H_2O (10 mL). La mezcla se extrajo con

10 EtOAc (3 x 20 mL), se lavó con NaCl saturado (2 x 60 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró in vacuo para dar el producto crudo, el cual se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (PE/EtOAc = 100/1 hasta 12/1) para dar **Compuesto 37** (5.3 mg) como un sólido color blanco opaco.

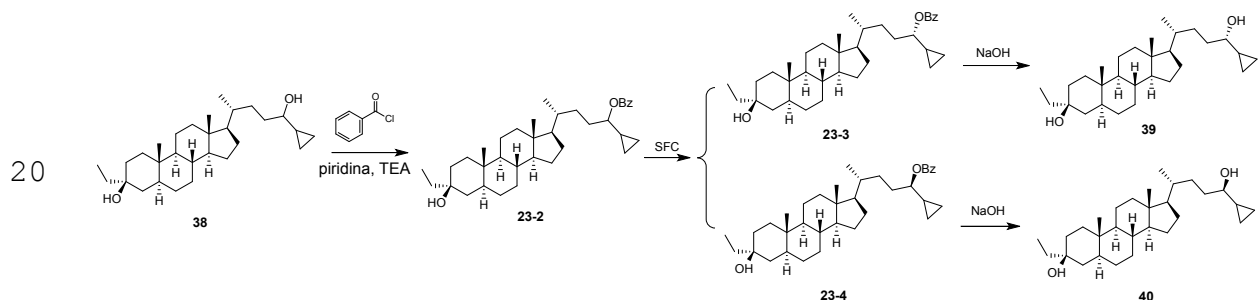
15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3.35–3.27 (m., 1H), 1.96 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.88–1.76 (m, 1H), 1.73–1.58 (m, 5H), 1.53–0.84 (m, 37H), 0.82 (s, 3H), 0.68–0.59 (m, 4H). LCMS t_R = 1.371 min en cromatografía de 2 min, 30–90AB_E, MS ESI calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{49}$ $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 397, encontrado 397.

20 **Ejemplo 22. Síntesis de Compuesto 38.**



Una solución de **Compuesto 18-4** (250 mg, crudo) en THF (20 mL) se agregó a bromuro de ciclopropilmagnesio (12.8 mL, 6.4 mmol, 0.5 M en THF) a -70°C bajo N_2 . La mezcla se agitó a 20°C por 1 h. A la mezcla se le agregó NH_4Cl saturado (20 mL), EtOAc (20 mL) y H_2O (10 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL), se lavó con NaCl saturado (2 x 60 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró in vacuo para dar el producto crudo, el cual se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (PE/EtOAc = 100/1 hasta 12/1) para dar **Compuesto 38** (110 mg, 40%) como un sólido color blanco opaco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2.85–2.75 (m, 1H), 2.00–1.92 (m, 1H), 1.89–1.76 (m, 1H), 1.69–1.59 (m, 4H), 1.55–0.85 (m, 32H), 0.82 (s, 3H), 0.65 (s, 4H), 0.56–0.43 (m, 2H), 0.29–0.16 (m, 2H). LCMS t_R = 1.518 min en cromatografía de 2 min, 10–80AB_E, MS ESI calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{47}$ $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 395, encontrado 395.

Ejemplo 23. Síntesis de Compuestos 39 y 40.



Síntesis de Compuesto 23-2. A una solución de **Compuesto 38** (80 mg, 0.186 mmol) en piridina (3 mL) se le agregó

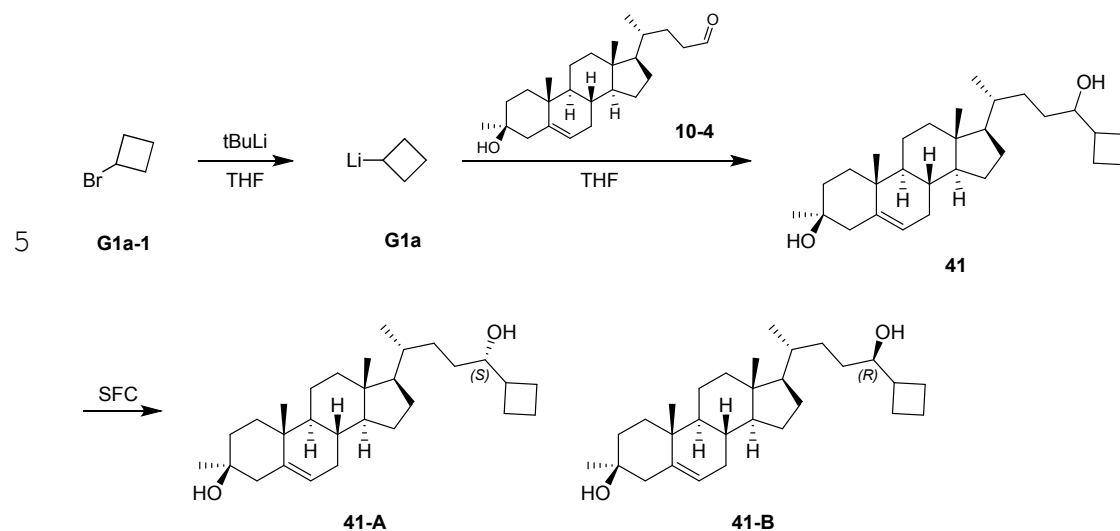
cloruro de benzoilo (39.1 mg, 0.279 mmol) y trietilamina (28.1 mg, 0.279 mmol). La mezcla se agitó a 25°C por 5 h. La mezcla de reacción se apagó con NH₄Cl saturado (6 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 6 mL), se lavó con NaCl saturado (2 x 15 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, concentró in vacuo para dar el producto crudo, el cual se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (PE/EtOAc = 50/1 hasta 10/1) para dar **Compuesto 23-2** (80 mg, crudo). **LCMS** t_R = 1.247 min en cromatografía de 1.5 min, 5-95 AB_E, MS ESI calculado para C₂₉H₄₇ [M-BzOH-H₂O+H]⁺ 395, encontrado 395.

Síntesis de Compuestos 23-3 y 23-4. **Compuesto 23-2** (80 mg, crudo) se separó por SFC (columna: IC(250mm*30mm,10um); Condición: Base-IPA; Gradiente: 30% B; velocidad de flujo: 50 mL/min) para dar **Compuesto 23-3** (23 mg, Tr = 6.153) y **Compuesto 23-4** (35 mg, Tr = 6.357).

Síntesis de Compuesto 39. A una solución de **Compuesto 23-3** (23 mg, 0.04 mmol) en THF (1 mL) y MeOH (1 mL) se le agregó NaOH acuoso (2 mL, 20%). La mezcla se agitó a 20°C por 20 h. La mezcla se concentró in vacuo, se extrajo con EtOAc (2 x 2 mL), se lavó con NaHCO₃ (3 x 4 mL) y salmuera (2 x 3 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró in vacuo para dar un sólido, el cual se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (PE/EtOAc = 100/1 hasta 8/1) para

dar **Compuesto 39** (9 mg, 49%) como un sólido color blanco opaco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2.85-2.75 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.89-1.76 (m, 1H), 1.75-1.59 (m, 6H), 1.55-0.89 (m, 30H), 0.82 (s, 3H), 0.70-0.60 (m, 4H), 0.56-0.43 (m, 2H), 0.29-0.16 (m, 2H) **LCMS** t_R = 1.484 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB_E, MS ESI calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{47}$ $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 395, encontrado 395.

Síntesis de Compuesto 40. A una solución de **Compuesto 23-4** (35 mg, 0.065 mmol) en THF (1 mL) y MeOH (1 mL) se le agregó NaOH acuoso (2 mL, 20%). La mezcla se agitó a 20°C por 20 hrs. La mezcla se concentró in vacuo, se extrajo con EtOAc (2 x 2 mL), se lavó con NaHCO_3 (3 x 4 mL) y salmuera (2 x 3 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró in vacuo para dar **Compuesto 40** (14 mg, 50%) como un sólido color blanco opaco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2.85-2.75 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.89-1.76 (m, 1H), 1.69-1.59 (m, 2H), 1.55-0.85 (m, 34H), 0.82 (s, 3H), 0.65 (m, 4H), 0.56-0.43 (m, 2H), 0.29-0.16 (m, 2H) **LCMS** t_R = 1.510 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB_E, MS ESI calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{47}$ $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 395, encontrado 395.

Ejemplo 24. Síntesis de Compuesto 41.

Etapa 1. A una solución de **G1a-1** (1 g, 7.4 mmol) en THF (7 mL) bajo N₂ se le agregó ^t-BuLi (9.25 mL, 1.6 M en pentanos, 14.8 mmol) gota a gota a -60°C. Después de la adición, la mezcla se entibió a -40°C lentamente por 0.5 h para dar una solución de **G1a** en THF, la cual se usó para la siguiente etapa directamente.

Etapa 2. A THF (2 mL) bajo N₂ se le agregó **G1a** (0.87 mL, 0.46 M en THF y pentanos, 0.402 mmol) a -70°C. Después de la agitación a -70°C por 5 min, una solución de **Compuesto 10-4** (50 mg, 0.314 mmol) en THF (3 mL) se agregó. La mezcla de reacción se entibió gradualmente hasta 15°C por 10 hrs. La mezcla se apagó con 10 mL de NH₄Cl saturado y se extrajo con 50 mL de EtOAc. La fase orgánica separada se lavó con 10 mL de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice

eluyendo con PE/EtOAc = 10/1~2/1 para dar **Compuesto 41** (7.3 mg, 13%) como un sólido color blanco opaco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ. 5.35-5.25 (m, 1H), 3.49-3.32 (m, 1H), 2.48-2.38 (m, 1H), 2.38-2.25 (m, 1H), 2.05-1.71 (m, 12H), 1.50-0.86 (m, 29H), 0.72-0.63 (m, 3H). **LCMS** Tr = 1.300 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB_E.M, MS ESI calculado para C₂₉H₄₅ [M-2H₂O+H]⁺ 393, encontrado 393.

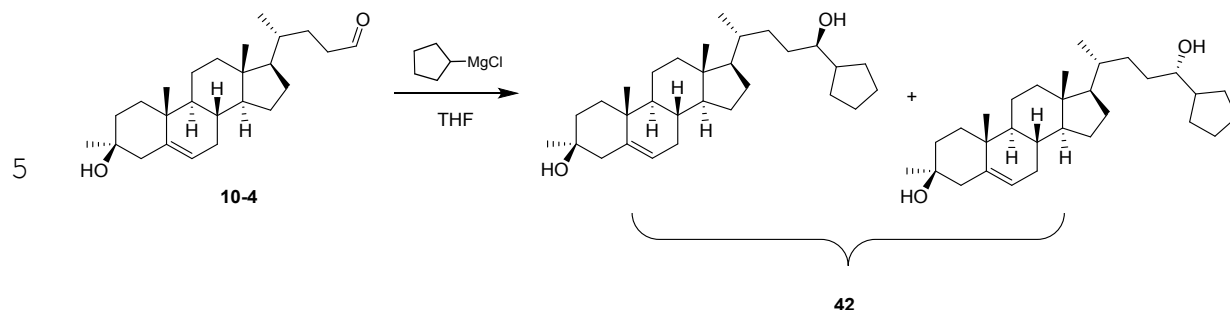
Etapla 3. El **Compuesto 41** (800 mg, 1.86 mmol) se separó por SFC (Columna: AD(250mm*30mm, 5um). Condición: 0.1%N H₃H₂O ETOH. Gradiente: 40% B. Velocidad de flujo: 40 mL/min) para dar **Compuesto 41-A** (123 mg, 15%) como un sólido color blanco opaco y **Compuesto 41-B** (109 mg, 14%) como un sólido color blanco opaco.

Compuesto 41-A: **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 5.32-5.28 (m, 1H), 3.46-3.38 (m, 1H), 2.46-2.27 (m, 2H), 2.02-1.67 (m, 13H), 1.55-1.36 (m, 8H), 1.31-1.22 (m, 2H), 1.19-1.06 (m, 8H), 1.05-0.89 (m, 10H), 0.67 (s, 3H). **LCMS** Tr = 1.321 min en cromatografía de 2.0 min, 30-90 AB, MS ESI calculado para C₂₉H₄₅ [M+H-2H₂O]⁺ 393, encontrado 393.

Compuesto 41-B: **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 5.33-5.28 (m, 1H), 3.49-3.42 (m, 1H), 2.45-2.39 (m, 1H), 2.36-2.28 (m, 1H), 2.04-1.66 (m, 12H), 1.53-1.22 (m, 10H), 1.20-0.98 (m, 12H), 0.96-0.77 (m, 7H), 0.68 (s, 3H). **LCMS** Tr = 1.316 min en cromatografía de 2.0 min, 30-90 AB, MS ESI calculado para

$C_{29}H_{45}$ $[M+H-2H_2O]^+$ 393, encontrado 393.

Ejemplo 25. Síntesis de Compuesto 42.



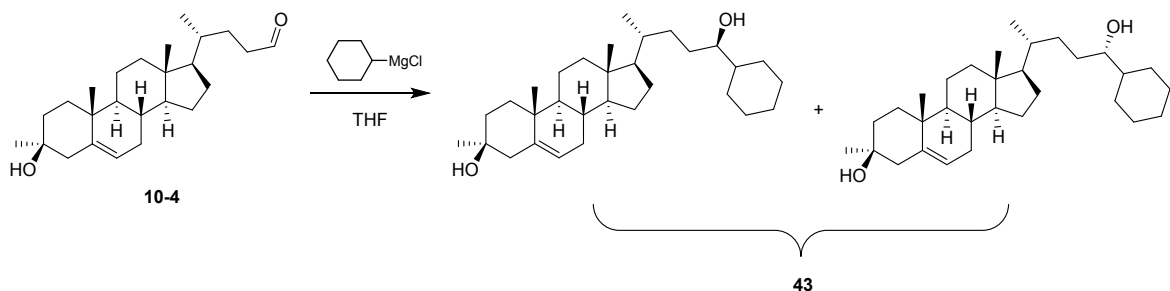
A THF (1 mL) bajo N_2 se le agregó cloruro de ciclopentilmagnesio (0.402 mL, 1.0 M en THF, 0.402 mmol) a -70°C. Después de la agitación a -70°C por 5 min, una solución del **Compuesto 10-4** (50 mg, 0.134 mmol) en THF (4 mL) se agregó. La mezcla de reacción se entibió gradualmente hasta 15°C por 18 hrs. La mezcla se apagó con 10 mL de NH_4Cl saturado y se extrajo con 50 mL de EtOAc. La fase orgánica separada se lavó con 10 mL de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por columna instantánea eluyendo con PE/EtOAc = 10/1~2/1 para dar **Compuesto 42** (4.1 mg, 7%) como un sólido color blanco opaco.

10

15

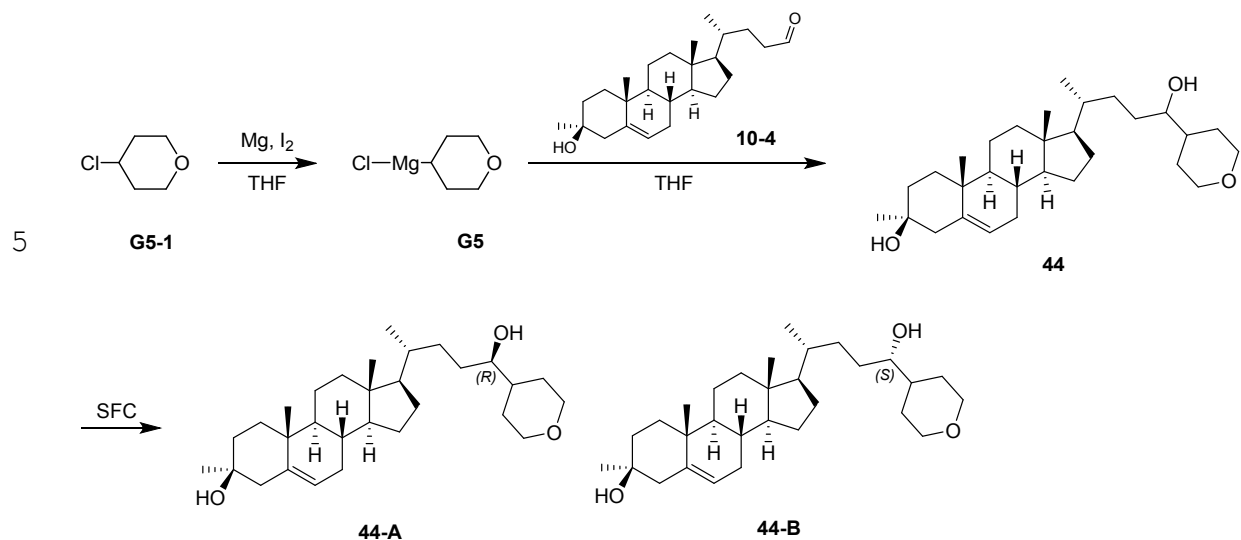
^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ . 5.35-5.25 (m, 1H), 3.40-3.29 (m, 1H), 2.46-2.37 (m, 1H), 2.05-1.60 (m, 12H), 1.55-0.82 (m, 32H), 0.72-0.61 (m, 3H). **LCMS** Tr = 1.389 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB_E.M, MS ESI calculado para $C_{30}H_{47}$ $[M-2H_2O+H]^+$ 407, encontrado 407.

20

Ejemplo 26. Síntesis de Compuesto 43.

A THF (1 mL) bajo N_2 se le agregó cloruro de ciclohexilmagnesio (0.402 mL, 2.0 M en THF, 0.804 mmol) a -70°C . Después de la agitación a -70°C por 5 min, una solución de **Compuesto 10-4** (100 mg, 0.268 mmol) en THF (1 mL) se agregó. La mezcla de reacción se entibió gradualmente hasta 15°C por 18 hrs. La mezcla se apagó con 10 mL de NH_4Cl saturado y se extrajo con 50 mL de EtOAc. La fase orgánica separada se lavó con 10 mL de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por columna instantánea eluyendo con PE/EtOAc, 10/1 hasta 2/1 para dar **Compuesto 43** (20 mg, 16%) como un sólido color blanco opaco.

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ . 5.40-5.25 (m, 1H), 3.40-3.26 (m, 1H), 2.51-2.30 (m, 1H), 2.09-1.91 (m, 3H), 1.90-1.59 (m, 10H), 1.55-0.85 (m, 33H), 0.68 (s, 3H). **LCMS** Tr = 1.490 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB_E.M, MS ESI calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{49}$ $[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 421, encontrado 421.

Ejemplo 27. Síntesis de Compuesto 44.

Etapa 1. A una suspensión agitada vigorosamente de virutas de torneado de Mg (602 mg, 24.8 mmol) y yodo (31.3 mg, 0.124 mmol) en THF (5 mL) bajo N₂ se le agregó **G5-1** (0.15 g, 1.24 mmol). La mezcla se calentó a 60°C. Después de que la reacción se inició, **G5-1** (1.35 g, 11.16 mmol) en THF (6 mL) se agregó lentamente. Después de la adición, la mezcla se agitó a 60°C por 2 hrs para dar una suspensión color gris de **G5** en THF, la cual se usó para la siguiente etapa directamente.

Etapa 2. A THF (2 mL) bajo N₂ se le agregó **G5** (0.402 mL, 1.0 M en THF, 0.402 mmol) a -70°C. Después de la agitación a -70°C por 5 mins, una solución del **Compuesto 10-4** (50 mg, 0.314 mmol) en THF (3 mL) se agregó. La mezcla de reacción se entibió gradualmente hasta 15°C y se agitó por 18 hrs. La mezcla se apagó con 10 mL de NH₄Cl saturado y se extrajo con

50 mL de EtOAc. La fase orgánica separada se lavó con 10 mL de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por columna instantánea eluyendo con PE/EtOAc = 10/1 hasta 2/1 para dar **Compuesto 44** (10 mg, 16%) como un sólido color blanco opaco.

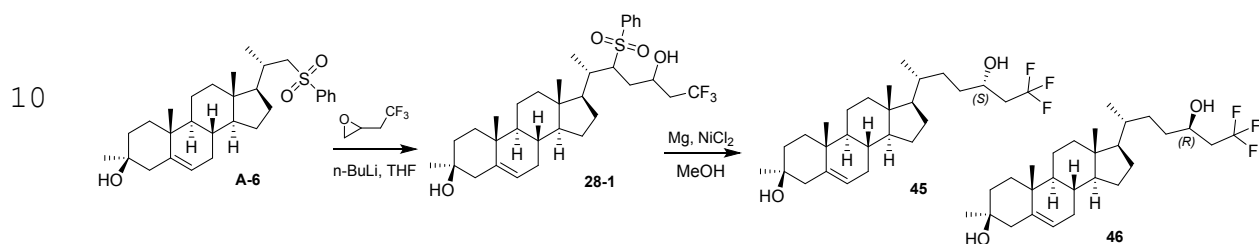
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.38-5.25 (m, 1H), 4.11-3.89 (m, 2H), 3.42-3.24 (m, 3H), 2.47-2.36 (m, 1H), 2.04-1.91 (m, 3H), 1.90-1.59 (m, 6H), 1.53-1.45 (m, 14H), 1.40-0.86 (m, 17H), 0.68 (s, 3H). **LCMS** Tr = 1.187 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB_E.M, MS ESI calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{49}\text{O}_2$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 441, encontrado 441.

Etapla 3. El producto **Compuesto 44** (830 mg, 1.80 mmol) se purificó por SFC (Columna: AD (250mm*30mm, 5um); Condición: 0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ IPA; Gradiente 40% B; Tiempo de Gradiente (min): 30; Velocidad de flujo (ml/min): 60.) para proporcionar **Compuesto 44-A** (142 mg, 17%) como sólido blanco y **Compuesto 44-B** (220 mg, 27%) como sólido blanco.

Compuesto 44-A: **^1H RMN** (400 MHz, CDCl_3) δ 5.33-5.28 (m, 1H), 4.05-3.96 (m, 2H), 3.43-3.30 (m, 3H), 2.46-2.38 (m, 1H), 2.05-1.92 (m, 3H), 1.91-1.66 (m, 4H), 1.65-1.57 (m, 2H), 1.54-1.41 (m, 10H), 1.40-1.20 (m, 5H), 1.19-1.06 (m, 7H), 1.05-0.88 (m, 9H), 0.68 (s, 3H). **LCMS** Tr = 1.167 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB_2MIN_E.M, MS ESI calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{49}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 441, encontrado 441.

Compuesto 44-B: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.34-5.27 (m, 1H), 4.06-3.97 (m, 2H), 3.43-3.28 (m, 3H), 2.47-2.38 (m, 1H), 2.04-1.92 (m, 3H), 1.89-1.66 (m, 4H), 1.64-1.57 (m, 5H), 1.53-1.35 (m, 9H), 1.33-1.21 (m, 3H), 1.21-1.07 (m, 7H), 1.06-0.90 (m, 9H), 0.68 (s, 3H). **LCMS** Tr = 1.163 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB_2MIN_E.M, MS ESI calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{49}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 441, encontrado 441.

Ejemplo 28. Síntesis de Compuestos 45 y 46.



Síntesis de Compuesto 28-1. A THF (5 mL) bajo N_2 a -70°C se le agregó $n\text{-BuLi}$ (2.96 mL, 2.5 M en hexano, 7.42 mmol). Después de esto, una suspensión de **A-6** (1 g, 2.12 mmol) en THF (8 mL) se agregó gota a gota para dar una suspensión color amarillo claro. Después de la agitación a -70°C por 30 mins, una solución de 2-(2,2,2-trifluoroetil)oxirano (320 mg, 2.52 mmol) en THF (5 mL) se agregó. La mezcla de reacción se agitó a -70°C por 10 mins, se entibió hasta 15°C y se agitó por 16 hrs. La reacción se apagó con NH_4Cl saturado (40 mL), se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron para dar **Compuesto 28-1** (1.15 g, crudo) como un

sólido color amarillo claro, el cual se usó en la siguiente etapa directamente.

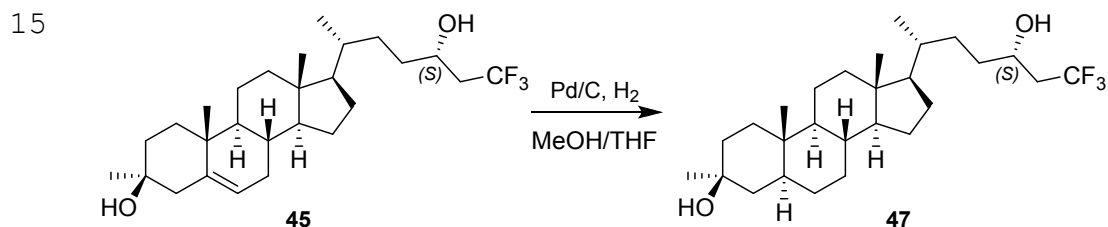
Síntesis de Compuestos 45 y 46. A una solución del **Compuesto 28-1** (1.15 g, 1.92 mmol) en 25 mL de MeOH seco se le agregó bajo virutas de torneado de magnesio N_2 (0.2 g, 8.22 mmol) (activado con HCl acuoso 0.5%, agua, EtOH seco, y MTBE) y $NiCl_2$ (49.7 mg, 0.384 mmol) con agitación a 50°C para iniciar la generación de hidrógeno continua. Después de diez lotes de 0.2 g de virutas de torneado de magnesio se agregaron, la mezcla de reacción se apagó por HCl 2M (250 mL) a 10°C hasta que el sólido se disolvió. La mezcla se extrajo con EtOAc (400 mL). La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró. El residuo se purificó por columna instantánea, eluyendo con PE:EtOAc = 20:1-5:1 para dar 300 mg de producto impuro como un sólido color blanco opaco. El producto impuro se purificó además por SFC (Columna: Chiralpak AD-3 150×4.6 mm I.D., 3µm Fase móvil: A: CO_2 B: metanol (0.05% DEA) Gradiente: desde 5% hasta 40% de B en 5 min y mantiene 40% por 2.5 min, luego 5% de B por 2.5 min Velocidad de flujo: 2.5mL/min Temperatura de columna: 35°C) para dar **Compuesto 45** (99.9 mg, 11%) y **Compuesto 46** (84 mg, 10%).

Compuesto 45: ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.38-5.25 (m,

1H), 4.06-3.88 (m, 1H), 2.48-2.35 (m, 1H), 2.32-2.18 (m, 2H), 2.08-1.90 (m, 3H), 1.87-1.63 (m, 4H), 1.60-1.45 (m, 12H), 1.40-0.83 (m, 16H), 0.68 (s, 3H). **LCMS** Tr = 1.203 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB_2MIN_E.M, MS ESI calculado para C₂₇H₄₂F₃O [M+H-H₂O]⁺ 439, encontrado 439. **SFC** Tr = 4.933 min en cromatografía de 10 min, AD_3_MeOH_DEA_5_40_25ML.

Compuesto 46: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.35-5.25 (m, 1H), 4.01-3.88 (m, 1H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.32-2.18 (m, 2H), 2.05-1.91 (m, 3H), 1.90-1.60 (m, 4H), 1.60-1.45 (m, 12H), 1.40-0.83 (m, 16H), 0.69 (s, 3H). **LCMS** Tr = 1.205 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB_2MIN_E.M, MS ESI calculado para C₂₇H₄₂F₃O [M+H-H₂O]⁺ 439, encontrado 439. **SFC** Tr = 5.640 min en cromatografía de 10 min, AD_3_MeOH_DEA_5_40_25ML.

Ejemplo 29. Síntesis de Compuesto 47.

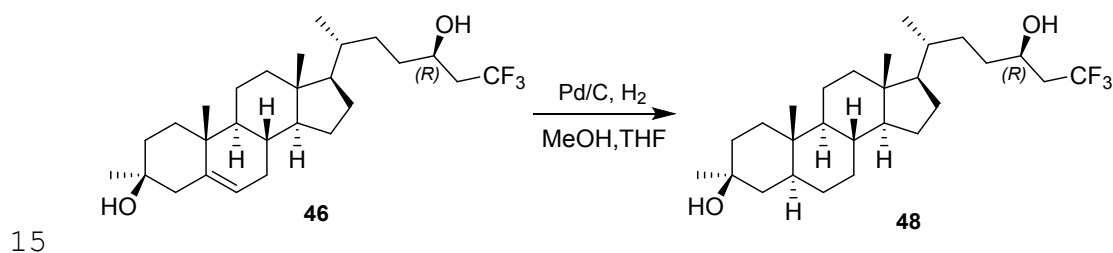


A una solución de **Compuesto 45** (140 mg, 0.307 mmol) en MeOH/THF (10 mL/1 mL) se le agregó Pd/C (seco, 10%, 350 mg) bajo Ar. Después de desgasificar por tres veces con N₂, la mezcla de reacción se desgasificó por tres veces con H₂. La mezcla de reacción se agitó por 16 hrs a 55°C en atmósfera de H₂ (3.515 kg/cm² (50 psi)). El catalizador se eliminó por

succión, y el filtrado se concentró para dar producto crudo, el cual se purificó por una columna de gel de sílice (EtOAc en PE, 10%-15%) para dar **Compuesto 47** (30 mg, 21%) como un sólido color blanco.

5 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.96-3.94 (m, 1H), 2.30-2.21 (m, 2H), 1.97-1.93 (m, 1H), 1.92-1.81 (m, 2H), 1.80-1.58 (m, 4H), 1.55-1.26 (m, 6H), 1.24-1.20 (m, 11H), 1.19-0.93 (m, 11H), 0.80 (s, 3H), 0.66-0.62 (m, 4H). **LCMS** Tr = 1.220 min en cromatografía de 2 min, 30-90 AB, MS ESI calculado para
10 $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{F}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 441, encontrado 441.

Ejemplo 30. Síntesis de Compuesto 48.

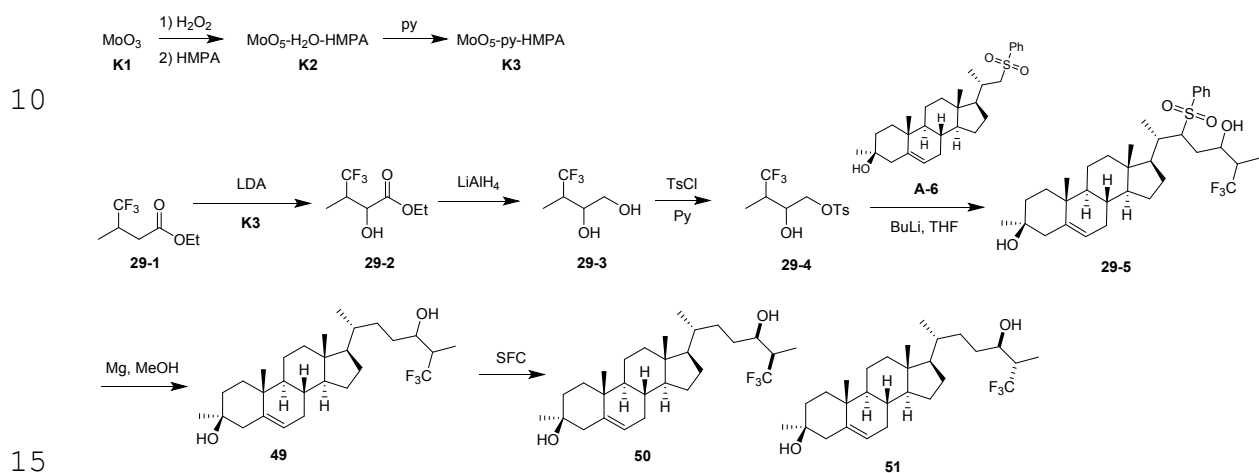


A una solución de **Compuesto 46** (102 mg, 0.223 mmol) en MeOH/THF (10 mL/1 mL) se le agregó Pd/C (seco, 10%, 350 mg) bajo Ar. Después de desgasificar por tres veces con N_2 , la mezcla de reacción se desgasificó por tres veces con H_2 . La
mezcla de reacción se agitó por 16 hrs a 55°C bajo atmósfera de H_2 (3.515 kg/cm ^{2} (50 psi)). El catalizador se eliminó por
succión, y el filtrado se concentró para dar producto crudo, el cual se purificó por una columna de gel de sílice (EtOAc en PE, 10%-15%) para dar **Compuesto 48** (25 mg, 24%) como un

sólido color blanco.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.00–3.95 (m, 1H), 2.29–2.26 (m, 2H), 1.97–1.93 (m, 1H), 1.92–1.81 (m, 2H), 1.80–1.58 (m, 4H), 1.55–1.26 (m, 6H), 1.24–1.20 (m, 11H), 1.19–0.93 (m, 11H), 0.80 (s, 3H), 0.66–0.64 (m, 4H). **LCMS** Tr = 1.218 min en cromatografía de 2 min, 30–90 AB, MS ESI calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{F}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 441, encontrado 441.

Ejemplo 31. Síntesis de Compuestos 49, 50 y 51.



Síntesis de K2. A 150 mL de 30% H_2O_2 en agua se le agregó MoO_3 (3 g, 208 mmol). La mezcla se agitó a 40°C por 5 hrs para formar una solución color amarillo que contiene un sólido color blanco suspendido. Después del enfriamiento a 20°C , la suspensión se filtró a través de una estera de 1 cm de Celite. El filtrado color amarillo se enfría hasta 10°C (con un baño de hielo y agitación magnética) y HMPA (37.2 g, 208 mmol) se agregó gota a gota. Un precipitado cristalino color amarillo se produjo. Después de la filtración, el

producto color amarillo se re-cristalizó de 100 mL de EtOH a -20°C para dar 52 g de **K2** crudo como un sólido color amarillo..

Síntesis de K3. **K2** (52 g, 138 mmol) se secó sobre P₂O₅ in vacuo por 6 hrs para dar 50 g de un sólido color amarillo. El sólido color amarillo se disolvió en 150 mL de THF a 20°C. Piridina (11.1 g, 140 mmol) se agregó. Después de la agitación a 20°C por 10 mins, un sólido cristalino color amarillo se obtuvo. Después de la filtración, la torta filtrada se lavó con THF (50 mL), MTBE (200 mL) y se secó in vacuo para dar 48 g de **K3** crudo como un sólido color amarillo, el cual se usó directamente.

Síntesis de Compuesto 29-2. A una solución de diisopropilamina (1.81 mL, 12.9 mmol) en THF (80 mL) bajo N₂ a -70°C se le agregó una solución de n-BuLi (5.15 mL, 12.9 mmol, 2.5 M en hexano) gota a gota. Después de la agitación a -70°C por 10 mins, la mezcla de reacción se entibió hasta 10°C gradualmente por 0.5 h. Después del enfriamiento a -70°C, una solución de **Compuesto 29-1** (2 g, 10.8 mmol) en THF (20 mL) se agregó. La mezcla de reacción se agitó por 0.5 h. **K3** (7.06 g, 16.2 mmol) se agregó. Después de la agitación a -20°C por 3 hrs, la mezcla se apagó con 200 mL de Na₂SO₃ saturado y se extrajo con MTBE (2 x 200 mL). La fase orgánica combinada se lavó con 100 mL de salmuera, se secó sobre

NaSO₄, se filtró y se concentró para dar 2.1 g de producto crudo como aceite color café.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ. 4.55 (s, 1H), 4.37-4.24 (m, 2H), 3.16-3.03 (m, 1H), 2.78-2.66 (m, 1H), 1.32 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Síntesis de Compuesto 29-3. A una solución de **Compuesto 29-2** (2.1 g, 10.4 mmol) en THF (100 mL) se le agregó LiAlH₄ (789 mg, 20.8 mmol) en porciones a -10°C bajo N₂. La mezcla de reacción se agitó a 15°C por 2 hrs. La reacción se apagó con agua (1 mL), solución acuosa de NaOH 15% (1 mL) y agua (3 mL) gota a gota a 0°C. Después de la agitación a 15°C por 15 mins, 2 g de MgSO₄ se agregó a 15°C. La mezcla se agitó a esta temperatura por 1 h. Después de filtrar a través de celite bajo vacío y lavar con DCM (2 x 100 mL), la capa orgánica se concentró bajo vacío para dar 2 g de producto crudo como aceite color amarillo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ. 4.09-4.03 (m, 1H), 3.69-3.61 (m, 2H), 2.39-2.27 (m, 1H), 2.21 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 1.20 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

Síntesis de Compuesto 29-4. A una solución de **Compuesto 29-3** (2 g, 12.6 mmol) en piridina (15 mL) se le agregó TsCl (2.87 g, 15.1 mmol) en porciones durante 5 minutos a 0°C. La solución de reacción se agitó a 15°C por 16 hrs. La mezcla de reacción se apagó con HCl 2N (95 mL) a pH = 1-2 a 0°C. La

temperatura interior se mantuvo por debajo de 30°C y la mezcla se extrajo con MTBE (2 x 250 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, concentró y purificó por columna (0-20% de EtOAc en PE) para dar

5 **Compuesto 29-4** (2.1 g, 53%) como aceite color amarillo claro.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ. 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.22-4.15 (m, 1H), 4.06-3.97 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.41-2.29 (m, 1H), 2.18 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 1.14 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

10 **Síntesis de Compuesto 29-5.** A THF (3.5 mL) bajo N₂ a -70°C se le agregó diisopropilamina (2.35 mmol, 237 mg), seguido por una adición de n-BuLi (2.22 mmol, 0.89 mL, 2.5M en hexano). La reacción se permitió entibiar hasta 15°C y se re-enfrió a -70°C. Una suspensión de **A-6** (0.637 mmol, 300 mg)

15 en THF (1.5 mL) se agregó gota a gota para dar una suspensión color amarillo claro. Después de la agitación a -70°C por 30 mins, una solución de **Compuesto 29-4** (700 μmol, 218 mg) en THF (1.5 mL) se agregó durante 5 min (ligeramente exotérmico, manteniendo una T interna < -70°C). La reacción se agitó a

20 15°C por 12 hrs. La reacción se apagó con NH₄Cl saturado (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron para dar **Compuesto 29-5** (400 mg, crudo) como espuma color amarillo claro, la cual se usó en la siguiente

etapa directamente.

Síntesis de Compuesto 49. A una solución de **Compuesto 29-5** (400 mg, 0.654 mmol) en MeOH (5 mL) se le agregó polvo de Mg (940 mg, 39.2 mmol) a 55°C. La mezcla se agitó a 55°C por 16 hrs. La mezcla se apagó con HCl (30 mL, 1N) hasta que la mezcla se hizo clara y se extrajo con DCM (3 x 10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ saturado (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, concentró y purificó por combi-flash (0-15% de EtOAc en PE) para dar **Compuesto 49** (80 mg, 26%) como un sólido color blanco opaco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ. 5.31-5.30 (m, 1H), 3.96-3.95 (m, 1H), 2.43-2.40 (m, 1H), 2.23-2.15 (m, 1H), 2.05-1.91 (m, 3H), 1.90-1.62 (m, 4H), 1.61-1.58 (m, 3H), 1.56-1.42 (m, 7H), 1.41-1.36 (m, 1H), 1.33-1.22 (m, 2H), 1.20-1.16 (m, 5H), 1.15-1.10 (m, 4H), 1.09-1.07 (m, 1H), 1.06-1.03 (m, 4H), 1.02-0.93 (m, 4H), 0.68 (s, 3H). **LCMS** Tr = 1.295 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB_ELSD, MS ESI calculado para C₂₈H₄₄F₃O [M+H-H₂O]⁺ 453, encontrado 453.

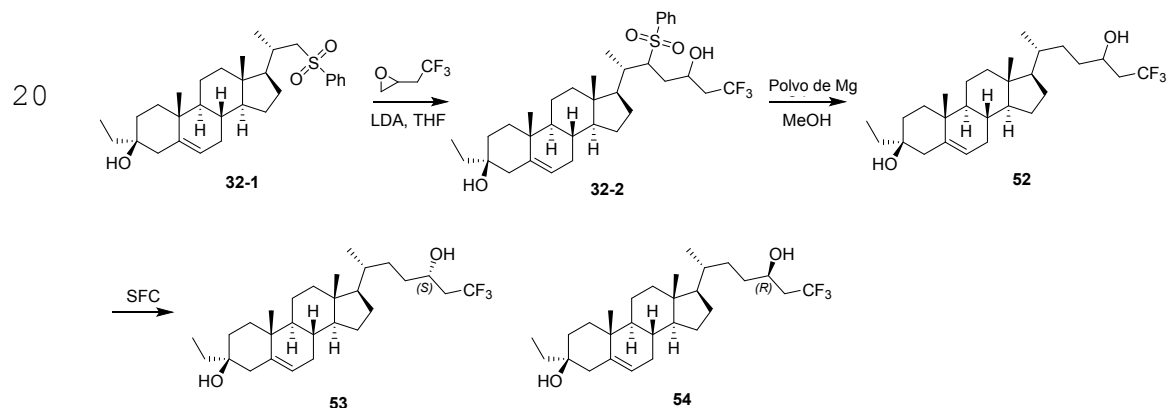
Síntesis de Compuestos 50 y 51. **Compuesto 49** (55 mg, 0.116 mmol) se separó por SFC (columna: AD(250mm*30mm, 5um), gradiente: (A= 0.05%NH₃/H₂O, B= MeOH) velocidad de flujo: 120 mL/min) para dar **Compuesto 50** (15 mg, 27%) y **Compuesto 51** (11 mg, 20%) como sólidos color blanco opaco.

Compuesto 50: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ. 5.31-5.30 (m,

1H), 3.96-3.95 (m, 1H), 2.43-2.40 (m, 1H), 2.23-2.15 (m, 1H),
 2.05-1.91 (m, 3H), 1.90-1.58 (m, 3H), 1.56-1.45 (m, 7H),
 1.44-1.35 (m, 5H), 1.34-1.20 (m, 1H), 1.19-1.11 (m, 10H),
 1.10-0.85 (m, 9H), 0.68 (s, 3H). **LCMS** Tr = 1.292 min en
 5 cromatografía de 2 min, 30-90AB_ELSD, MS ESI calculado para
 $C_{28}H_{44}F_3O$ $[M+H-H_2O]^+$ 453, encontrado 453. **SFC** Tr = 5.077 min en
 cromatografía de 10 min, AD_3_MeOH_DEA_5_40_25ML, (UV 210
 nm).

Compuesto 51: ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ . 5.31-5.30 (m,
 10 1H), 3.96-3.95 (m, 1H), 2.43-2.40 (m, 1H), 2.23-2.15 (m, 1H),
 2.05-1.91 (m, 3H), 1.90-1.58 (m, 6H), 1.56-1.36 (m, 8H),
 1.35-1.22 (m, 3H), 1.20-1.11 (m, 9H), 1.10-0.97 (m, 5H),
 0.96-0.90 (m, 4H), 0.68 (s, 3H). **LCMS** Tr = 1.294 min en
 cromatografía de 2 min, 30-90AB_ELSD, MS ESI calculado para
 15 $C_{28}H_{44}F_3O$ $[M+H-H_2O]^+$ 453, encontrado 453. **SFC** Tr = 5.412 min en
 cromatografía de 10 min, AD_3_MeOH_DEA_5_40_25ML, (UV 210
 nm).

Ejemplo 32. Síntesis de Compuestos 52, 53, y 54.



Etapa 1. A una solución de diisopropilamina (781 mg, 7.72 mmol) en THF (8 mL) se le agregó una solución de n-BuLi (2.8 mL, 2.5 M en hexano, 7.10 mmol) gota a gota bajo N₂ a -78°C. La mezcla se entibió a 0°C. A una suspensión de **32-1** (1.5 g, 3.09 mmol) en THF (15 mL) se le agregó la solución LDA preparada fresca gota a gota bajo N₂ a -78°C. La mezcla se agitó a -78°C por 30 mins. Una solución de 2-(2,2,2-trifluoroetil)oxirano (583 mg, 4.63 mmol) en THF (6 mL) se agregó. La mezcla se agitó a -78°C por 30 mins y se permitió entibiar a 25°C y se agitó por 48 hrs. La mezcla de reacción se apagó por agua (100 mL) y HCl (1 M, acuoso) hasta que pH = 5 a 15°C. La mezcla se extrajo con EtOAc (500 mL). La fase orgánica separada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por columna instantánea (10~50% de EtOAc en PE) para dar **32-2** (1.4 g, 74%) como un sólido color blanco opaco, el cual se usó directamente.

Etapa 2. A una solución de **32-2** (1.4 g, 2.29 mmol) en 20 mL de MeOH seco se le agregó polvo de Mg (1.64 g, 68.7 mmol) bajo N₂ a 60°C. La mezcla de reacción se apagó por HCl 2 M (250 mL) a 10°C hasta que el sólido se disolvió. Después se extrajo con EtOAc (400 mL), la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por

columna instantánea eluido con PE/EtOAc=20:1-5:1 para dar **Compuesto 52** (510 mg, 47%) como un sólido color blanco opaco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.30-5.28 (m, 1H), 3.98-3.96 (m, 1H), 2.35-2.25 (m, 3H), 2.05-2.00 (m, 6H), 1.96-1.60 (m, 6H), 1.57-1.04 (m, 11H), 1.03-0.92 (m, 8H), 0.86-0.83 (m, 6H), 0.68 (s, 3H). **LCMS** Tr = 1.299 min en cromatografía de 2 min, 30-90 AB, MS ESI calculado para C₂₈H₄₄F₃O [M+H-H₂O]⁺ 453, encontrado 453.

Etapla 3. El **Compuesto 52** (510 mg, 1.08 mmol) se purificó por separación SFC (Columna: AD (250 mm * 30 mm, 5um); Fase móvil: Supercrítico CO₂ /MeOH + NH₃H₂O = 40/40; Velocidad de flujo: 60 ml/min; Longitud de onda: 220 nm) para dar **Compuesto 53** (208 mg, 41%) como un sólido color blanco opaco y **Compuesto 54** (212 mg, 42%) como un sólido color blanco opaco.

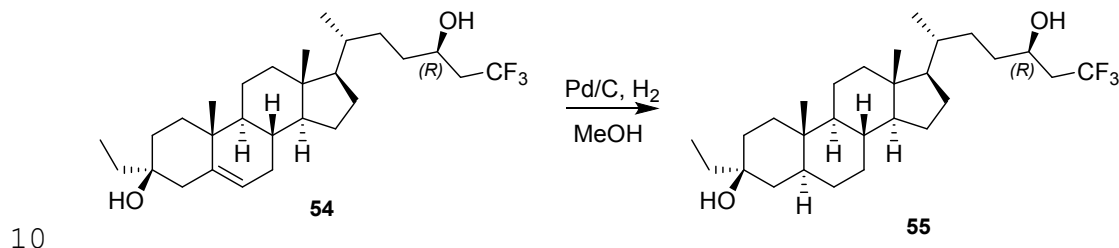
Compuesto 53: **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 5.29-5.27 (m, 1H), 3.96-3.93 (m, 1H), 2.40-2.20 (m, 3H), 2.06-1.92 (m, 3H), 1.88-1.59 (m, 6H), 1.52-1.34 (m, 8H), 1.33-1.22 (m, 2H), 1.05-1.00 (m, 10H), 0.96-0.93 (m, 5H), 0.85 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.68 (s, 3H)

LCMS Tr = 1.304 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB, MS ESI calculado para C₂₈H₄₄F₃O [M+H-H₂O]⁺ 453, encontrado 453.

Compuesto 54: **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 5.29-5.27 (m, 1H), 4.00-3.95 (m, 1H), 2.41-2.16 (m, 3H), 2.08-1.79 (m, 4H),

1.77-1.68 (m, 2H), 1.67-1.56 (m, 4H), 1.52-1.34 (m, 9H),
 1.32-1.16 (m, 3H), 1.16-0.96 (m, 8H), 0.94-0.92 (m, 4H), 0.85
 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 0.68 (s, 3H). **LCMS** Tr = 1.305 min en
 cromatografía de 2 min, 30-90 AB, MS ESI calculado para
 5 $C_{28}H_{44}F_3O$ $[M+H-H_2O]^+$ 453, encontrado 453.

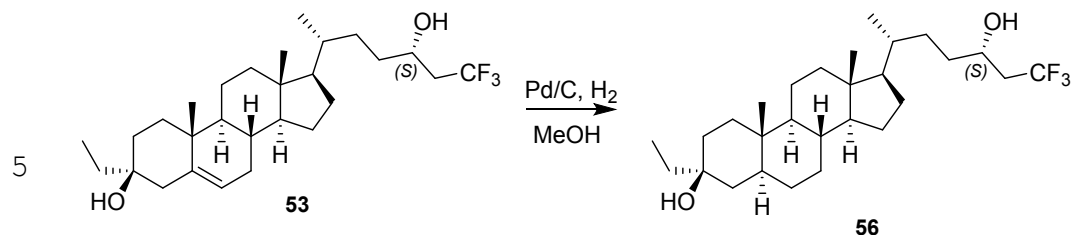
Ejemplo 33. Síntesis de Compuesto 55.



A una solución de **Compuesto 54** (186 mg, 0.395 mmol) en
 MeOH (20 mL) se le agregó Pd/C (seco, 10%, 350 mg) bajo Ar.
 Después de desgasificar por tres veces con N_2 , la mezcla de
 reacción se desgasificó por tres veces con H_2 . La mezcla de
 15 reacción se agitó por 16 hrs a 55°C bajo atmósfera H_2 (3.515
 kg/cm^2 (50 psi)). El catalizador se eliminó por succión, y el
 filtrado se concentró para dar producto crudo, el cual se
 purificó por una columna de gel de sílice (EtOAc en PE, 10%-
 15%) para dar **Compuesto 55** (26 mg, 13%) como un sólido color
 20 blanco opaco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.00-3.94 (m, 1H),
 2.33-2.22 (m, 2H), 1.97-1.93 (m, 1H), 1.92-1.81 (m, 2H),
 1.80-1.58 (m, 4H), 1.55-1.26 (m, 8H), 1.24-1.20 (m, 11H),
 1.19-0.93 (m, 11H), 0.82 (s, 3H), 0.67-0.61 (m, 4H). **LCMS** Tr
 = 1.273 min en cromatografía de 2 min, 30-90 AB, MS ESI

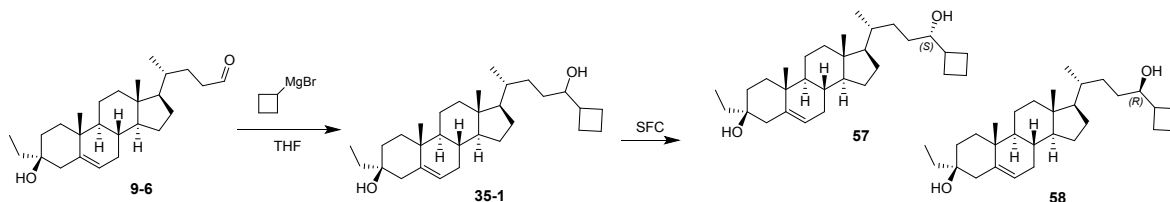
calculado para $C_{28}H_{46}F_3O$ $[M+H-H_2O]^+$ 455, encontrado 455.

Ejemplo 34. Síntesis de Compuesto 56.



A una solución de **Compuesto 53** (183 mg, 0.389 mmol) en MeOH (20 mL) se le agregó Pd/C (seco, 10%, 350 mg) bajo Ar. Después de degasificar por tres veces con N_2 , la mezcla de
 10 reacción se degasificó por tres veces con H_2 . La mezcla de reacción se agitó por 16 hrs a $55^\circ C$ bajo atmósfera H_2 (3.515 kg/cm² (50 psi)). El catalizador se eliminó por succión, y el filtrado se concentró para dar el producto crudo el cual se purificó por una columna de gel de sílice (EtOAc en PE, 10%-
 15 15%) para dar **Compuesto 56** (20 mg, 10%) como un sólido color blanco opaco.

^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.96-3.93 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 2H), 1.97-1.93 (m, 1H), 1.92-1.81 (m, 2H), 1.80-1.58 (m, 4H), 1.55-1.26 (m, 8H), 1.24-1.20 (m, 11H), 1.19-0.93 (m, 11H), 0.82 (s, 3H), 0.66-0.64 (m, 4H). LCMS Tr = 1.268 min en
 20 cromatografía de 2 min, 30-90 AB, MS ESI calculado para $C_{28}H_{46}F_3O$ $[M+H-H_2O]^+$ 455, encontrado 455.

Ejemplo 35. Síntesis de Compuestos 57 y 58.

5 **Etapla 1.** A una suspensión de Mg (1 g, 41.1 mmol) y I₂ (10 mg) en THF (1 mL) se le agregó una solución de bromociclobutano (2.5 g, 18.5 mmol) en THF (4 mL) a 60°C gota a gota. La mezcla se agitó a 60°C por 1 h. La solución de bromuro de ciclobutilmagnesio (18.55 mmol en THF 15 mL) se

10 agregó luego a una solución de **9-6** (0.5 g, 1.29 mmol) en THF (10 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C por 1 h y se apagó con NH₄Cl (10 mL, acuoso saturado). La mezcla se extrajo con EtOAc (30 mL). La capa orgánica se separó, se concentró in vacuo, se purificó por gel de sílice (PE/EtOAc=10/1 hasta

15 7/1) para dar un producto crudo, el cual se re-cristalizó de MeCN (50 mL) para dar **35-1** (100 mg, 18%, 50 mg suministrado) como un sólido color blanco opaco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.33-5.21 (m, 1H), 3.50-3.38 (m, 1H), 2.42-2.24 (m, 2H), 2.09-1.61 (m, 13H), 1.55-1.21 (m, 13H), 1.20-0.89 (m, 14H),

20 0.85 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.70-0.64 (m, 3H). **LCMS** Tr = 1.612 min en cromatografía de 2.0 min, 30-90AB_E, MS débil. **MS** MS ESI calculado para C₃₀H₄₉O [M+H-H₂O]⁺ 425.3778, encontrado 425.3779.

Etapla 2. 440 mg de **35-1** se separó por SFC (Instrumento:

SFC-14; Método: Columna: AD (250mm*30mm,5um); Condición: 0.1%NH₃H₂O EtOH; Comienzo B: 40%; Final B: 40%; Tiempo de Gradiente (min): 100% B Tiempo de Espera (min): Velocidad de Flujo (ml/min): 60 mL/MIN; Inyecciones: 160) para dar

5 **Compuesto 57** (100 mg, 23%, 50 mg suministrado) y **Compuesto 58** (130 mg, SFC impuro). El **Compuesto 57** impuro (130 mg) se purificó por SFC (Columna: AD (250mm*30mm,5um); Condición: 0.1%NH₃H₂O ETOH, 40% B; Velocidad de flujo (ml/min): 60) para dar **Compuesto 58** (112 mg, 26%) como un sólido color blanco

10 opaco.

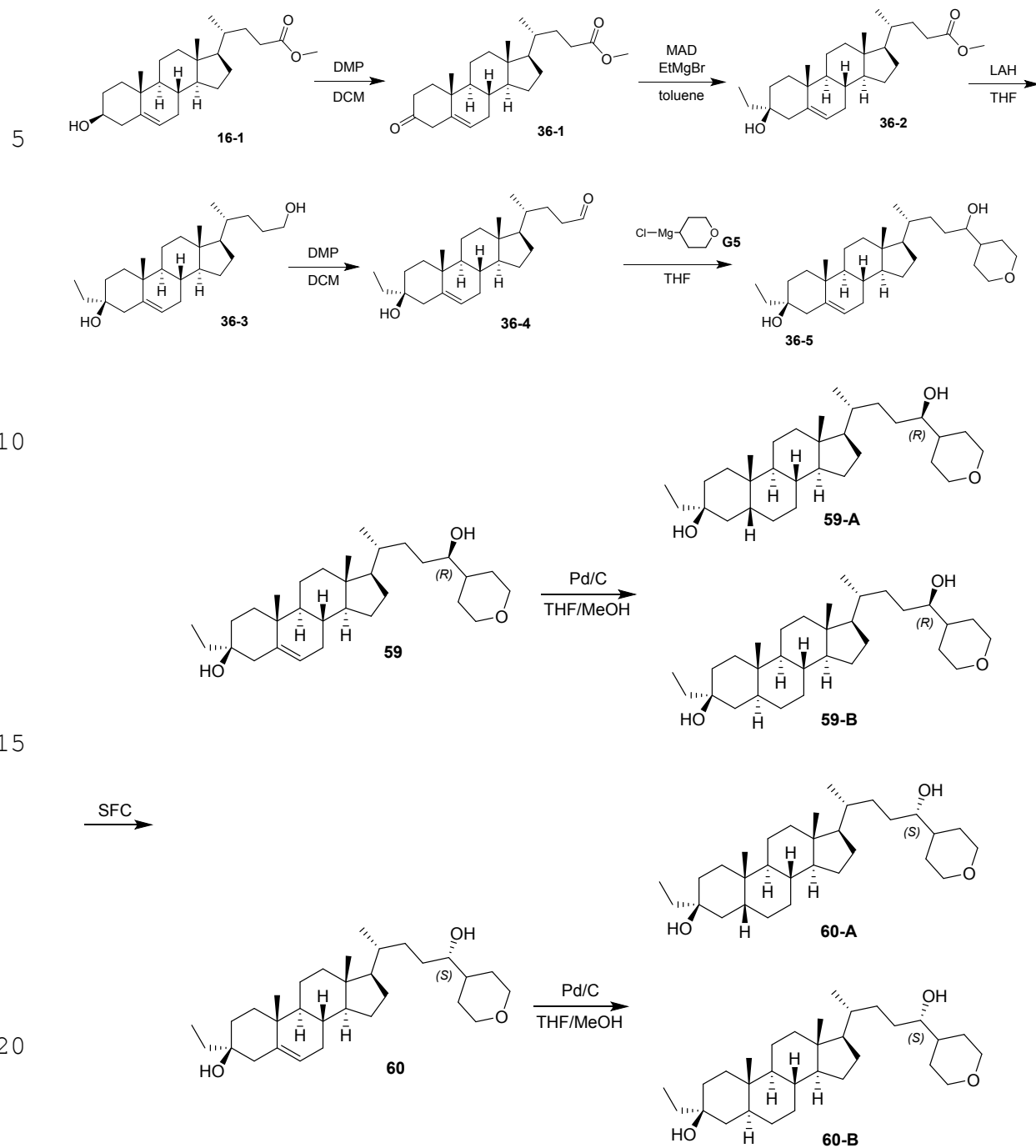
Compuesto 57: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.35-5.22 (m, 1H), 3.480-3.37 (m, 1H), 2.40-2.28 (m, 2H), 2.09-1.61 (m, 13H), 1.55-1.21 (m, 13H), 1.20-0.89 (m, 14H), 0.85 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.67 (s, 3H). **HPLC** Tr = 5.51 min en

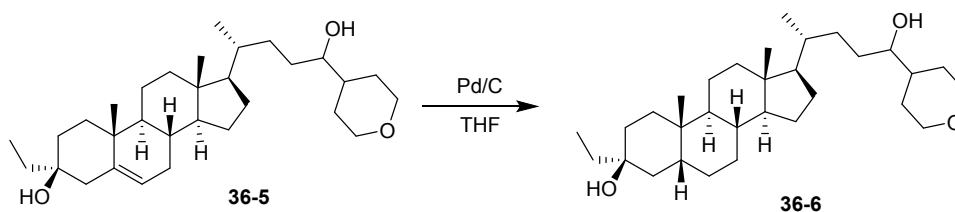
15 cromatografía de 8.0 min, 50-100_AB_E. **MS** MS ESI calculado para C₃₀H₄₉O [M+H-H₂O]⁺ 425.3778, encontrado 425.3770.

Compuesto 58: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.35-5.22 (m, 1H), 3.480-3.37 (m, 1H), 2.40-2.28 (m, 2H), 2.09-1.61 (m, 13H), 1.55-1.21 (m, 14H), 1.20-0.89 (m, 13H), 0.85 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.68 (s, 3H). **LCMS** Tr = 1.361 min en

20 cromatografía de 2.0 min, 30-90 AB_E, MS ESI calculado para C₃₀H₄₇ [M+H-2H₂O]⁺ 407, encontrado 407.

Ejemplo 36. Síntesis de Compuestos 36-6, 59, 59-A, 59-B, 60, 60-A, y 60-B.





Etapa 1. A una solución de **16-1** (20 g, 51.4 mmol) en DCM (200 mL) se le agregó DMP (43.2 g, 102 mmol) a 30°C. La mezcla de reacción se agitó a 30°C por 1 h. La mezcla de reacción se apagó con NaHCO₃ acuoso saturado (100 mL). La mezcla se filtró. La capa DCM se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (100 mL). La fase orgánica combinada se lavó con Na₂S₂O₃ acuoso saturado (150 mL), salmuera (150 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar **36-1** (20 g, crudo) como un sólido color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.37-5.31 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.32-3.24 (m, 1H), 2.86-2.78 (m, 1H), 2.49-2.19 (m, 5H), 2.08-2.02 (m, 3H), 1.91-1.75 (m, 2H), 1.55-1.39 (m, 5H), 1.38-1.27 (m, 5H), 1.20-1.01 (m, 5H), 0.94-0.91 (m, 3H), 0.73-0.66 (m, 4H).

Etapa 2. A una solución de **BHT** (73.9 g, 336 mmol) en tolueno anhidro (100 mL) bajo N₂ a 0°C se le agregó trimetilaluminio (2 M en tolueno, 77.5 mL, 155 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 15°C por 1 hora y se enfrió a -70°C. Una solución de **36-1** (20 g, 51.7 mmol) en tolueno (50 mL) se agregó por debajo de -60°C. La mezcla resultante se agitó a -70°C por 1 hora. El bromuro de etilmagnesio (51.6

mL, 3.0 M en éter de dietilo, 155 mmol) se agregó gota a gota por debajo de -60°C . La mezcla de reacción se agitó a -70°C por otra 1 hora. La mezcla de reacción se apagó por ácido cítrico saturado (400 mL) a -70°C . La mezcla se entibió hasta 5 15°C lentamente, y se extrajo con acetato de etilo (3 x 400 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (500 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por combi-flash (0%~20% de EtOAc en PE) para proporcionar **36-2** (13 g, 60%) como sólido color blanco opaco. **^1H RMN** (400 MHz, CDCl_3) δ 5.31-5.25 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.47-2.16 (m, 4H), 2.07-1.69 (m, 6H), 1.66-1.59 (m, 3H), 1.55-1.38 (m, 6H), 1.36-1.23 (m, 4H), 1.20-1.00 (m, 7H), 0.98-0.81 (m, 7H), 0.67 (s, 3H).

Etapas 3. A una solución de **36-2** (25 g, 60.0 mmol) en THF 15 (500 mL) bajo N_2 a 0°C se le agregó LiAlH_4 (3.41 g, 90.0 mmol) en porciones. La reacción se agitó a 0°C por 30 min. La reacción se apagó con HCl 1 M (300 mL) a 0°C y se extrajo con EtOAc (3 x 300 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (500 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se 20 concentró. El residuo se purificó por combi-flash (0%~20% de EtOAc en PE/DCM (v/v=1/1)) para proporcionar **36-3** (3 g, puro) y (10 g, impuro) como sólido color blanco opaco. **^1H RMN** (400 MHz, CDCl_3) δ 5.34-5.24 (m, 1H), 3.67-3.55 (m, 2H), 2.41-2.30 (m, 1H), 2.07-1.91 (m, 3H), 1.88-1.60 (m, 5H), 1.55-1.33 (m,

10H), 1.30-1.20 (m, 3H), 1.17-1.01 (m, 8H), 1.00-0.89 (m, 5H), 0.85 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.68 (s, 3H).

Etapa 4. A una solución de **36-3** (3 g, 7.71 mmol) en DCM (100 mL) se le agregó DMP (6.52 g, 15.4 mmol) a 20°C. La
5 mezcla de reacción se agitó a 20°C por 10 min. La mezcla de reacción se apagó con NaHCO₃ acuoso saturado (100 mL) a 20°C. La mezcla se filtró. La capa DCM se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (50 mL). La fase orgánica combinada se lavó con Na₂S₂O₃ acuoso saturado (150 mL), salmuera (150 mL),
10 se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar **36-4** (3 g, crudo) como sólido color blanco opaco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.80-9.73 (m, 1H), 5.32-5.24 (m, 1H), 2.51-2.29 (m, 3H), 2.07-1.93 (m, 3H), 1.88-1.70 (m, 3H), 1.65-1.57 (m, 4H), 1.50-1.24 (m, 10H), 1.21-1.04 (m, 5H), 1.02-0.96 (m, 1H),
15 0.98-0.82 (m, 8H), 0.68 (s, 3H).

Etapa 5. A una suspensión agitada vigorosamente de virutas de torneado de Mg (1.76 g, 72.8 mmol) y yodo (46.1 mg, 0.182 mmol) en THF (2 mL) bajo N₂ se le agregó 1,2-dibromoetano (68.3 mg, 0.364 mmol) y 10% de una solución de
20 4-clorotetrahidro-2H-pirano (4.4 g, 36.4 mmol) en THF (18 mL). La mezcla se calentó a 60°C y como la mezcla de reacción se volvió claro y Grignard iniciado tomo lugar, el resto de la solución de 4-clorotetrahidro-2H-pirano en THF se agregó lentamente durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a

65°C por 2 h para dar una solución de cloruro de (tetrahidro-2H-piran-4-il)magnesio en THF (~2M). La solución de Grignard se usó sin ninguna purificación adicional. La solución de **36-4** (800 mg, 2.06 mmol) en THF (150 mL) bajo N₂ se agregó a reactivo Grignard a 15°C en una porción. Después de la agitación a 15°C por 2 min, la mezcla se apagó por 200 mL de NH₄Cl saturado y se extrajo con 200 mL de EtOAc. La fase orgánica separada se lavó con 200 mL de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por combi-flash (0%~30% de EtOAc en PE/DCM(v/v=1/1)) para proporcionar **36-5** (550 mg, 56%) como sólido color blanco opaco, y 50 mg de **36-5** se suministró. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.32-5.25 (m, 1H), 4.06-3.96 (m, 2H), 3.42-3.29 (m, 3H), 2.39-2.33 (m, 1H), 2.07-1.79 (m, 6H), 1.77-1.60 (m, 7H), 1.51-1.38 (m, 10H), 1.35-1.21 (m, 4H), 1.16-1.01 (m, 8H), 0.97-0.90 (m, 4H), 0.85 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.71-0.66 (m, 3H). LCMS Tr = 1.212 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB_2MIN_E.M, MS ESI calculado para C₃₁H₅₁O₂ [M+H-H₂O]⁺ 455, encontrado 455.

Etapa 5. **36-5** (500 mg, 1.05 mmol) se purificó por SFC (Columna: AD (250mm*30mm, 5um); Condición: 0.1%NH₃H₂O IPA; Gradiente 40%B; Tiempo de Gradiente (min): 30; Velocidad de flujo (ml/min): 60.) para proporcionar **Compuesto 59** (210 mg, 42%, 50 mg suministrado) como sólido color blanco opaco y

Compuesto 60 (200 mg, 40%, 45 mg suministrado) como sólido color blanco opaco.

Compuesto 59 (pico 1): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.32-5.25 (m, 1H), 4.06-3.96 (m, 2H), 3.43-3.29 (m, 3H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.07-1.79 (m, 4H), 1.77-1.60 (m, 4H), 1.55-1.35 (m, 14H), 1.34-1.17 (m, 5H), 1.15-0.90 (m, 12H), 0.85 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.68 (s, 3H). **LCMS** Tr = 1.221 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB_2MIN_E.M, MS ESI calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{51}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 455, encontrado 455.

Compuesto 60 (pico 2): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.31-5.26 (m, 1H), 4.06-3.96 (m, 2H), 3.43-3.29 (m, 3H), 2.40-2.33 (m, 1H), 2.07-1.93 (m, 4H), 1.88-1.61 (m, 9H), 1.54-1.38 (m, 9H), 1.34-1.06 (m, 8H), 1.05-0.90 (m, 9H), 0.85 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.68 (s, 3H). **LCMS** Tr = 1.218 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB_2MIN_E.M, MS ESI calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{51}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 455, encontrado 455.

Etapla 6. A una solución de **Compuesto 59** (150 mg, 0.317 mmol) en MeOH (5 mL) y THF (5 mL) se le agregó Pd/C seco (300 mg) a 15°C . La mezcla se desgasificó y purgó con H_2 varias veces y luego se agitó bajo 50 psi (3.515 kg/cm^2) de H_2 a 55°C por 72 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con THF (2 x 5 mL). El filtrado se concentró. El residuo se purificó por combi-flash (0-30% de EtOAc en PE/DCM(v/v=1/1)) para proporcionar

Compuesto 59-A (20 mg, 13%) como un sólido color blanco opaco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.06–3.94 (m, 2H), 3.43–3.27 (m, 3H), 2.00–1.67 (m, 6H), 1.55–1.48 (m, 4H), 1.45–1.32 (m, 13H), 1.29–1.12 (m, 11H), 1.07–0.89 (m, 12H), 0.65 (s, 3H).
5 **LCMS** Tr = 1.261 min en cromatografía de 2.0 min, 30–90 AB, MS ESI calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{51}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 439, encontrado 439.

Etapa 7. A una solución de **Compuesto 59** (50 mg, 0.105 mmol) en MeOH (5 mL) y THF (5 mL) se le agregó $\text{Pd}(\text{OH})_2$ seco (300 mg) a 15°C . La mezcla se desgasificó y purgó con H_2
10 varias veces, se agitó bajo 50 psi (3.515 kg/cm^2) de H_2 a 55°C por 72 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con THF (2 x 5 mL). El filtrado se concentró. El residuo se purificó por combi-flash (0%~30% de EtOAc en PE/DCM (v/v=1/1)) para proporcionar
15 **Compuesto 59-B** (10 mg, 20%) como un sólido color blanco opaco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.05–3.95 (m, 2H), 3.42–3.29 (m, 3H), 1.99–1.91 (m, 1H), 1.89–1.58 (m, 6H), 1.56–1.35 (m, 14H), 1.33–1.16 (m, 8H), 1.14–0.95 (m, 6H), 0.94–0.80 (m, 10H), 0.69–0.58 (m, 4H). **LCMS** Tr = 1.253 min en cromatografía
20 de 2.0 min, 30–90 AB, MS ESI calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{51}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 439, encontrado 439.

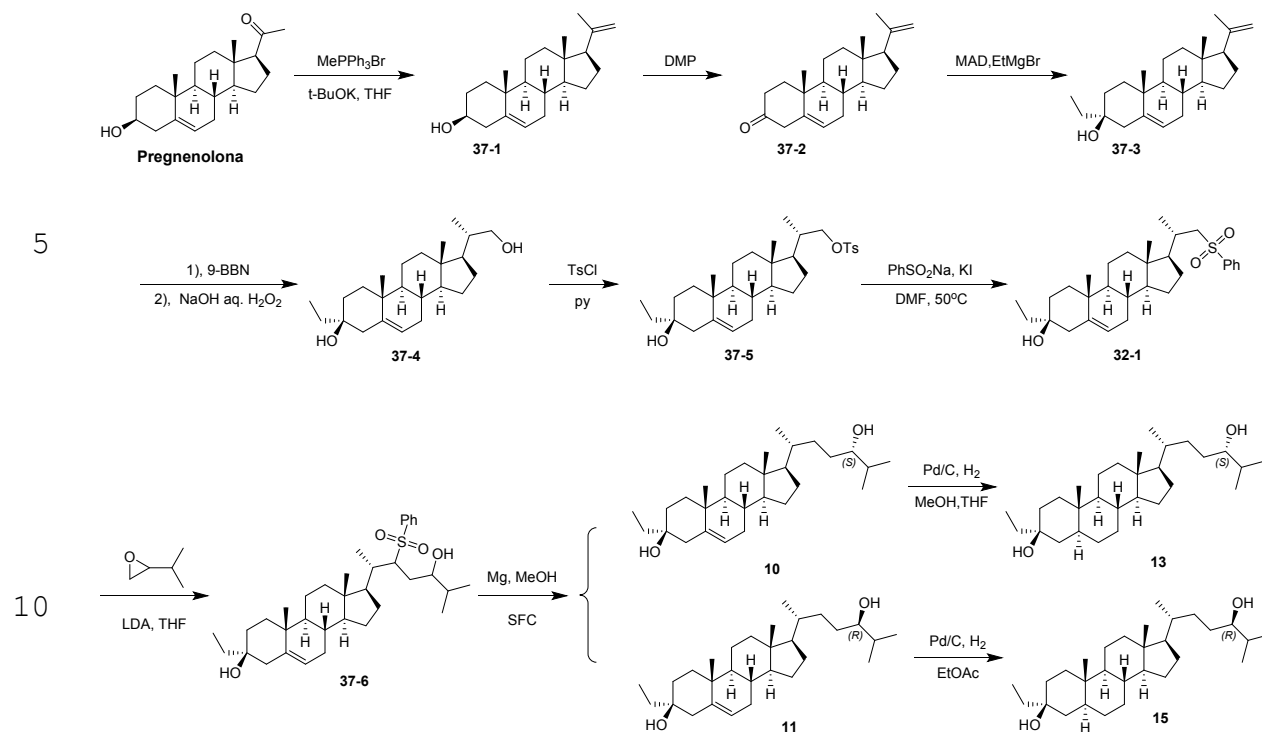
Etapa 8. A una solución de **Compuesto 60** (150 mg, 0.317 mmol) en MeOH (5 mL) y THF (5 mL) se le agregó Pd/C seco (300 mg) a 15°C . La mezcla se desgasificó y purgó con H_2 varias

veces, se agitó bajo H_2 3.515 kg/cm² (50 psi) a 55°C por 72 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con THF (2 x 5 mL). El filtrado se concentró. El residuo se purificó por combi-flash (0%~30% de EtOAc en PE/DCM (v/v=1/1)) para proporcionar **Compuesto 60-A** (33 mg) como un sólido color blanco opaco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.06-3.95 (m, 2H), 3.43-3.26 (m, 3H), 2.00-1.59 (m, 9H), 1.53-1.35 (m, 11H), 1.34-1.10 (m, 13H), 1.08-0.84 (m, 13H), 0.65 (s, 3H). LCMS Tr = 1.261 min en cromatografía de 2.0 min, 30-90 AB, MS ESI calculado para C₃₁H₅₁O [M+H-2H₂O]⁺ 439, encontrado 439.

Etapa 9. A una solución de **Compuesto 60** (150 mg, 0.317 mmol) en MeOH (5 mL) y THF (5 mL) se le agregó Pd/C seco (300 mg) a 15°C. La mezcla se desgasificó y purgó con H₂ varias veces, se agitó bajo H_2 3.515 kg/cm² (50 psi) a 55°C por 72 horas. La mezcla de reacción se filtró para eliminar Pd/C, el filtrado se concentró. El residuo se purificó por combi-flash (0%~30% de EtOAc en PE/DCM (v/v=1/1)) para proporcionar **Compuesto 60-B** (40 mg, 26%) como un sólido color blanco opaco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.06-3.95 (m, 2H), 3.43-3.27 (m, 3H), 2.03-1.91 (m, 1H), 1.86-1.74 (m, 1H), 1.72-1.57 (m, 8H), 1.54-1.34 (m, 10H), 1.33-1.15 (m, 8H), 1.15-0.96 (m, 7H), 0.94-0.79 (m, 10H), 0.72-0.56 (m, 4H). LCMS Tr = 1.250 min en cromatografía de 2.0 min, 30-90 AB, MS ESI calculado

para $C_{31}H_{51}O$ $[M+H-2H_2O]^+$ 439, encontrado 439.

Etapa 10. A una solución de **36-5** (150 mg, 0.317 mmol) en MeOH (5 mL) y THF (5 mL) se le agregó Pd/C seco (300 mg) a 15°C. La mezcla se desgasificó y purgó con H_2 varias veces, se agitó bajo 3.515 kg/cm² (50 psi) de H_2 a 55°C por 72 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con THF (2 x 5 mL). El filtrado se concentró. El residuo se purificó por combi-flash (0%~30% de EtOAc en PE/DCM (v/v = 1/1)) para proporcionar **36-6** (30 mg) como un sólido color blanco opaco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.07-3.94 (m, 2H), 3.43-3.25 (m, 3H), 2.00-1.59 (m, 7H), 1.50-1.36 (m, 11H), 1.34-1.10 (m, 15H), 1.07-0.82 (m, 13H), 0.65 (s, 3H). LCMS Tr = 1.261 min en cromatografía de 2.0 min, 30-90 AB, MS ESI calculado para $C_{31}H_{51}O$ $[M+H-2H_2O]^+$ 439, encontrado 439.

Ejemplo 37. Síntesis Alternativa de 10, 11, 13, y 15.

Etapa 2. A una mezcla de DMP (539 g, 1271 mmol) en DCM (800 mL) se le agregó **37-1** (200 g, 636 mmol) en DCM (2.2 L) a 30°C. La mezcla de reacción se agitó a 40°C por 1 h. La mezcla de reacción se apagó con NaHCO₃ acuoso saturado (1.2 L) a 10°C. La mezcla se filtró. La fase DCM en filtrado se separó y se lavó con NaHCO₃/Na₂S₂O₃ acuoso saturado (1:1, 2 x 1 L), salmuera (1 L), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo vacío para dar un sólido color amarillo, el cual se trituró en MeCN (700 mL) para dar **37-2** (115 g, 58%) como un sólido color blanco opaco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.38-5.31 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.28 (dd, J = 2.8, 16.8 Hz, 1H), 2.82 (dd,

$J = 1.6, 16.8 \text{ Hz, 1H), 2.56-2.40 (m, 1H), 2.35-2.24 (m, 1H), 2.11-1.99 (m, 3H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.73-1.61 (m, 3H), 1.56-1.39 (m, 3H), 1.31-1.19 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.18-0.99 (m, 3H), 0.61 (s, 3H).$

5 **Etapla 3.** A una mezcla de BHT (405 g, 1839 mmol) en tolueno (400 mL) se le agregó AlMe_3 (459 mL, 2 M, 919 mmol) gota a gota a 0°C . La mezcla resultante se agitó a 15°C por 1 h. **37-2** (115 g, 368 mmol) en tolueno (500 mL) se agregó gota a gota a -70°C . La mezcla se agitó a -70°C por 1 h. EtMgBr
 10 (368 mL, 3 M, 1104 mmol) se agregó gota a gota a -70°C . La mezcla de reacción se agitó a -70°C por 1 h. La mezcla de reacción se vació en ácido crítico saturado acuoso (2 L). Lo acuoso se extrajo con acetato de etilo (2 x 1.5 L). El orgánico combinado se lavó con salmuera (2 L), se secó sobre
 15 Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo vacío para dar un sólido color blanco opaco, el cual se purificó por re-cristalización en MeCN (900 mL) para dar **37-3** (80 g, 63%) como un sólido color blanco opaco. El filtrado se concentró bajo vacío para dar un sólido, el cual se purificó por cromatografía de gel
 20 de sílice (PE:EtOAc=20:1) para dar un sólido color blanco opaco, el cual se purificó además por re-cristalización en MeCN (150 mL) para dar **37-3** (17 g, 14%) como un sólido color blanco opaco. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.34-5.24 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 2.40-2.33 (m, 1H), 2.07-1.94 (m,

3H), 1.91-1.82 (m, 3H), 1.82-1.73 (m, 4H), 1.73-1.52 (m, 8H),
 1.50-1.32 (m, 4H), 1.29-1.05 (m, 5H), 1.05-0.90 (m, 1H), 0.85
 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 0.58 (s, 3H).

Etapa 4. A una mezcla de **37-3** (97 g, 283 mmol) y dímero
 5 9-BBN (79 g, 324 mmol) se le agregó THF (650 mL) a 15°C bajo
 N₂. La mezcla de reacción se agitó a 30°C por 1 h. La mezcla
 se enfrió a 15°C. Etanol (129 g, 2.83 mmol) se agregó a 15°C.
 NaOH acuoso (478 mL, 5 M, 2390 mmol) se agregó gota a gota a
 15°C. H₂O₂ (320 g, 30%, 2.83 mmol) se agregó gota a gota a
 10 15°C. La mezcla obtenida se agitó a 60°C por 1 h. La mezcla
 de reacción se enfrió a 20°C. Un sólido color blanco opaco se
 produjo. El sólido se filtró y se lavó con agua (2 x 800 mL).
 El sólido combinado se purificó por triturado en MeCN (200
 mL) para dar 15-3a-1 (91 g, impuro) como un sólido color
 15 blanco opaco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.32-5.23 (m, 1H),
 3.67-3.60 (m, 1H), 3.42-3.33 (m, 1H), 2.40-2.33 (m, 1H),
 2.08-1.90 (m, 3H), 1.89-1.69 (m, 2H), 1.66-1.60 (m, 3H),
 1.56-1.24 (m, 9H), 1.23-1.07 (m, 5H), 1.05 (d, $J = 6.8$ Hz,
 3H), 1.03 (s, 3H), 1.02-0.90 (m, 2H), 0.85 (t, $J = 7.2$ Hz,
 20 3H), 0.70 (s, 3H).

Etapa 5. A una solución de **37-4** (91 g, 252 mmol) en
 cloroformo (500 mL) y piridina (350 mL) se le agregó **TsCl**
 (132.2 g, 694 mmol) a 15°C. La mezcla se agitó a 15°C por 2
 hrs. La mezcla de reacción combinada se concentró bajo vacío

para eliminar la mayoría de cloroformo. A la mezcla de piridina obtenida se le agregó agua (3 L). Un sólido color blanco opaco se produjo, y se filtró para dar un sólido color blanco opaco, el cual se lavó con agua (6 x 4 L). El sólido color blanco opaco se disolvió en DCM (3.5 L), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo vacío para dar **37-5** (127 g, 98%) como un sólido color blanco opaco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.30-5.20 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.10-1.90 (m, 3H), 1.75-1.60 (m, 6H), 1.55-1.30 (m, 5H), 1.25-0.95 (m, 13H), 0.90-0.80 (m, 5H), 0.64 (s, 3H).

Etapa 6. A una solución de **37-5** (127 g, 246 mmol) en DMF (1 L) se le agregó KI (196 g, 1.18 mol) a 15°C . La mezcla se agitó a 50°C por 1 h. A la mezcla resultante se le agregó PhSO_2Na (148 g, 737 mmol). La mezcla se agitó a 50°C por 16 hrs. La mezcla de reacción se vació en agua (4 L) y algo sólido de color amarillo se produjo. La mezcla se filtró. La torta filtro se lavó con agua (3 x 2 L). La torta filtro resultante se disolvió en DCM (3 L), se lavó con agua (3 x 1 L), salmuera (2 x 2 L), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, concentró in vacuo para dar un producto crudo como un sólido color amarillo, el cual se re-cristalizó en MeCN (400 mL) para dar **32-1** (45 g, 34%) como un sólido color amarillo

claro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95-7.88 (m, 2H), 7.68-7.62 (m, 1H), 7.61-7.53 (m, 2H), 5.30-5.22 (m, 1H), 3.20-3.08 (m, 1H), 2.91-2.79 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.09-1.87 (m, 4H), 1.74-1.60 (m, 4H), 1.50-1.36 (m, 7H), 1.24-0.98 (m, 13H),
 5 0.90-0.80 (m, 4H), 0.65 (s, 3H).

Etapla 7. A una solución de **diisopropilamina** (7.28 g, 72.1 mmol) en THF (20 mL) bajo N₂ a -70°C, se le agregó n-BuLi (27.1 mL, 2.5 M, 67.9 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C por 30 min. La mezcla se re-enfrió a -70°C. A la
 10 mezcla se le agregó **32-1** (10 g, 20.6 mmol) en THF (50 mL) a -70°C. La mezcla de reacción se agitó a -70°C por 1 h. **2-isopropiloxirano** (2.12 g, 24.7 mmol) en THF (10 mL) se agregó a -70°C. La mezcla de reacción se entibió hasta 15°C lentamente, y se agitó a 15°C por 16 hrs. La mezcla de
 15 reacción se apagó con NH₄Cl saturado acuoso (100 mL) a 0°C. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (150 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo vacío para dar **37-6** (12 g, crudo) como un sólido color amarillo. **LCMS** Tr = 3.784 y 3.859
 20 min en cromatografía de 7 min, 30-90AB_7MIN_E.M, MS ESI calculado para C₃₅H₅₃O₃S [M+H-H₂O]⁺ 553, encontrado 553.

Etapla 8. A una solución de **37-6** (12 g, 21.0 mmol) en 200 mL de MeOH anhidro se le agregó polvo de Mg (30.6 g, 1260 mmol) y NiCl₂ (27.0 mg, 0.21 mmol) con agitación bajo N₂ a

50°C para iniciar la generación de hidrógeno continua. La mezcla de reacción se apagó por HCl 2 M (100 mL) hasta que sólido se disolvió. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). La capa orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ saturado (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice eluido con PE/EtOAc = 20/1~8/1 para dar 5.6 g de sólido color blanco opaco, el cual se purificó por SFC (Columna: Chiralpak AD 250×30mm I.D., 5µm Fase móvil: A: CO₂ B: metanol (0.1% NH₃H₂O) Gradiente: desde 35% hasta 35% de B, Velocidad de flujo: 60 mL/min) para dar **Compuesto 10** (2.2 g, 24%), **Compuesto 11** (2.2 g, 24%) como sólido color blanco opaco.

Compuesto 10: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.32-5.23 (m, 1H), 3.38-3.24 (m, 1H), 2.41-2.32 (m, 1H), 2.10-1.92 (m, 3H), 1.91-1.78 (m, 1H), 1.76-1.58 (m, 6H), 1.53-1.22 (m, 11H), 1.19-0.98 (m, 9H), 0.98-0.80 (m, 14H), 0.68 (s, 3H). **LCMS** Tr = 1.346 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB_2MIN_E.M, MS ESI calculado para C₂₉H₄₇ [M+H-2H₂O]⁺ 395, encontrado 395.

Compuesto 11: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.32-5.23 (m, 1H), 3.38-3.24 (m, 1H), 2.41-2.32 (m, 1H), 2.10-1.92 (m, 3H), 1.91-1.78 (m, 1H), 1.76-1.55 (m, 6H), 1.50-1.22 (m, 11H), 1.19-0.98 (m, 9H), 0.98-0.80 (m, 14H), 0.68 (s, 3H). **LCMS** Tr = 1.344 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB_2MIN_E.M, MS

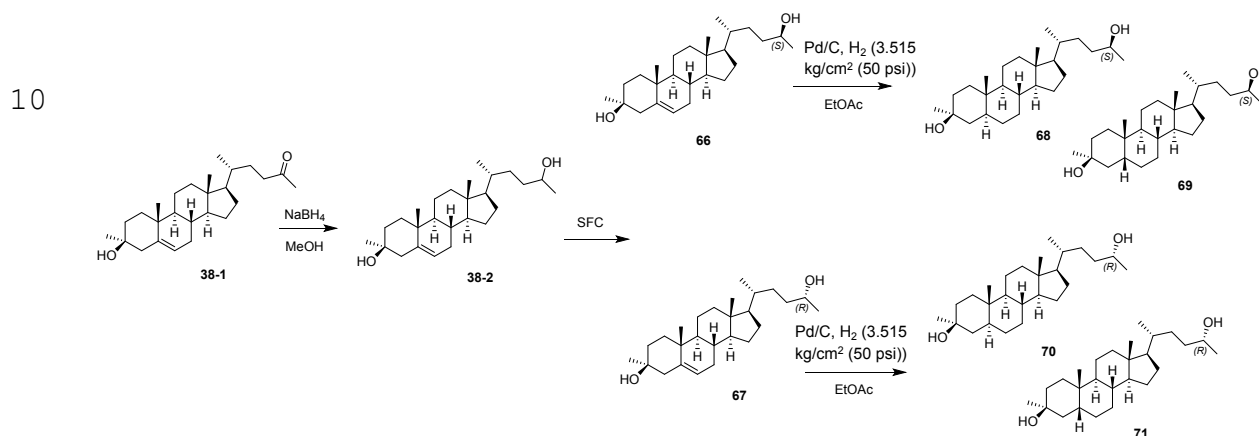
ESI calculado para $C_{29}H_{47}$ $[M+H-2H_2O]^+$ 395, encontrado 395.

Etapa 8A. A una solución de **Compuesto 10** (1.6 g, 3.71 mmol) en MeOH/THF (130 mL/20 mL) se le agregó Pd/C (seco, 10%, 5 g) bajo Ar. Después de desgasificar por tres veces con N_2 , la mezcla de reacción se desgasificó por tres veces con H_2 . La mezcla de reacción se agitó por 16 h a 55°C en atmósfera de H_2 (3.515 kg/cm² (50 psi)). El catalizador se eliminó por succión, y el filtrado se concentró para dar producto crudo el cual se purificó por una columna de gel de sílice (EtOAc en PE, 5%-10%) para dar **Compuesto 13** (815 mg, 50%) como sólido color blanco opaco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3.31-3.30 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.89-1.78 (m, 1H), 1.58 (m, 5H), 1.57-1.48 (m, 3H), 1.47-1.30 (m, 8H), 1.30-1.16 (m, 7H), 1.15-0.94 (m, 6H), 0.93-0.85 (m, 13H), 0.82 (s, 3H), 0.70-0.60 (m, 4H). LCMS Tr = 1.392 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB_2MIN_E.M, MS ESI calculado para $C_{29}H_{49}$ $[M+H-2H_2O]^+$ 397, encontrado 397.

Etapa 8B. La mezcla de **Compuesto 11** (1.6 g, 3.71 mmol) y Pd/C (5 g, 10%, seco) en acetato de etilo (250 mL) se agitó a 50°C bajo H_2 (3.515 kg/cm² (50 psi)) por 16 hrs. La mezcla de reacción se filtró. La torta filtro se lavó con THF (4 x 20 mL). El filtrado combinado se concentró bajo vacío para dar un sólido, el cual se purificó por cromatografía de gel de sílice (PE:EtOAc=20:1) para dar **Compuesto 15** (974 mg, 61%)

como un sólido color blanco opaco. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.31-3.30 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.89-1.78 (m, 1H), 1.69-1.58 (m, 5H), 1.57-1.48 (m, 3H), 1.47-1.30 (m, 8H), 1.30-1.16 (m, 7H), 1.15-0.94 (m, 6H), 0.93-0.85 (m, 13H), 0.82 (s, 3H), 0.70-0.60 (m, 4H). **LCMS** Tr = 1.389 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB_2MIN_E.M, MS ESI calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{49}$ $[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 397, encontrado 397.

Ejemplo 38. Síntesis de Compuestos 66, 67, 68, y 69.



Etapla 1. A una solución de compuesto **38-1** (1.0 g, 2.60 mmol) en MeOH (15 mL) se le agregó NaBH_4 (0.21 g, 5.7 mmol) en porciones a 0°C . Luego la mezcla de reacción se entibió a temperatura ambiente y se agitó por 2 horas. La mezcla de reacción se apagó con NH_4Cl saturado acuoso (5 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (PE/EtOAc = 15/1 hasta 10/1) para

dar el producto deseado (0.82 g, 82%) como polvo color blanco opaco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.35-5.29 (m, 1H), 3.76-3.73 (m, 1H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.01-1.95 (m, 3H), 1.94-1.68 (m, 4H), 1.67-1.53 (m, 4H), 1.51.63-1.19 (m, 18H), 1.18 (s, 3H),
 5 1.02 (s, 3H), 0.95 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.68 (s, 3H).

Etapa 2. Una solución de **38-1** (0.6 g, 15.4 mmol) en MeOH (20 mL) se purificó por SFC preparativa para dar el **Compuesto 66** (180 mg, 30%) y **Compuesto 67** (240 mg, 40%). La configuración absoluta de **Compuesto 66** y **Compuesto 67** se
 10 confirmó por método Mosher.

¹H RMN (**Compuesto 66**): (400 MHz, CDCl₃) δ 5.35-5.28 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 2.48-2.38 (m, 1H), 2.07-1.65 (m, 10H), 1.65-1.20 (m, 13H), 1.20-0.95 (m, 12H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.63 (s, 3H).

15 ¹H RMN (**Compuesto 67**): (400 MHz, CDCl₃) δ 5.34-5.28 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 2.47-2.40 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 2H), 1.93-1.68 (m, 2H), 1.68-1.21 (m, 15H), 1.20-0.96 (m, 16H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.68 (s, 3H).

Etapa 3A. A una solución de compuesto **Compuesto 66** (140
 20 mg, 0.36 mmol) en EtOAc (5 mL) se le agregó 5% Pd/C (56 mg) bajo N₂. La suspensión se desgasificó bajo vacío y purgó con H₂ varias veces. Luego la mezcla se agitó bajo H₂ (3.515 kg/cm² (50 psi)) a 50°C por 12 horas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y la almohadilla se lavó

con EtOAc (2 x 5 mL). Los filtrados combinados se concentraron hasta secarse para dar un producto crudo, el cual se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (PE/EtOAc/EtOAc = 12/1 hasta 10/1) para proporcionar el **Compuesto 68** (80 mg, 57%) y **Compuesto 69** (18 mg, 13%) como polvo color blanco opaco.

¹H RMN (**Compuesto 68**) (400 MHz, CDCl₃) δ 3.80-3.70 (m, 1H), 1.98-1.93 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.67-1.27 (m, 16H), 1.24-0.94 (m, 14H), 0.92 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.80 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.62 (m, 4H).

¹H RMN (**Compuesto 69**) (400 MHz, CDCl₃) δ 3.80-3.70 (m, 1H), 1.98-1.95 (m, 1H), 1.95-1.79 (m, 3H), 1.64-1.23 (m, 18H), 1.23-1.00 (m, 14H), 0.96 (s, 3H) 0.92 (d, J=6.0 Hz, 3H), 0.62 (s, 3H).

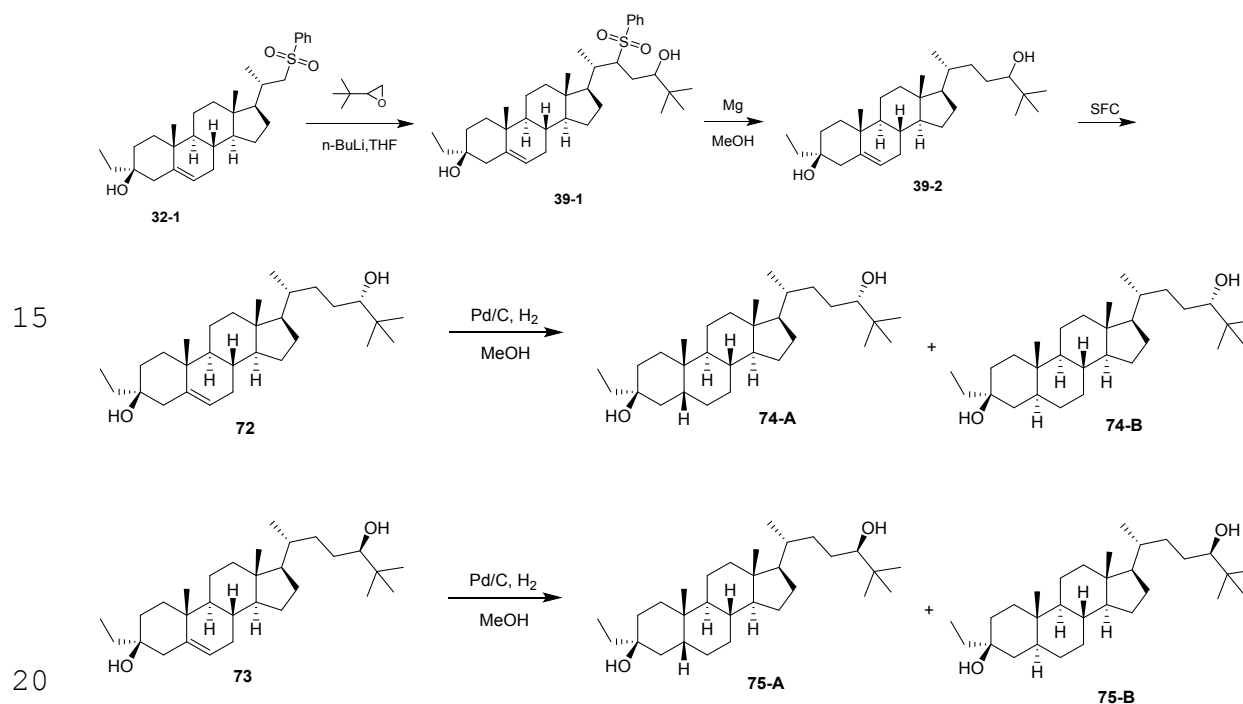
Etapas 3B. A una solución de compuesto **Compuesto 67** (120 mg, 0.30 mmol) en EtOAc (5 mL) se le agregó 5% Pd/C (48 mg) bajo N₂. La suspensión se desgasificó bajo vacío y purgó con H₂ varias veces. Luego la mezcla se agitó bajo H₂ (3.515 kg/cm² (50 psi)) a 50°C por 12 horas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y la almohadilla se lavó con EtOAc (2 x 5 mL). Los filtrados combinados se concentraron hasta secarse para dar un producto crudo, el cual se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (PE/EtOAc/EtOAc = 12/1 hasta 10/1) para proporcionar

el **Compuesto 70** (78 mg, 65%) y **Compuesto 71** (26 mg, 21%) como polvo color blanco opaco.

Compuesto 70: ^1H RMN: (400 MHz, CDCl_3) δ 3.80-3.70 (m, 1H), 1.98-1.93 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.67-1.35 (m, 18H), 1.24-0.85 (m, 19H), 0.80 (s, 3H), 0.67-0.61 (m, 4H).

Compuesto 71: ^1H RMN: (400 MHz, CDCl_3) δ 3.80-3.70 (m, 1H), 2.00-1.93 (m, 1H), 1.93-1.77 (m, 3H), 1.67-1.25 (m, 19H), 1.25-0.80 (m, 18H), 0.64 (s, 3H).

Ejemplo 39. Síntesis de Compuestos 72, 73, 74-A, 74-B, 75-A, y 75-B.



Etapa 1. $n\text{BuLi}$ (2.06 mL, 2.5 M en hexano, 5.15 mmol) se agregó a THF (3 mL) gota a gota bajo N_2 a -70°C , seguido de agregar una suspensión de **32-1** (1 g, 2.06 mmol) en THF (5 mL). Después de la agitación a -70°C por 30 min, una solución

de 2-(tert-butil)oxirano (309 mg, 3.09 mmol) en THF (2 mL) se agregó gota a gota. La mezcla se agitó a -70°C por 30 min y se permitió entibiar a 20°C y se agitó a 20°C por 16 hrs. La mezcla de reacción se apagó al agregar 30 mL de NH_4Cl saturado a 20°C . La capa orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, concentró y purificó por combi-flash (0-15% de EtOAc en PE) para dar **39-1** impuro (700 mg, impuro) como un sólido color blanco opaco.

Etapa 2. Una solución de **39-1** (700 mg, 1.19 mmol) en MeOH (30 mL) se calentó a 55°C . El polvo de Mg (1.15 g, 47.5 mmol) se agregó en una porción. La mezcla se agitó a 55°C por 2 hrs. La mezcla se apagó con HCl (2 N, 100 mL) hasta que la reacción se hizo clara y se extrajo con DCM (3 x 50 mL). La fase orgánica combinada se lavó con NaHCO_3 saturado (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, concentró y purificó por combi-flash (0-15% de EtOAc en PE) para dar **39-2** (400 mg, 76%) como un sólido color blanco opaco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.30-5.29 (m, 1H), 3.18-3.12 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.08-1.80 (m, 4H), 1.76-1.69 (m, 1H), 1.68-1.58 (m, 2H), 1.56-1.33 (m, 10H), 1.32-1.22 (m, 5H), 1.21-1.05 (m, 4H), 1.02 (s, 3H), 1.01-0.96 (m, 5H), 0.95-0.83 (m, 9H), 0.82-0.78 (m, 3H), 0.69 (s, 3H). LCMS t_R = 1.375 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB_ELSD, MS ESI calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{49}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

$2\text{H}_2\text{O}]^+$ 409, encontrado 409.

Etapla 3. 350 mg **39-2** se separó de SFC (columna: AD(250mm*30mm,5um), gradiente: 30-30% B (A= 0.05% $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$, B= MeOH), velocidad de flujo: 60 mL/min) para dar **Compuesto 72**
 5 (160 mg, 46%) y **Compuesto 73** (120 mg, 34%) como un sólido color blanco opaco.

Compuesto 72: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.30-5.29 (m, 1H), 3.18-3.12 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.08-1.80 (m, 4H), 1.76-1.69 (m, 1H), 1.68-1.58 (m, 2H), 1.56-1.33 (m, 10H),
 10 1.32-1.22 (m, 5H), 1.21-1.05 (m, 4H), 1.02 (s, 3H), 1.01-0.96 (m, 5H), 0.95-0.83 (m, 9H), 0.82-0.78 (m, 3H), 0.69 (s, 3H).
LCMS t_R = 1.389 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB_ELSD, MS ESI calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{49}$ $[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 409, encontrado 409.

Compuesto 73: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.30-5.29 (m, 1H), 3.18-3.12 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.08-1.80 (m, 4H),
 15 1.76-1.69 (m, 1H), 1.68-1.58 (m, 2H), 1.56-1.33 (m, 10H), 1.32-1.22 (m, 5H), 1.21-1.05 (m, 4H), 1.02 (s, 3H), 1.01-0.96 (m, 5H), 0.95-0.83 (m, 9H), 0.82-0.78 (m, 3H), 0.69 (s, 3H).
LCMS t_R = 1.424 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB_ELSD,
 20 MS ESI calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{49}$ $[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 409, encontrado 409.

Etapla 4. Síntesis de Compuestos 74-A y 74-B. A una solución de **Compuesto 72** (110 mg, 0.247 mmol) en MeOH (30 mL) se le agregó Pd/C (seco, 200 mg). La mezcla se agitó a 50°C por 72 hrs bajo H_2 (3.515 kg/cm ^{2} (50 psi)). La mezcla se

filtró, se concentró y purificó por combi-flash (0-15% de EtOAc en PE) para dar **Compuesto 74-A** (19 mg, 17%) como un sólido color blanco opaco y **Compuesto 74-B** (18 mg, 16%) como un sólido color blanco opaco.

5 **Compuesto 74-A:** ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3.01-3.06 (m, 1H), 2.01-1.94 (m, 1H), 1.93-1.70 (m, 5H), 1.39-1.58 (m, 4H), 1.50-1.21 (m, 13H), 1.20-1.11 (m, 5H), 1.10-0.97 (m, 5H), 0.96 (s, 3H), 0.95-0.91 (m, 5H), 0.89 (s, 9H), 0.65 (s, 3H).

LCMS t_R = 1.425 min en cromatografía de 2 min, 30-
10 90AB_ELSD, pureza 99.4%, MS ESI calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{51}$ $[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 411, encontrado 411.

Compuesto 74-B: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3.11-3.07 (m, 1H), 1.98-1.94 (m, 1H), 1.88-1.58 (m, 6H), 1.56-1.40 (m, 5H), 1.39-1.15 (m, 10H), 1.13-1.02 (m, 5H), 1.01-0.96 (m, 3H),
15 0.95-0.92 (m, 4H), 0.91-0.83 (m, 12H), 0.81 (s, 3H), 0.70-0.50 (m, 4H). **LCMS** t_R = 1.424 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB_ELSD, MS ESI calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{51}$ $[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 411, encontrado 411.

Etapa 5. Síntesis de Compuestos 75-A y 75-B. A una
20 solución de **Compuesto 73** (70 mg, 0.157 mmol) en MeOH (30 mL) se le agregó Pd/C (seco, 150 mg). La mezcla se agitó a 50°C por 72 hrs bajo H_2 (3.515 kg/cm² (50 psi)). La mezcla se filtró, se concentró y purificó por combi-flash (0-15% de EtOAc en PE) para dar **Compuesto 75-A** (10 mg, 14%) como un

sólido color blanco opaco y **Compuesto 75-B** (12 mg, 17%) como un sólido color blanco opaco.

Compuesto 75-A: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3.20-3.10 (m, 1H), 2.00-1.94 (m, 1H), 1.94-1.70 (m, 4H), 1.70-1.10 (m, 19H), 1.20-1.00 (m, 9H), 1.00-0.80 (m, 17H), 0.65 (s, 3H).

LCMS t_R = 1.424 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB_ELSD, MS ESI calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{51}$ $[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 411, encontrado 411.

Compuesto 75-B: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3.16-3.13 (m, 1H), 1.98-1.94 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.70-1.58 (m, 4H), 1.56-1.36 (m, 8H), 1.34-1.16 (m, 9H), 1.15-0.96 (m, 7H), 0.95-0.91 (m, 4H), 0.89 (s, 9H), 0.88-0.84 (m, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.70-0.60 (m, 4H). **LCMS** t_R = 1.416 min en cromatografía de 2 min, 30-90AB_ELSD, pureza 98.0%, MS ESI calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{51}$ $[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 411, encontrado 411.

15 **Materiales y Métodos**

Los compuestos proporcionados en la presente se pueden preparar de materiales de partida fácilmente disponibles usando los siguientes métodos y procedimientos generales, por ejemplo, como se describe en WO 2013/036835 y WO 2014/160480. Se apreciará que donde las condiciones de proceso típicas o preferidas (esto es, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, solventes, presiones, etc.) son dadas, otras condiciones de proceso también se pueden usar a menos que se indique de otra manera. Las condiciones

de reacción óptimas pueden variar con los reactivos particulares o solvente usado, pero tales condiciones se pueden determinar por un experto en la técnica por optimización de rutina.

5 Adicionalmente, como será evidente para aquellos expertos en la técnica, los grupos protectores convencionales pueden ser necesarios para evitar ciertos grupos funcionales de experimentar reacciones indeseables. La elección de un grupo protector adecuado por un grupo funcional particular
10 así como condiciones adecuadas para protección y desprotección son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, numerosos grupos protectores, y su introducción y eliminación, se describen en T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Second Edition,
15 Wiley, New York, 1991, y referencias citadas en la presente.

Los compuestos proporcionados en la presente se pueden aislar y purificar por procedimientos estándares conocidos. Tales procedimientos incluyen (pero no se limitan a) recristalización, cromatografía de columna, HPLC, o
20 cromatografía de fluidos supercrítica (SFC). Los compuestos proporcionados en la presente se pueden preparar de materiales de partida conocidos o comercialmente disponibles y reactivos por un experto en la técnica de síntesis orgánica. Las columnas quirales ejemplares disponibles para

uso en la separación/purificación de los enantiómeros/diastereómeros proporcionados en la presente incluyen, pero no se limitan a, ChiralPak® AD-10, CHIRALCEL® OB, CHIRALCEL® OB-H, CHIRALCEL® OD, CHIRALCEL® OD-H, 5 CHIRALCEL® OF, CHIRALCEL® OG, CHIRALCEL® OJ y CHIRALCEL® OK.

¹H-RMN reportado en la presente (por ejemplo, para la región entre δ (ppm) de alrededor de 1 hasta alrededor de 4 ppm) se entenderá que es una interpretación ejemplar del espectro RMN (por ejemplo, integraciones máximas ejemplares) 10 de un compuesto. El método general ejemplar para HPLC preparativa: Columna: Waters RBridge prep 10 μ m C18, 19*250 mm. Fase móvil: acetonitrilo, agua (NH₄HCO₃) (30 L de agua, 24 g NH₄HCO₃, 30 mL NH₃.H₂O). Velocidad de flujo: 25 mL/min

El método general ejemplar para HPLC analítica: Fase 15 móvil: A: agua (10 mM NH₄HCO₃), B: Gradiente acetonitrilo: 5%-95% B en Velocidad de flujo 1.6 o 2 min: 1.8 o 2 mL/min; Columna: XBridge C18, 4.6*50mm, 3.5 μ m a 45 C.

Potenciación NMDA

La potenciación NMDA se evaluó usando cualquier pinzamiento 20 zonal de células completas de células de mamífero que expresó receptores NMDA.

Pinzamiento zonal de Células Completas de Células de Mamífero (Ionworks Barracuda (IWB))

La técnica de pinzamiento zonal de células completas se usó

para investigar los efectos de compuestos en receptores de glutamato GluN1/GluN2A expresados en células de mamífero. Los resultados se muestran en la **Tabla 1**.

Las células HEK293 se transformaron con adenovirus 5 ADN y transfectaron con cADN que codifica los genes GRIN1/GRIN2A humanos. Los transfectantes estables se seleccionaron usando G418 y genes de Zeocina-resistencia incorporados en el plásmido de expresión y presión de selección mantenida con G418 y Zeocina en el medio. Las células se cultivaron en Mezcla de Medio Eagle Modificado por Dulbecco/Nutriente (D-MEM/F-12) suplementado con suero de bovino fetal al 10%, 100 µg/ml penicilina G sódica, sulfato de estreptomicina 100 µg/ml, Zeocina 100µg/ml, blasticidina 5µg/ml y G418 500µg/ml.

Los efectos del artículo de prueba se evaluaron en formato de concentración-respuesta de 8 puntos (4 duplicados pozos/concentración). Todas las soluciones de prueba y control contenían DMSO 0.3% y Kolliphor® EL 0.01% (C5135, Sigma). Las formulaciones del artículo de prueba se cargaron en una placa de compuesto de 384 pozos usando un sistema automatizado de manejo de líquidos (SciClone ALH3000, Caliper LifeSciences). Las mediciones se realizaron usando plataforma Ion Works Barracuda siguiendo este procedimiento:

Procedimientos electrofisiológicos:

a) Solución intracelular (mM): CsCl 50 mM, CsF 90 mM,

MgCl₂ 2 mM, EGTA 5 mM, HEPES 10 mM. Ajustar a pH 7.2 con CsOH.

b) Solución extracelular, HB-PS (composición en mM):
NaCl, 137; KCl, 1.0; CaCl₂, 5; HEPES, 10; Glucosa, 10;
pH ajustado a 7.4 con NaOH (refrigerado hasta que se
use).

c) Potencial de retención: -70 mV, potencial durante la
aplicación de agonista/PAM: -40 mV.

Procedimiento de registro:

a) Solución amortiguadora extracelular se cargará en
los pozos de la placa PPC (11 µL por pozo). La
suspensión celular se pipeteará en los pozos (9 µL
por pozo) del electrodo plano PPC.

b) Configuración de registro de células completas se
establecerá por medio de perforación de parche con
corrientes de membrana registradas por
amplificadores de pinzamiento zonal incorporados.

c) Dos grabaciones (exploraciones) se realizarán.
Primero, durante la pre-aplicación de artículo de
prueba solo (duración de pre-aplicación - 5 min) y
segundo, durante los artículos de prueba y co-
aplicación de agonista (L-glutamato EC₂₀ y glicina
30 µM) para detectar efectos moduladores positivos
del artículo de prueba.

Administración de Artículo de Prueba: La primera pre-aplicación consistirá de la adición de 20 μ L de solución de artículo de prueba concentrado 2X y, segundo, de 20 μ L de artículo de prueba concentrado 1X y agonista a 10 μ L/s (2 segundos de tiempo de aplicación total).

Tabla 1.

Estructura	GluN2A PCA IWB Ephys % potenciación a 3 μ M
1	B
1-A	B
1-B	C
2	A
3	C
4	C
6	C
7	C
8	A
9	B
10	C
11	C
12	A
13	C
14	A
15	C
16	C
17	B
18	C
19	C
20	C

5	21	C
	22	C
	23	C
	23	C
	25	C
10	26	C
	28	C
	29	B
	30	C
	31	C
15	32	C
	33	A
	34	C
	35	B
	36	C
20	37	C
	38	C
	39	A
	40	C
	41	C
	41-A	C
	41-B	C
	42	B
	43	B
	44	C
	44-A	C
	44-B	B
	45	C
	46	C
	47	C
	48	C

5

50	C
51	C
52	C
53	C
54	C
55	C
56	C
66	B
67	A
68	C
70	C

10 Para la **Tabla 1**, "A" indica 10 hasta 75%, "B" indica la
potenciación de >75% hasta 150%; "C" indica la potenciación
de >150%; y "ND" indica no determinable o no determinado.

Otras Modalidades

En los artículos de reivindicaciones tal como "un", "uno", y
15 "el" puede significar uno o más de uno a menos que se indique
lo contrario o que sea evidente por el contexto. Las
reivindicaciones o descripciones que incluyen "o" entre uno o
más miembros de un grupo se consideran satisfechas si uno,
más de uno, o todos de los miembros del grupo están presentes
20 en, empleados en, o de otra manera importantes para un
producto determinado o proceso a menos que se indique lo
contrario o que sea evidente por el contexto. La invención
incluye modalidades en las cuales exactamente un miembro del
grupo está presente en, empleado en, o de otra manera

importante para un producto determinado o proceso. La invención incluye modalidades en las cuales más de uno, o todos de los miembros del grupo están presentes en, empleados en, o de otra manera importantes para un producto determinado o proceso.

Además, la invención abarca todas las variaciones, combinaciones, y permutaciones en las cuales una o más limitaciones, elementos, cláusulas, y términos descriptivos de una o más de las reivindicaciones enlistadas se introduce en otra reivindicación. Por ejemplo, cualquier reivindicación que dependa de otra reivindicación se puede modificar para incluir una o más limitaciones encontradas en cualquier otra reivindicación que es dependiente de la misma reivindicación base. Cuando los elementos están presentes como listas, *por ejemplo*, en formato de grupo Markush, cada subgrupo de los elementos también se describe, y cualquiera del(los) elemento(s) se puede eliminar del grupo. Debería entenderse que, en general, cuando la invención, o aspectos de la invención, se refiere(n) como que comprende(n) elementos particulares y/o rasgos, ciertas modalidades de la invención o aspectos de la invención consisten, o esencialmente consisten de, tales elementos y/o rasgos. Para propósitos de simplicidad, aquellas modalidades no han sido específicamente establecidas en estas palabras en la presente. También se

observa que los términos "que comprenden" y "que contienen" se pretende que sean abiertos y permiten la inclusión de elementos o etapas adicionales. Cuando los intervalos se dan, los puntos finales se incluyen. Además, a menos que se
5 indique de otra manera o que sea evidente por el contexto y comprensión de uno de experiencia ordinaria en la técnica, los valores que se expresan como intervalos pueden asumir cualquier valor específico o sub-intervalo dentro de los intervalos establecidos en diferentes modalidades de la
10 invención, a la décima parte de la unidad del límite inferior del intervalo, a menos que el contexto claramente indique lo contrario.

Esta solicitud se refiere a diversas patentes emitidas, solicitudes de patente publicadas, artículos periodísticos, y
15 otras publicaciones, todas de las cuales se incorporan en la presente como referencia. Si hay un conflicto entre cualquiera de las referencias incorporadas y la especificación actual, la especificación controlará. Además, cualquier modalidad particular de la presente invención que
20 cae dentro del arte previo se puede excluir explícitamente de cualquiera de una o más de las reivindicaciones. Ya que tales modalidades se consideran conocidas por uno de experiencia ordinaria en la técnica, pueden ser excluidos aún si la exclusión no se establece explícitamente en la presente.

Cualquier modalidad particular de la invención se puede excluir de cualquier reivindicación, por cualquier razón, ya sea relacionado o no con la existencia del estado de la técnica.

5 Aquellos expertos en la técnica reconocerán o serán capaces de determinar usando no más que la experimentación de rutina muchos equivalentes a las modalidades específicas descritas en la presente. El alcance de las presentes modalidades descritas en la presente no se pretende que
10 limite a la Descripción anterior, sino que es como se establece en las reivindicaciones adjuntas. Aquellos de experiencia ordinaria en la técnica apreciarán que diversos cambios y modificaciones a esta descripción se pueden hacer sin apartarse del espíritu o alcance de la presente
15 invención, como se define en las siguientes reivindicaciones.